

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK DOKTORA PROGRAMI**

**ZAYIFLAMA DİYETİ UYGULANAN OBEZ BİREYLERDE
BESLENME ZAMANININ SİRKADİYEN RİTİM BELİRTEÇLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

EMEL AYDAN ORAL

DOKTORA TEZİ

ANKARA – 2022

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK DOKTORA PROGRAMI**

**ZAYIFLAMA DİYETİ UYGULANAN OBEZ BİREYLERDE
BESLENME ZAMANININ SİRKADİYEN RİTİM BELİRTEÇLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

HAZIRLAYAN

EMEL AYDAN ORAL

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. GÜL KIZILTAN

ANKARA - 2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı çerçevesinde Emel Aydan ORAL tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 3/01/2022

Tez Adı: Zayıflama Diyeti Uygulanan Obez Bireylerde Beslenme Zamanının Sirkadiyen Ritim Belirteçleri Üzerine Etkisi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

.....
.....
.....
.....
.....

ONAY

Enstitü Müdürü

Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 30/11/ 2021

Öğrencinin Adı, Soyadı: Emel Aydan ORAL

Öğrencinin Numarası: 21710480

Anabilim Dalı: Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

Programı: Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:.....

Tez Başlığı: Zayıflama Diyeti Uygulanan Obez Bireylerde Beslenme Zamanının Sirkadiyen Ritim Belirteçleri Üzerine Etkisi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 141 sayfalık kısmına ilişkin, 30/11/2021 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15.'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.

ONAY

Tarih: ... / ... /

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

TEŞEKKÜR

Üniversite hayatımın ilk yıllarından başlayıp bu güne kadar bilgisini, emeğini, enerjisini ve zamanını her zaman benimle paylaşan, çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek tez konumun belirlenmesinde, çalışmamın planlanmasında, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında bana yol gösteren, her türlü bilimsel, manevi desteği ve sonsuz anlayışını benden esirgemeyen, değerli tez danışmanım Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Gül KIZILTAN'a,

Tez izleme komitesinde yer alarak, tezin planlanması ve gerçekleştirilmesindeki destek ve katkıları için Prof. Dr. Mendane SAKA, Prof. Dr. Hilal YILDIRAN ve Doç. Dr. Perim Fatma TÜRKER'e,

Çalışmamı gerçekleştirebilmem için bugüne kadar almış olduğum eğitimde bilimsel ve manevi desteğini hiç esirgemeyen Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'ndeki tüm hocalarıma ve bölüm sekreteri Hatice ŞAHİN'e

İstatistiksel konularda her zaman bana destek olan Prof. Dr. Mehtap AKÇİL OK'a

Çalışma süresince bana her türlü kolaylığı sağlayan, yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji Bölümü ve Labarotuvan Bölümü'nde görev alan tüm doktor ve personele,

Yaşamımın her aşamasında olduğu gibi çalışmam boyunca da kendilerini hep yanımda hissetmemi sağlayarak bana güç veren, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Gülçin ORAL, canım babam Mehmet ORAL ve canım abim Muhammet Ayhan ORAL'a

Ve çalışmam süresince sabrını, desteğini ve sevgisini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim...

ÖZET

ORAL E.A. Zayıflama Diyeti Uygulanan Obez Bireylerde Beslenme Zamanının Sirkadiyen Ritim Belirteçleri Üzerine Etkisi. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı, Doktora Tezi, 2022.

Beslenme zamanı, suprakiazmatik saat üzerinde net bir eşzamanlama etkisi olmayan çevresel osilatörler için güçlü bir eşzamanlayıcıdır. Günlük yiyecek alımını belirli zaman aralığıyla sınırlandırma ağırlık kaybına yardımcı olmak ve metabolik sağlığı iyileştirmek için enerji kısıtlamasına bir alternatif yol olarak son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Bu araştırma, beslenme zamanının zayıflama diyeti uygulayan bireylerde sirkadiyen ritim belirteçleri üzerindeki etkisini incelemek üzere planlanmış ve yürütülmüştür. Çalışma, Eylül 2019 – Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrin Polikliniğine başvuran kadın bireyler arasından çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllü bireyler ile yürütülmüştür. Çapraz tasarımlı randomize olan bu çalışmaya, 20 – 50 yaşları arasında, beden kütle indeksi (BKİ) 25 – 35 kg/m² arasında olan, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, son 6 ayda diyet hikayesine sahip olmayan ve düzenli gece uykusuna (yatış zamanı 22:00-00.00; uyanış zamanı 06:00- 08:00) sahip olan toplam 29 kadın birey dahil edilmiştir. Bireyler, Grup I (n=15) ve Grup II (n=14) olmak üzere randomizasyon yöntemi ile 2 gruba ayrılmıştır. Bireylerin ağırlık kaybetmesini amaçlayan enerji kısıtlaması olan bireysel beslenme planları oluşturulmuştur. Bu beslenme planları, Grup I'deki bireylere ilk 4 hafta güneşin doğumundan batımına kadar olan süreç içerisinde “zaman kısıtlı beslenme”, Grup 2'deki bireylere ise günün her saatinde yemek yiyebilme olanağı veren “serbest zamanlı beslenme” olacak şekilde bireylere uygulanmıştır. İlk müdahale sürecinin sonunda gruplar 1 haftalık arınma süreci sonunda Grup I'deki bireylere serbest zamanlı beslenme, Grup II'deki bireylere ise zaman kısıtlı beslenme müdahalesi uygulanmıştır. Çalışmanın başlangıcı, 4.haftası ve sonunda bireylerin antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Diyet müdahalesinin iki periyodunu da toplam 20 kişi tamamlamıştır. Antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıklarının zamana göre gruplar içindeki değişimlerine bakıldığında, her iki beslenme düzeninde vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel/boy oranı, biceps deri kıvrım kalınlığı, triceps deri kıvrım kalınlığı ve vücut yağ kütleindeki ortalama değişim istatistiksel açıdan önemli saptanmıştır (p<0.05). Ancak vücut kas kütlesi ve vücut su kütleindeki ortalama değişimlerin sadece zaman kısıtlı beslenme düzeninde istatistiksel açıdan önemli olduğu görülmüştür (p<0.05). Serum açlık kan glukozu, serbest zamanlı

beslenme düzeninde önemli düzeyde azalma göstermiştir ($p<0.05$). Zaman kısıtlı beslenme düzeninde, serum HDL – kolesterol ve leptin düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Biyokimyasal parametreler üzerinde, farklı beslenme düzenleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sonuç olarak, zaman kısıtlı beslenme düzeni serbest zamanlı beslenme düzenine göre, antropometrik ölçümler üzerinde daha fazla değişim sağlamasına rağmen, beslenme müdahaleleri arasında farklılık bulunmamıştır. Yeterli ve dengeli beslenme programlarının yanı sıra obezite tedavisinde zaman kısıtlı beslenme yaklaşımının uygulanması ağırlık kaybında ek bir yarar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Zaman kısıtlı beslenme; serbest zamanlı beslenme; sirkadiyen ritim; antropometrik ölçümler; biyokimyasal parametreler.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:KA19/230) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

ABSTRACT

ORAL E.A. Effect of Feeding Timing on Circadian Rhythm Markers in Obese Individuals Under Weight Loss Diet. Baskent University, Institute of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Doctorate Program, Doctorate Thesis, 2022.

Feeding time is a powerful synchronizer for peripheral oscillators that do not have a clear synchronizing effect on the suprachiasmatic clock. Limiting daily food intake to a specific time period has received a lot of attention in recent years as an alternative to energy restriction to assist weight loss and improve metabolic health. This study was planned and conducted to examine the effect of feeding time on circadian rhythm markers in individuals under weight loss diet. The study was carried out with volunteers who agreed to participate in the study among female individuals who applied to the Baskent University Ankara Hospital Endocrine Polyclinic between September 2019 and October 2020. This randomized crossover design study was conducted between the ages of 20 and 50, with a body mass index between 25 and 35 kg/m², without any chronic disease, no a diet history in the last 6 months, and had regular night sleep (bedtime 22:00-00.00; awakening time 06: 00- 08:00), a total of 29 female individuals were included. Individuals were divided into 2 groups by randomization method, Group I (n=15) and Group II (n=14). Individual nutrition plans with energy restriction aimed at losing weight have been created for individuals. In the first 4 weeks, individuals in Group I were given "time-restricted feeding" diet intervention during from sunrise to sunset period, while individuals in Group 2 were given the "extended feeding" diet intervention, which gave them the opportunity to eat at any time of the day. At the end of the first intervention period, the groups were taken into a 1-week washout period and then extended feeding was given to the individuals in Group I and time restricted feeding was given to the individuals in Group II. The anthropometric measurements and biochemical parameters of the individuals were evaluated at the beginning, the 4th week and the end of the study. A total of 20 individuals carried out both periods of the dietary intervention. While examining the changes in anthropometric measurement, body analysis and skinfold thicknesses within the groups over time, mean change in body weight, body mass index, waist circumference, hip circumference, waist/height ratio, biceps skinfold thickness, triceps skinfold thickness and body fat mass in the both diet interventions were found to be statistically significant ($p<0.05$), however, mean changes in body muscle mass and body water mass were statistically significant only in the time-restricted feeding intervention ($p<0.05$). Serum fasting blood glucose observed a significant decrease in extended feeding

intervention ($p < 0.05$). The decrease in serum HDL - cholesterol and leptin levels was found to be statistically significant in time-restricted feeding intervention ($p < 0.05$). The relationship between different diet interventions and biochemical parameters were found no statistically significant ($p > 0.05$). As a result, although time-restricted feeding provided more changes on anthropometric measurements than extended feeding was no differences between nutritional interventions. In addition to adequate and balanced nutrition programs, the application of a time restricted feeding approach in the treatment of obesity may provide an additional benefit in weight loss.

Keywords: Time restricted feeding; extended feeding; circadian rhythm; anthropometric measurements; biochemical parameters.

This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:KA19/230) and supported by Baskent University Research Fund.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sirkadiyen Ritmin Tanımı	3
2.2. Sirkadiyen Ritmin Önemi.....	3
2.3. Moleküler Düzeyde Sirkadiyen Ritim	4
2.4. Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler	5
2.4.1. Işık.....	5
2.4.2. Beslenme	5
2.4.3. Vardiyalı çalışma	6
2.4.4. Jetlag	6
2.4.5. Sosyal jetlag.....	6
2.4.6. Kronotip	7
2.5. Sirkadiyen Ritim ve Metabolizma.....	7
2.5.1. Sirkadiyen ritim ve hormonlar.....	8
2.5.1.1. Melatonin.....	8
2.5.1.2. Glukokortikoidler	9
2.5.1.3. Leptin.....	11
2.5.1.4. Ghrelin.....	11
2.5.1.5. Adiponektin.....	12
2.5.1.6. İnsülin	12
2.5.2. Sirkadiyen ritim ve glukoz metabolizması	13
2.5.3. Sirkadiyen ritim ve lipid metabolizması.....	16

2.5.4. Sirkadiyen ritim ve protein metabolizması.....	17
2.5.5. Sirkadiyen ritim ve enerji homeostazı.....	19
2.6. Sirkadiyen Ritim Desekrenizasyonu.....	21
2.6.1.Obezite.....	22
2.6.2.Tip 2 diyabet/ insülin direnci.....	24
2.6.3.Kardiyovasküler hastalıklar.....	25
2.6.4.Diğer metabolik hastalıklar.....	25
2.7. Sirkadiyen Ritmin Beslenme Üzerine Etkisi.....	26
2.7.1.Vardiyalı çalışma ve yetersiz uyku düzeni.....	26
2.7.2.Sosyal jetlag.....	27
2.7.3.Gece yeme sendromu (GYS).....	29
2.8.Beslenmenin Sirkadiyen Ritim Üzerine Etkisi.....	29
2.8.1.Beslenme zamanı.....	31
2.8.1.1.Zaman kısıtlanmış beslenme.....	32
2.8.2.Beslenme tarzı.....	33
2.8.2.1.Batı tarzı diyet/yüksek yağlı diyet.....	33
2.8.2.2.Ketojenik diyet (KD).....	35
2.8.2.3. Protein diyetleri.....	35
2.8.2.4.Akdeniz diyeti.....	36
2.8.3. Enerji kısıtlaması.....	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1.Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	38
3.2.Araştırmanın Planı.....	38
3.3.Diyet Müdahalesi.....	39
3.4.Bireylerin Kişisel Özellikleri.....	40
3.5.Antropometrik Ölçümler.....	41
3.5.1.Vücut ağırlığı.....	41
3.5.2.Boy uzunluğu.....	41
3.5.3.Beden kütle indeksi (BKİ).....	41
3.5.5.Kalça çevresi.....	41
3.5.6.Bel/boy oranı (BBO).....	41

3.5.7. Bel/ kalça oranı (BKO).....	42
3.6. Vücut Bileşen Analizi	42
3.7. Biyokimyasal Bulgular	42
3.8. İstatistiksel Analizler	44
4. BULGULAR	45
4.1. Bireylerin Genel Özellikleri.....	45
4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları	46
4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri, Deri Kıvrım Kalınlığı ve Vücut Kompozisyonu.....	54
4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları.....	63
4.5. Bireylerin Beslenme Sürecine Göre Antropometrik Ölçümler, Vücut Kompozisyonu ve Biyokimyasal Bulgularının Ortalama Değerleri Arasındaki İlişki	72
4.6. Bireylerin Beslenme Düzenine Göre Öğün Düzenleri ve Biyokimyasal Bulgular ile İlişkisi.....	80
5. TARTIŞMA.....	84
5.1. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Vücut Ağırlığı ve Vücut Kompozisyona Etkisi.....	84
5.2. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Kan Lipidleri Üzerine Etkisi	87
5.3. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Kan Glukozu Üzerine Etkisi	88
5.4. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Enerji Dengesi ve İştah Hormonları Üzerine Etkisi	90
5.5. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Kortizol Üzerine Etkisi	93
5.6. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Tiroid Hormonları Üzerine Etkisi	94
6. SONUÇLAR.....	96
7. ÖNERİLER.....	98
KAYNAKLAR	100

EKLER

EK 1: Proje Onayı

EK 2: Beslenme Takip Formu

EK 3: Anket Formu

EK 4: Biyokimyasal Bulguların Referans Aralığı

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Bel / boy oranı sınıflaması.....	42
Tablo 4.1. Bireylerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı.....	45
Tablo 4.2. Bireylerin bazı beslenme alışkanlıklarının dağılımı.....	47
Tablo 4.3. Bireylerin öğün tüketme durumlarına göre dağılımı.....	50
Tablo 4.4. Bireylerin sıvı tüketimi ve besin desteği kullanma durumlarına göre dağılımı...53	
Tablo 4.5. Bireylerin başlangıç antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlığı değerlerinin ortalaması.....	54
Tablo 4.6. Çalışmanın başlangıcında bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıkları değerlerinin ortalaması.....	56
Tablo 4.7. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıklarının başlangıç ve 4 hafta sonraki değerlerinin ortalaması.....	59
Tablo 4.8. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıkları değerlerinin ortalaması.....	62
Tablo 4.9. Tüm bireylerin başlangıç biyokimyasal bulgularının ortalaması.....	63
Tablo 4.10. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki başlangıç biyokimyasal bulgularının ortalaması.....	65
Tablo 4.11. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki biyokimyasal bulgularının başlangıç ve 4 hafta sonraki değerlerinin ortalaması.....	68
Tablo 4.12. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki biyokimyasal bulgularının ortalaması.....	71
Tablo 4.13. Bireylerin zaman kısıtlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlığındaki değişimleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki ilişkisi.....	73
Tablo 4.14. Bireylerin zaman kısıtlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlığındaki değişimleri ile açlık glukozu, kan lipitleri ve alt değerleri arasındaki ilişkisi.....	75
Tablo 4.15. Bireylerin serbest zamanlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA- IR değerleri arasındaki ilişkisi.....	77

Tablo 4.16. Bireylerin serbest zamanlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlığındaki değişimleri ile açlık kan glukozu, kan lipitleri ve alt değerleri arasındaki ilişkisi.....	79
Tablo 4.17. Bireylerin uygulanan farklı beslenme düzeni içerisindeki öğün sayılarının, son öğün zamanlarının, uyku süresi ve uyuma zamanlarının dağılımı	81
Tablo 4.18. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme düzenindeki öğün sayıları ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişkisi.....	82
Tablo 4.19. Bireylerin serbest zamanlı beslenme düzenindeki öğün sayıları ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişkisi.....	83

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 3.1. Çalışmaya katılan bireylerin ve çalışma dizaynının gösterimi.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACACA	asetil coa karboksilaz
ACLY	atp sitrat liyazın
ACTH	adrenokortikotropik hormon
AgRP	agouti ilişkili protein
AKT	protein kinaz B
AMP	adenozin monofosfat
AMPK	adenozin monofosfat ile aktive olan kinaz
ARC	arkuat çekirdek / subparaventricular zone
ARNTL	aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokator benzeri protein
ATGL	adipoz trigliserit lipaz
ATP	adenozin trifosfat
BBO	bel boy oranı
BIA	biyoelektrik impadans analizi
BKI	beden kütle indeksi
BKO	bel kalça oranı
BMAL1	beyin ve kas aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokator benzeri 1 / brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1
CART	kokain ve amfetamin düzenleyici transkript
CK	kazein kinaz
CLOCK	sirkadiyen lokomotor çıkış döngülerinin oluşumu kaput geni / circadian locomotor output cycles kaput
CNS	merkezi sinir sistemi / central nervous system
CO ₂	karbondioksit
CPT	karnitin palmitoil transferaz
CREB	adenozin monofosfat yanıt elemanı bağlayıcı proteini / camp responsive element binding protein
CRF	kortikotropin salıcı faktör
Cry	kriptokrom / cryptochrome
Dbp	d- binding protein;
DHA	dokosa heksaenoik asit
DIT	diyet kaynaklı termojeniz
DMH	dorsomedial hipotalamik çekirdek / dorsomedial hypothalamic nucleus
DNA	deoksiribo nükleik asit
DSÖ	dünya sağlık örgütü
dTRF	gecikmeli zaman kısıtlı beslenme
EGCG	epigallocatechin-3-gallate
EPA	eikosa pentaenoik asit
eTRF	erken zaman kısıtlı beslenme
FABP	yağ asidi bağlayıcı proteinler / fatty acid-binding protein
FOXO1	forkhead box o1
GALP	galanin benzeri peptit
GC	glukokortikoid
GCK	glukokinaz
GH	büyüme hormonu / growth hormone
GLUT	glukoz transporter

GSK	glikojen sentaz kinaz
GYS	gece yeme sendromu/ night eating syndrome
HFD	yüksek yağlı diyet/ high fat diet
Hnf4 α	hepatosit nükleer faktör 4 alfa
HPA	hipotalamus – hipofiz -adrenal
HSL	hormona duyarlı lipaz
IGF	insülin benzeri büyüme faktörü
IL - 6	interlökin - 6
IL - 1	interlökin – 1
IRS	insülin reseptörü substratı
ipRGC	fotoreseptif retinal ganglion hücreleri/ photoreceptive retinal ganglion cells
KD	ketojenik diyet
KLF-15	krüppel benzeri faktör 15 / kruppel like factor 15
KVH	kardiyovasküler hastalıklar
LAN	geceleri ışıklı ortam / light at night
LPL	lipoprotein lipaz
mRNA	mesajcı ribonükleik asid
mTOR	rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi /mammalian target of rapamycin
NADH	nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NAMO	besin beklentisi metabolik osilatörünü / nutrient anticipation metabolic oscillators
NPAS	neuroal pas domain protein 2
NPY	nöropeptit y
NRF2	the nuclear factor erythroid 2–related factor 2
NURR1	nuclear orphan transcription factor nur-related receptor 1
O- β -GlcNAc/ O-GlcNAc	β -bağlı n- asetilglukozamin
OCT	ornitin karbamoil transferaz
OGT	β -bağlı n- asetilglukozamin transferaz
OPG	osteoprotegerin
PAS	per – arnt – sim kinaz
Per	period homolog drosophila
PGC	peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-koaktivatör
PKA	protein kinaz a
POMC	proopio melanokortin türevleri
PP1	protein fosfat 1
PPAR	peroksizom proliferatör aktive reseptörleri
PPP	pentoz fosfat yolu
PPRE	peroksizom-proliferatör yanıt elemanı
PVN	paraventriküler çekirdek / paraventricular nucleus
REV-ERB	reverse erythroblastosis virus
ROR	retinoik asitle ilişkili orfan nükleer reseptörler
RQ	solunum katsayısı/ respiratory quotient
SAM	s-adenozil metiyonin
SCN	suprakiazmatik nukleus
SIRT	sirtuin
sPVZ	subparaventriküler bölge / subparaventricular zone

TNF α	tümör nekrozu faktörü alfa
TR α	tiroid hormon reseptörü α / thyroid hormone receptor α
TRF	zaman kısıtlı besleme / time restricted feeding
TTL	transkripsiyonel-translasyonel geribildirim döngüsü / transcriptional–translational feedback loop
WAT	beyaz adipoz doku / white adipose tissue

1.GİRİŞ

Biyolojik saat olarak da bilinen sirkadiyen ritim; dünyanın kendi eksenini etrafında yaklaşık 24 saat süren dönüşünün canlılar üzerinde oluşturduğu biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal ritimlerin bir gün içerisinde tekrar edilmesi olarak tanımlanmaktadır. İnsandaki en belirgin sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık döngüsündeki ritmik değişikliklerdir. İnsan, gündüz yaşama özelliği sergileyen “diurnal” bir canlıdır. Beslenme, egzersiz, çalışma gibi çoğu aktiviteyi gün içinde yapmakta ve geceleri ise dinlenmektedir (1). Sirkadiyen ritim, günlük beslenme davranışının, hormon salınımının, uyku/uyanıklık ritminin düzenlenmesinde ve ayrıca büyüme faktörleri, immün fonksiyonları ve birçok genin ekspresyonunu düzenlediği gibi doku büyümesi, kan basıncı kontrolü, kan glukozu regülasyonu, kalp atımı gibi pek çok fizyolojik olay ve doku homeostazındaki hücre yolaklarda önemli role sahiptir (2). Ancak, modern yaşamla birlikte bu sistem üzerinde değişimler meydana gelmektedir. Modern hayatın insanlara sunduğu vardiyalı çalışma saatleri, gece çalışma, gece yeme sendromu ve uyku bozuklukları bu ritmi bozabilmektedir (1). Canlılarda hipotalamusun bilateralinde bulunan suprakiazmatik nukleus (SCN), 24 saatlik süre ile elektriksel aktivitenin otonom ritmini meydana getirmektedir. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde en önemli faktör ışıktır. Suprakiazmatik nukleusa gelen ışıkla beraber SCN beyin ve diğer periferik organlara sinyal göndererek günlük ritmi düzenlemektedir (2). Sanayileşmenin getirdiği en önemli değişikliklerden biri olan gece çalışmasının, yapay ışığa maruz kalmanın ve uyku süresindeki azalmanın da obezite patogenezi katkı sağladığı hipotezi öne sürülmüştür (3).

Obezite, vücutta sağlığı tehdit edecek derecede anormal ya da aşırı miktarda yağ birikimidir. Obezitenin görülme sıklığı ülkemizde ve birçok ülkede artmakta ve yanlış beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı, genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok faktörün etkileşimi obeziteye neden olmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmese de sirkadiyen ritim bozukluklarının da obezite üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Uyku süresinin azalmasının veya düzeninin bozulmasının yanında uyku zamanının değişmesi de sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olmaktadır (2). Ayrıca, besin alımının ve diyet kompozisyonunun değiştirilmiş zamanlaması ile merkezi ve çevresel saatler arasındaki senkronizasyon, periferik saatlerin SCN'den ayrılmasına ve metabolik bozuklukların gelişmesine yol açabilmektedir (4). Sirkadiyen ritmin bozulması, hastalık riskini artırabilirken, günlük

beslenme /açlık döngülerini düzenleyen zaman kısıtlı beslenmenin, günlük ritimlerin devamlılığını sağlayarak metabolik hastalıkların oluşumunu azaltabilmektedir. Bu bulgular, sirkadiyen ritimlerin bütünleştirici rolünü vurgulamakta ve hastalıkların tedavisi için yeni bir bakış açısı sunmaktadır (5). Günlük besin alımını sınırlı bir zamanla sınırlandırma, gece boyunca açlığı uzatmaya yönelik beslenme şekli, zaman kısıtlı besleme (TRF) olarak adlandırılmaktadır. Bu beslenme şekli, ağırlık kaybına yardımcı olmakla birlikte, metabolik sağlığı iyileştirmek için enerji kısıtlamasına alternatif olarak son yıllarda büyük ilgi görmüştür (6).

Bu çalışma, zaman kısıtlı beslenme düzenin, obez kadınlarda vücut bileşimleri ve biyokimyasal bulgular üzerindeki etkisinin incelenmesi amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sirkadiyen Ritmin Tanımı

Sirkadiyen terimi, “yaklaşık” ve “süre” olmak üzere iki Latince kelimeden türetilmiş olup, yaklaşık olarak “bir gün” olarak tanımlanmıştır. Sirkadiyen ritim ise, biyolojik veya sirkadiyen saat olarak adlandırılmaktadır (7). Sirkadiyen ritimler, kendi kendini sürdüren ve yaklaşık 24 saatlik periyodik bir düzene sahip içsel zaman düzenleme sistemi yani sirkadiyen saat tarafından yönlendirilirler (8). En az 20.000 nörondan oluşan memelilerde sirkadiyen saat 2 kısımda incelenebilmektedir. Birinci kısım, sirkadiyen sistemin ana bileşeni, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SCN) yer alan merkezi düzenleyici saat; ikinci kısım ise, vücudun çeşitli dokuları olan kalp, karaciğer, mide, yağ dokusu ve pankreas gibi organlarda bulunan periferik saatleri içermektedir (7, 8). Merkezi ve periferik saatlerden oluşan sirkadiyen sistem, otonom sinir sistemi ve hormonal ritimler yoluyla, ışık ve besin dahil olmak üzere dış işaretlerle iç sinyalleri birleştirilen ve senkronize edilen bir içsel saat ağından oluşmaktadır. Retina tarafından tespit edilen ortam ışığı, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerinde bulunan merkezi saatin en güçlü senkronizörüdür. Besin alımı ise, periferik saatlerin fazını modüle ederken, genellikle ışığa senkronize olan suprakiazmatik saatin salınımlarını değiştirmemektedir (9).

2.2. Sirkadiyen Ritmin Önemi

Canlılardaki sirkadiyen ritim, organizmaların ortamın aydınlık/karanlık döngüsünde yaklaşan değişiklikleri tahmin etmesine izin veren fizyolojik süreçlerdeki ritmik değişikliklerdir. Bu durum, canlıların metabolizmalarının değişen çevresel koşullara adapte olmasına ve metabolik süreçlerini günün en uygun saatlerinde gerçekleştirebilmelerine katkı sağlamaktadır. (10). Sirkadiyen sistem, metabolik, fizyolojik ve davranışsal fonksiyonların salınım yapmasını düzenleme ve geçici bir ayırım düzeni sağlayarak , çatışan davranışların (örn. beslenme ve uyku) veya birbiriyle çatışan fonksiyonların (örneğin glukogenez ve glikoliz) hücresel olarak eşzamanlı olarak ortaya çıkmasını önlemektedir. Sirkadiyen sistem, ayrıca bu işlevlerin, günün aydınlık ve karanlık durumunun değişmesi gibi ortamdaki günlük öngörülebilir olayları tahmin etme veya bunlarla aynı fazda olmasına izin vermektedir (9).

2.3. Moleküler Düzeyde Sirkadiyen Ritim

Memelilerdeki hücresel saat mekanizması, sırasıyla gece ve gündüz saatlerinde aktif olan bir pozitif ve bir negatif kol ile bir dizi çekirdek saat geninin bir transkripsiyonel-translasyonel geribildirim döngüsünden (TTL) oluşmaktadır (11). Pozitif kol, sirkadiyen lokomotor çıkış döngülerinin oluşumu kaput geni (CLOCK) ve beyin ve kas aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokator benzeri 1 (BMAL1) içermektedir. Negatif kolda ise, periyodun ekspresyonunda heterodimerinin oluşumu (Per, Per1, Per2 ve Per3 dahil) ve Cryptochrome (Cry, dahil Cry1 ve Cry2) ve düzenleyici bölgelerde bağlayıcı olarak E-Box yer almaktadır. Gece boyunca, sırayla, biriken Per'ler ve Cry'ler çekirdeğe translokasyon yapmaktadır. Böylelikle, CLOCK ve BMAL1 proteinlerinin transkripsiyonel aktivitesini inhibe ederken, Per ve Cry'nin azalması bir sonraki CLOCK ve BMAL1 üzerindeki inhibasyonu hafifletir ve bu süreç yeni bir transkripsiyonel aktivasyon döngüsü başlatmasına izin vermektedir. Ayrıca, CLOCK'un periyodik oksidasyonu, CLOCK-BMAL1 heterodimerizasyonunu ve E-box bağlanmasını stabilize ederek sirkadiyen gen ekspresyonunun salınımını artırmaktadır. İkincil transkripsiyonel translasyonel geribildirim döngüsü, retinoik asitle ilişkili orfan nükleer reseptörler (ROR'lar, ROR α / β / γ) ve proteinleri (REV-ERB'ler, REV-ERB α / β), CLOCK / BMAL1 transkriptlerini aktive veya inhibe ederek doğrudan sirkadiyen ritmi düzenleyebilmektedir. Bu transkripsiyonel-translasyonel geribildirim döngüleri, 24 saate yakın bir periyodiklik ile bir transkripsiyonel döngü sağlamaktadır. Son zamanlarda, Dbp (albümin bölgesi D bağlayıcı protein) ve Hnf4 α (hepatosit nükleer faktör 4 alfa)'nın da sirkadiyen saati etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, sirkadiyen salınımların, Per2 fosforilasyonu yoluyla kazein kinaz 1/2 (CK1/2) tarafından transkripsiyonel olarak değiştirilebileceği de bildirilmiştir (8, 11).

Memelilerin sirkadiyen sistemi hiyerarşik bir şekilde düzenlenmiştir. Moleküler şekilde oluşan bu saat düzeni, tüm hücrelerde görülmektedir. Fizyolojik olarak anlamlı ritimler oluşturmak için, doku saatlerinin birbirleriyle ve harici zamanla uygun şekilde hizalanması gerekmektedir. Memelilerde ışık başlıca "Zeitgeber'tir", yani zaman veren anlamına gelmektedir. Hipotalamik suprakiazmik çekirdekte (SCN) bulunan bir ana merkez nokta, endojen ritimler ve aydınlık/karanlık döngüsü gibi çevresel zaman ipuçları arasında ana arayüz görevi görmektedir. SCN, SCN saat geni ekspresyonunu ve nöronal aktiviteyi sağlamak için fotopigment melanopsini eksprese eden fotoreseptif retinal ganglion hücrelerinden (ipRGC'ler) fotik girdileri almaktadır. SCN'yi hedef alan hipotalamik yapılardan gelen efferent yolların çoğu, subparaventriküler bölge (SPVZ), arkuat çekirdek

(ARC), paraventriküler çekirdek (PVN) ve dorsomedial hipotalamik çekirdek (DMH)'dur. Bu yapılar aracılığıyla, SCN çok sayıda fizyolojik sistemi düzenlemektedir. Ayrıca, ışık dışındaki çevresel faktörler de sirkadiyen sistemin zeitgeberi olarak yer alabilmektedir. Örneğin, geçici olarak kısıtlanmış besin ulaşılabilirliği, periferik doku ve bazı merkezi sinir sistemi (CNS) saatlerinin güçlü bir senkronizördür, ancak merkezi saat olan SCN'nin üzerinde çok az bir etkiye sahiptir (11).

2.4. Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler

2.4.1. Işık

Retina tarafından algılanan ışık, suprakiazmatik çekirdeklerin en güçlü senkronizördür. Foto algılama, retina fotopigmentleri ile, özellikle seyrek bir ganglion hücresi popülasyonunda ifade edilen melanopsin ve ayrıca melanopsinerjik hücelere çıkıntı yapan çubuklar ve koniler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu ışığa duyarlı ganglion hücreleri, retinohipotalamik kanal yoluyla suprakiazmatik çekirdeğe doğrudan afferentler göndermektedir. Ayrıca, retina, memelilerde ışığa duyarlı tek organ olduğundan, periferik saatler, merkezi saat aracılığıyla dolaylı olarak aydınlık/karanlık döngüsüne senkronize edilmektedir. Bununla birlikte, ışık, fonksiyonel bir suprakiazmatik saati olmayan ve düzenli bir aydınlık/karanlık döngüsüne maruz kalan farelerin periferik organlarında saptanan günlük ritmik düzeni sağladığı için periferik zamanlamayı etkilemektedir (9).

2.4.2. Beslenme

Periferik saatler, besin tüketimi ile ilgili zamanlama ipuçlarından önemli ölçüde etkilenebilmektedir. Beslenme / açlık döngülerine duyarlılıkta, organlar arası periferik saatlerde farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin; karaciğer saat fazında, akciğer saat fazına göre daha hızlı kaymalar görülmektedir. Beyinde de birçok merkezi saat yemek zamanına göre kaydırılabilir. Bunun aksine, merkezi saat, aydınlık ve karanlık koşullar altında tutulduğunda, kısıtlı besleme ile kolayca değiştirilememektedir. Bu nedenle, zamanlanmış kısıtlı beslemeye yanıt olarak, beyin ve periferik saatler, suprakiazmatik saatin kontrolünden ayrılır ve bu da bir iç eşzamansızlaşma durumuna yol açmaktadır. Besin mevcudiyetindeki günlük dalgalanmalar, günlük yiyecek erişiminin beklenen süresinden önce ifade ettikleri ritmik bir davranışı (yani, yiyecek ile ilgili beklenti aktivitesi) ortaya çıkarmaktadır. Bugüne kadar, yaygın görüş, yiyecek ile ilgili etkinliğin beyin ağı tarafından kontrol edildiği ve "besine karışabilen bir osilatör" veya daha basit bir şekilde "yemek saati" şeklinde

tanımlanmıştır. Birçok periferik bez kısıtlı beslenmeden etkilenmekte ve sonuç olarak, besin alımından veya açlıktan etkilenen çeşitli hormonların günlük düzeyleri, zamana bağlı kısıtlı beslenme tarafından büyük ölçüde değişmektedir (9).

2.4.3.Vardiyalı çalışma

Vardiyalı çalışma, aydınlık/karanlık döngüsü, uyku ve yemek yeme arasındaki normal olan eşzamanlı düzenin bozulduğu bir durumdur. Aktivite periyodu gündüz / gece döngüsüne göre tersine çevrilen gece vardiyasında çalışan bireylerin metabolik sendrom geliştirme olasılığı çok daha yüksektir (12). Yemek yeme ve uyku gibi davranışlar, sirkadiyen ipuçlarla aynı hizalamada olmadığında, endojen sirkadiyen ritimlerin bütünlüğünü tehlikeye atan yanlış hizalama meydana gelebilmektedir. Uyumsuz yemek yeme ve uyku zamanlaması nedeniyle tekrarlayan ritim bozulmalarının obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak, beslenme/açlık ve uyku/uyanıklık davranış döngülerinin tamamen tersine çevrilmesi nedeniyle kronik olarak sirkadiyen yanlış hizalama yaşayan vardiyalı çalışan bireyler, bu etkiler için en güçlü kanıttır (13).

2.4.4. Jetlag

Jetlag, sirkadiyen zaman dilimleri arasında seyahat etmenin neden olduğu ve dahili sirkadiyen saat ile hedefin yerel saati arasında yanlış hizalamaya neden olan bir uyku bozukluğu olan sirkadiyen zaman uyumsuzluğu olarak bilinir. Aynı zamanda bu sekronizasyon bozulması, jetlag sendromu olarak adlandırılmaktadır (14, 15). Bireylerin, bu senkronizörlerdeki ani bir değişime uyum sağlayamaması, vücut ve dış çevre arasında bir senkronizasyon bozukluğuna neden olmaktadır (15). Bu sendrom, uyanıklık eksikliği, hafif uyku, sinirlilik, stres, sporcularda performansta bozulma ve depresif ruh haline neden olabilmektedir. Hipotalamus – Hipofiz -Adrenal (HPA) ekseninin stres tepkisinin düzenlenmesindeki rolü göz önüne alındığında, kortizol jetlag sendromunun güvenilir bir belirteci olarak kabul edilebilir ve glukokortikoid ritmindeki bozulma, metabolik ve fiziksel değişikliklerle ilişkilendirilebilir (14).

2.4.5. Sosyal jetlag

Hafta boyunca uyku ve yemek zamanlarındaki değişiklik gibi daha hafif sekronize olmayan davranış kalıpları, modern toplumda oldukça yaygın görülmektedir. Bireylerin çalışmadığı günlerde, çalışma günlerine göre uyku veya beslenme zamanlamasındaki farklılar olarak oluşan bu durum sosyal jetlag olarak tanımlanmaktadır (13). Sosyal jetlag

olarak adlandırılan bu fenomen, gündüz çalışan nüfusun % 87 kadarı tarafından yaşanmaktadır (6). Modern yaşamın talepleri, birçok bireyin sabah öğünlerini geciktirmesine, düzensiz yeme alışkanlıkları ve besin alımını gece saatlerine yaymasına neden olmaktadır (13). Özellikle besin alımının zamanlaması, günün ilerleyen saatlerinde ve uyku vaktine daha yakın zamanlarda besin tüketimi daha yüksek vücut ağırlığı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar ön plana çıkmıştır (16, 17).

2.4.6. Kronotip

Dış faktörler, canlı biyolojik ritminde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu durumun en önemlileri karanlık ve ışık gibi çevresel sinyallerdir. Sirkadiyen ritmi etkileyen bu çevresel koşullara göre bireylerin fizyolojik ve genetik özelliklere; sabahcıl ya da akşamcıl tiplerinde incelenmesi kronotip olarak adlandırılmaktadır. Kronotipi belirleyen en önemli olay çevresel ışık ve karanlık döngüsüdür. Doğum esnasında düşük süreli fotoperiyoda maruz kalanlar sabahcıl, doğumla birlikte fotoperiyod süresini daha uzun süre yaşayanlar ise akşamcıl tipler olarak karşımıza çıkar. Akşam erken yatıp, sabah erken kalkan ve günün ilk periyodu olan sabah saatlerinde kafein gibi herhangi bir uyarıcı madde almaksızın kendilerini daha enerjik hisseden tiplerdir. Sabahcıl tiplerin; gerek fiziksel gerekse bilişsel performansları sabah saatlerinde daha yüksektir. Akşamcıl tipler ise, gece geç saatlerde yatıp, sabah güçlükle uyanabilen ve öğleden sonra ki saatlerde uyarılmışlık düzeyleri maksimale ulaşan, dolayısıyla öğleden sonra ve akşam saatlerinde daha iyi performans gösteren tiplerdir. Kronobiyoloji çalışmalarında; sabahcıl tipler “tavuklar (lark)”, akşamcıl tipler ise “baykuşlar (owl)” olarak adlandırılmaktadır (18).

2.5. Sirkadiyen Ritim ve Metabolizma

Memeli genlerinin çoğu, ekspresyon seviyelerinde günlük dalgalanmalar sergilemekte, bu da normal fizyolojide sirkadiyen ekspresyon ritimlerini, bilinen en büyük düzenleyici sistem olarak nitelendirmektedir. Hücre otonom sirkadiyen saatleri, binlerce genin işlevinde yaklaşık 24 saatlik salınımlar oluşturmak için gün içerisinde aydınlık/karanlık ve beslenme/açlık döngüleri ile etkileşime girmektedir. Salgılanan moleküllerin ve sinyal bileşenlerinin sirkadiyen ifadesi, hücreler ve dokular arasında zamanlama bilgisinin iletilmesini sağlamaktadır. Bu tür hücre içi ve hücreler arası günlük ritimler, hem enerji kullanımını yöneterek hem de uyumsuz süreçleri geçici olarak ayırarak fizyolojiyi optimize etmeye yardımcı olmaktadır. Kronik olarak sirkadiyen ritim bozulması ise, metabolik hastalık riskini artırabilmektedir. Bunun tersine, enerji kısıtlaması olmadan günlük beslenme ve açlık döngülerini uygulayan zaman kısıtlamalı beslenme şekli, günlük ritimleri

sürdürerek metabolik hastalıkların oluşumunu azaltabilmektedir. Bu bulgular, sirkadiyen ritimlerin fizyolojide bütünleştirici bir rolünü vurgulamaktadır ve metabolik bozulmanın bir ayırt edici özelliği olan kronik hastalıkların tedavisi için yeni bir bakış açısı sunmaktadır (5).

2.5.1. Sirkadiyen ritim ve hormonlar

2.5.1.1.Melatonin

Melatonin, esas olarak pineal (epifiz) bez tarafından sentezlenen bir hormondur. Dolaşımdaki melatonin, epifiz bezinde, hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek (SCN) bölgesinde merkezi sirkadiyen sistem tarafından kontrol altında üretilmektedir (19). Bu lipofilik hormon, hem diüurnal (gündüz aktif) hem de noktürnal (gece aktif) hayvanlarda geceleri epifiz bezi tarafından her zaman salgılanma özelliğine sahiptir. Fakat, melatonin üretimi özellikle ışık varlığında düşük salınımlı olmakla birlikte, gece boyunca salınımı artmaktadır. Bu sebeple, uykuyu tetikleyici ve destekleyici özelliğe sahiptir. Bu özel zamanlama, melatoninin "uyku hormonu" yerine "gece hormonu" olarak tanımlanmasını sağlamaktadır (9).

Pineal melatoninin en iyi bilinen işlevi, mevsimsel fizyolojiyi kontrol etmek için gün uzunluğundaki mevsimsel değişikliklerin (fotoperiyodik ipuçları) entegrasyonu sağlamaktır. Ayrıca, ilgili endokrin değişikliklerini tetiklemek için çevresel aydınlık/karanlık döngüsüne ilişkin bilgileri (özellikle gün uzunluğundaki değişikliklere yanıt olarak) iletme (9, 19) Pineal melatoninin gece salgılanması, gece süresiyle orantılı olduğundan, fotoperiyodik türlerde enerji metabolizmasının mevsimselliğini düzenleyen nöroendokrin değişikliklere dönüştürmektedir. Melatonin sentezinin gece fazı, suprakiazmatik işaretlerin kontrolü altında epifiz bezine noradrenerjik (sempatik) afferentler tarafından spesifik olarak aktive edilmektedir. Melatonin pinealositlerde depolanmamakta ve epifiz bezinden kan dolaşımına salınması sentezden hemen sonra gerçekleşmektedir. Ek olarak, plazma melatoninin günlük ritmi, uyku bozuklukları ve beslenme koşullarına göre nispeten dayanıklıdır (hem suprakiazmatik saatin hem de melatonin ritminin faz kayması sırasında enerji kısıtlaması hariç). Bu nedenle, plazma melatoninin gece seviyeleri, sinaptik bir yolla merkezi saat tarafından kontrol edilen epifizin noradrenerjik aktivasyonunu yakından yansıtmaktadır. Örneğin insanlarda, dolaşımdaki melatoninin günlük ritmi, genellikle suprakiazmatik saat işleyişinin bir faz belirteci olarak kullanılmaktadır (9).

Günlük melatonin salgılanmasının, salınımlı yapıların fazını düzenleyerek içsel senkronizasyona katıldığını göstermektedir. Birincisi, gebelik ve emzirme döneminde, anneden gelen gece melatonin, plasenta ve süt yoluyla bebeklere zamanlama ipuçları

sağlamaktadır. İkincisi, yetişkinlerdeki melatonin merkezi saatin kendisinin geri bildirimlerini düzenleyebilmektedir. Örnek olarak, günlük melatonin infüzyonu, sürekli karanlıkta tutulan sıçanlarda dinlenme / aktivitenin sirkadiyen ritmini ve suprakriyazmatik saat işleyişini senkronize edebilmektedir. Endojen melatonin ritmi, uyku / uyanıklık döngüsünü kontrol eden saatlerin eşleşmesini kolaylaştırmaktadır. Dahası, melatonin sinyalleri beyin ve periferik bölgenin moleküler saat işleyişini etkilemektedir (9).

Melatonin sinyallerinin periferik saatlerin besinle senkronizasyonu ile ilgili olduğu bilinmemektedir. Aksine, pinealektomi, farelerin yiyeceğe erişimden önce ifade edilen besin beklentisi aktivitesinde bir azalmaya yol açarak, endojen melatonin ritminin yemek zamanı davranış beklentisinin bazı yönlerini değiştirdiğini düşündürmektedir. Melatonin ipuçları diğer hormonal ritimlerin şeklini veya aşamasını etkilemektedir(9). Pinealektomili farelerde leptin sekresyonunun ritmik olmadığı ve kortizol ritminde faz kaymaları olduğu görülmüştür (20, 21) Melatonin, pankreas adacıklarından sirkadiyen insülin salınım aşamalarını da düzenlemektedir. Ayrıca, kültürlenmiş adipositlerde melatoninin zamanlanmış uygulamasının, ritmik leptin salınımı desteklediği görülmektedir (22).

2.5.1.2.Glukokortikoidler

Birçok hormon ve ana endokrin eksenlerinin çoğu, güçlü sirkadiyen ritimler göstermektedir. Kandaki glukokortikoid seviyeleri (GC'ler), memeli sisteminde gözlenen en ritmik işlevler olduğu için Hipotalamus – Hipofiz – Adrenal (HPA) ekseninin sirkadiyen düzenlenmesi üzerine özellikle çalışılmıştır. Hem glukokortikoidler hem de katekolaminler, diğer dokulardaki sirkadiyen saatlerin ve ritimlerin senkronizasyonunda rol oynamaktadır. HPA eksen aktivitesi, strese yanıt olarak farklı fizyolojik sistemleri ve davranışları koordine etmektedir. Glukokortikoidler, HPA ekseninin aktivasyonunun son ürünleridir (11). Glukokortikoidler kolesterolden adrenal bezlerde üretilirler. İnsanlarda ve hamsterlerde ana glukokortikoid kortizol; sıçanlarda ve farelerde kortikosterondur (9). Glukokortikoidler, ultradiyan ve sirkadiyen (günlük) ritmik düzende salınmaktadırlar. Ultradiyan (pulsatil olarak da bilinir) glukokortikoid ritimleri, hipotalamus ve hipofiz yoluyla Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) üretimini baskıladığı bir negatif geri bildirim döngüsü tarafından kontrol edilmektedir. Sirkadiyen glukokortikoid ritmi, HPA aktivitesi aksine, SCN kontrollü otonomik innervasyonu ve adrenokortikal saatleri içermektedir (11).

Glukokortikoid sekresyonunun sirkadiyen ritmi sırasıyla diüurnal ve noktüurnal türlerde şafak (gün ağarırken) ve alacakaranlıkta (gün batarken) olmak üzere tipik olarak aktivitenin başlamasından önce yükselmeye başlamaktadır. Glukokortikoidlerin sirkadiyen ritmi,

hipotalamusun paraventiküler çekirdeklerinde kortikotropin salgılayan hormonun kontrolü altında ön hipofiz tarafından salınan günlük kortikotropin varyasyonlarına bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, adrenal steroidogenezin duyarlılığı, hem adrenal saat işleyişi hem de suprakiazmatik saat tarafından zaman kontrolü ile sağlanmaktadır. Glukokortikoidlerin günlük değişimleri, HPA eksenini ve otonom sinir sistemini aktive edecek stres durumunda azaltılabilmektedir. Akut ve kronik stres, bu nedenle dolaşımdaki glukokortikoidlerin aracılık ettiği zamansal ipuçlarını değiştirebilmektedir. Glukokortikoid reseptörünün bir agonisti olan deksametazon uygulaması, başlangıçta fibroblastlarda gösterildiği ve kemirgenlerde ve hatta insanlarda diğer hücre tipleri üzerinde yapılan sayısız çalışma ile onaylandığı üzere, periferik saatlerin güçlü bir senkronizördür. Hem karaciğerde hem de beyaz yağ dokusunda, glukokortikoid ritmi, adrenaletomili hayvanlarda aritmileriyle gösterildiği gibi, metabolik genlerin günlük salınımlarında önemli bir rol oynamaktadır (9).

Glukokortikoid ipuçlarına veya yokluğuna karşı, pineal ve tükrük bezlerindeki saat geni ritmikliği hassas değilken, kornea ve böbrek saatlerinin ise oldukça hassas olduğu görülmüştür. Glukokortikoid ipuçları, adrenaletomi uygulanmış sıçanlarda plazma leptin ritminin 4 saatlik faz ilerlemesiyle gösterildiği gibi, diğer hormonal ritimlerin fazını da etkileyebileceği görülmüştür (23). Bu bulgular birlikte, glukokortikoid ritmin önemli bir periferik saat düzenleyicisi olduğunu, ancak her zaman gerekli olmadığını göstermektedir. Beyinde, dolaşımdaki glukokortikoidlerin günlük varyasyonları, stria terminalis çekirdeği, merkezi amigdalanın ve serotonin sentezleyen bölgeler gibi çeşitli alanlar için kritik zaman tutma özelliklerine sahiptir. Öte yandan, sentetik glukokortikoidleri gün boyunca sürekli veya akut olarak uygulayarak kortikosteron ritmini engelleyerek, gen salınımlarını bozmaktadır. Bu özellikler, glukokortikoidlerin fizyolojik ritminin beyin işleyişini ve ritmikliği kontrol etmekteki önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, glukokortikoidler, merkezi saatin işlevini dolaylı yollarla modüle edebilmektedir. Adrenal glukokortikoidlerin, merkezi saatin ışığa senkronizasyonu üzerindeki düzenleyici etkileri, günlük ritmikliği dolaşımdaki glukokortikoidler tarafından kontrol edilen orta beyin çekirdeklerinde serotonerjik projeksiyonları içermektedir. Yiyecek erişimi olağan dinlenme süresiyle sınırlı tutulduğunda (örneğin gece kemirgenleri için gündüz vakti), suprakiazmatik saat tarafından kontrol edilen glukokortikoidlerin sirkadiyen ritmine ek olarak, beklenen yemek zamanından önce glukokortikoidlerde beklenen bir artış meydana gelmektedir. Periferik saatlerin beslenme ile senkronizasyonu ile ilgili olarak, adrenaletomi ve değiştirilmiş glukokortikoid sinyalleri, karaciğer ve böbrek saatlerinin beslenmeye bağlı faz kaymalarını hızlandırabilmektedir. Bu nedenle, glukokortikoidlerin katkısı, periferik organların günün

beklenmedik zamanlarında öğünlerin senkronize olmayan etkilerini baskılamak için merkezi saatten zamansal ipuçları sağlama olasılığını artırmaktadır (9).

2.5.1.3. Leptin

Adipositler tarafından sentezlenen leptin, besin alımını inhibe etmek için mediobasal hipotalamusa etki eden, ayrıca glikoz ve lipidlerin periferik metabolizmasında rol oynayan bir hormondur. Leptinin biyolojik aktivitesi, serumdaki ana bağlayıcı protein olan leptin reseptörü tarafından modüle edilmektedir. Bu adipokinin plazma seviyeleri, besin alımından sonra artan düzeylerde günlük şekilde salınmaktadır. Ritmik leptin ayrıca suprakiazmatik ve adiposit saatleri tarafından kontrol edilmektedir (9, 24). Serum leptin seviyelerinin ultradiyan ve sirkadiyen ritmikliğe sahip olduğu, fakat leptin reseptörünün ise leptine zıt bir diüurnal varyasyona sahip olduğu gösterilmiştir (25, 26). Fizyolojik olarak leptinin, gece boyunca en yüksek konsantrasyona ve gün içinde en düşük konsantrasyona sahip bir sirkadiyen ritme sahip olduğu bilinmektedir (27). SCN, leptin reseptörlerini içerir. Böylece leptin, SCN nöronlarının iletimsel özelliklerini doğrudan modüle edebilir ve bu şekilde, metabolik süreçlerin sirkadiyen saati etkilediği mekanizmaya katkıda bulunabilmektedir (4).

Gavrila ve ark. (28), leptin seviyelerinin, akşamları veya gecenin erken saatlerinde en yüksek seviyelere ulaştığını; gün içinde ise, aşamalı bir leptin artışı meydana geldiğini görmüşlerdir. Leptin seviyeleri, ilerleyen saatlerde gece boyunca ve sabahın erken saatlerinde en düşük seviyeye düşmüş ve adiponektin-leptin ilişkisinin aksine, adiponektin ve leptin reseptörlerinin seviyeleri 24 saat boyunca çarpıcı bir benzerlik göstermiştir. En yüksek leptin reseptörü seviyesi öğle saatlerinde elde edilirken, en düşük seviye sabahın erken saatlerinde gözlenmiştir. Leptin reseptörü, her zaman adiponektin seviyelerine kıyasla daha fazla varyasyona sahip olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada, ad libitum beslenen kemirgenlerde, dolaşımdaki leptin seviyesinin en yüksek gece olduğu görülmüştür (29). Leptin, büyük ölçüde yemek zamanından sonra salgılanmaktadır ve böylelikle oluşan yemek sonrası leptin yüksekliği, merkezi veya çevresel saatlere besleme sonrası zaman ipuçları sağlayabilmektedir. Bu veriler, ritmik leptinin, glukoz metabolizmasıyla yakından bağlantılı bir zaman vericisi olarak olası rolünü ortaya koymaktadır ve böylece sirkadiyen ritmikliğin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır.

2.5.1.4. Ghrelin

Mide mukozasının oksentik (pariyetal) bezler tarafından ve daha küçük miktarlarda hipotalamustan sentezlenen bir hormondur (30). Bu hormon, nöropeptid Y ve agouti ile ilişkili peptit içeren arkuat çekirdeklerin nöronlarını aktive eden oreksinerjik özellikleri ile

bilinmektedir (9). Büyüme hormonu (GH) sekretagog reseptörü için endojen bir ligand olup, büyüme hormonunun salınımını güçlü bir şekilde uyarmaktadır. Aynı zamanda artan besin alımı ve yağ yakımının azaltılması yoluyla iştah ve ağırlık artışına neden olmaktadır. Ghrelin seviyeleri, açlık veya tokluk koşulları altında değişiklik gösterse de önemli bir korelasyon olduğu görülmektedir (31). Ghrelin reseptörleri, hem normal koşullar altında hem de kısıtlı beslenme programları altında SCN üzerinde doğrudan bir etki göstererek sirkadiyen sistemin aktivitesini modüle etmede önemli bir rol oynamaktadır (4).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, obez bireylerde dolaşımdaki ghrelin seviyeleri daha düşükken, anorektik bireylerde açlık ghrelin seviyeleri normal kontrol gruplarına göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (32, 33). Ek olarak, insan plazma ghrelin seviyelerinin yemek öncesi dönemde yükseldiği ve yemek sonrası dönemde düştüğü gösterilmiştir (34). Ghrelinin, insan organizmasının enerji dengesini kontrol eden düzenleme sisteminde muhtemel bir rol aldığı, enerji dengesi negatif olduğu durumda up regüle ve pozitif olduğu durumda down regüle edildiği sonucuna da varılmıştır (35). Natalucci ve ark. (31), ghrelin seviyesinin açlık halinde saat 13.00'de pik yaptığını saptarken, Koutkia ve ark. (30) ghrelin seviyesinin tokluk halinde saat 02.00-04.30 da pik yaptığını bulmuştur.

2.5.1.5. Adiponektin

Adiponektin, insanlarda günün zamanına bağlı bir ritim sergileyen ve dolaşımda saat 12:00 ile 14:00 saat arasında pik yapan birkaç adipokinden (yani, yağdan türetilmiş endokrin faktörlerden) biridir. Adiponektinin dolaşım seviyesi, beden kütle indeksi(BKİ) ile ters orantılı olarak değişim göstermektedir. Aynı zamanda, insülin duyarlılığına katkı sağlayan bir adipokin olarak bilinmektedir. Öğleden sonra erken saatlerde artan adiponektin salgılanmasının amacı net olmamakla birlikte, ancak bu ritim günün ilerleyen saatlerinde artan insülin seviyeleri beklentisini destekleyebilmektedir. Böylece insülin etkisini teşvik etmeye katkı sağlamaktadır (19).

2.5.1.6. İnsülin

İnsülin, pankreas adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilir ve dolaşımdaki besinlerin, özellikle de glukozun artan seviyelerine yanıt olarak salgılanmaktadır. Birincil işlevi metabolizma düzeyinde olup, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu gibi dokular tarafından glukoz kullanımını ve protein sentezini uyarmaktır. Bu anabolik hormon ayrıca yağ asidi oksidasyonunu engeller ve yağ asitlerinden trigliserit üretimini uyarmaktadır (19). İnsülin, besin alımından güçlü bir şekilde etkilenen düşük genişlikte bir günlük ritim sergilemektedir. Bu ritim düzeninde insülinin salınımını yaklaşık saat 17:00'de pik

yapmaktadır. En düşük olarak görüldüğü saat ise 04:00'dür. Böyle bir ritim, uyanıklık ve tokluk hali sırasında anabolik etki ile birlikte besin depolanması ile tutarlı olduğunu göstermektedir (9, 19).

2.5.2. Sirkadiyen ritim ve glukoz metabolizması

Glukoz, fosforile olduğu hepatosit dokusuna entegre olmaktadır. Fosfoglukoz daha sonra glukoliz yoluyla enerji üretimi için kullanılır ve fazla miktarda bulunan glukoz daha sonra kullanılmak için glikojen olarak depolanır (glukogenez) veya pentoz fosfat yolunda (PPP) kullanılmaktadır. Hepatik glukoz taşıyıcı GLUT2 ve glukokinaz (GCK) ekspresyonu, beslenme dönemleriyle örtüşen pik seviyeler ile günlük ritimler göstermektedir. Beslenme durumunda, insülin, glikojen sentaz kinazın (GSK3) inhibisyonuna yol açan bir sinyal dizisi uyarımıyla glukogenezini aktive eder ve böylece glikojen sentaz aktivitesini açığa çıkarır. GSK3, günlük fosforilasyon ritimlerine ve aktiviteye sahip olmakla birlikte, bazı sirkadiyen saat bileşenlerine etki etmektedir. Örneğin, REV-ERB'nin kararlılığını sağlaması üzerindeki etkisi bunlardan biri olarak gösterilmektedir. β -bağlı N-asetilglukozaminin (yani, O- β -GlcNAc veya O-GlcNAc), serin ve treonin kalıntılarına bağlanması, sirkadiyen saat ve glukoz metabolizması arasındaki bir başka bağlantıdır. O-GlcNAc transferaz (OGT) enziminin aktivitesi GSK3 tarafından düzenlenir ve buna göre, Per2, CLOCK ve BMAL1 dahil olmak üzere bir dizi hepatik protein O-GlcNAcylation'da sirkadiyen ritimler göstermektedir. O-GlcNAcylation'da glukosilasyon, kazein kinaz (CK1) fosforilasyonu; protein fosfataz 1 (PP1) arasındaki denge, Per2'nin aracılı defosforilasyonu stabilitesini belirlemektedir. Buna paralel olarak, CLOCK ve BMAL1'in O-GlcNAcylation'ı, her ortamda bulunmalarına ve bozulmalarına müdahale etmektedir. Pentoz fosfat yolu (PPP) aracılığıyla glukoz kullanımını da sirkadiyen saate bağlıdır. PPP, nükleotid ve amino asit biyosentezi için ve ayrıca sitoplazmik Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) havuzunu yenilemek için gereklidir. Düşük NADPH seviyeleri, REV-ERB'in transkripsiyonunu sürdürebilen NRF2 transkripsiyon faktörünü aktive etmektedir ve böylece moleküler saati etkilemektedir (5).

Açlık durumunda, sirkadiyen saat ayrıca glukagon sinyali ile etkileşime girerek glukoz metabolizmasına etki etmektedir. Glukagon, G-protein-bağlı reseptörü ve adenilat siklaz aracılığıyla protein kinaz A'yı (PKA) aktive etmek için sinyal göndermektedir, bu da glukoz sağlamak için glukogenolizi ve glukoneogenezin uyarılmasını sağlamaktadır. PKA fosforile olur ve böylece transkripsiyon faktörü siklik adenosin monofosfat (AMP) yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CREB) aktive eder, böylece Per1'deki bölgelere ve birkaç glukoneojenik

promotöre bağlanır, böylece onların transkripsiyonunu uyarmaktadır. Ek olarak, CRY1, G proteinini veya adenilat siklazı negatif olarak düzenleyerek PKA'nın aktivasyonunu inhibe etmektedir. Öte yandan, uzun süreli açlık, aynı zamanda AMP / ATP (adenozin trifosfat) oranını artırır ve CRY'leri fosforile eden ve yıkımı hedefleyen AMP ile aktive olan kinazı (AMPK) aktive etmektedir. Bu durum, CRY1'in besin eksikliğine kısa ve uzun vadeli tepkiler arasında bir denge noktası olarak hareket ettiği bir mekanizma önermektedir (5).

Ayrıca, SCN'deki merkezi saat yalnızca periferik saatleri senkronize etmekle kalmaz, aynı zamanda, uyku/uyanıklık davranışı, besin alımı, hormon salgılanması, insülin duyarlılığı ve enerji harcaması gibi günlük fizyolojik ritimler de dahil olmak üzere glukoz metabolizmasındaki günlük ritmi etkileyen birden çok süreci etkilemektedir. SCN, glukoz toleransını etkileyen birkaç hormonun günlük salınım ritmini de kontrol etmektedir. İlk olarak, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin aktivitesi, SCN'den paraventricüler çekirdeğe bağlantılar yoluyla düzenlenir ve bu durum, aktif dönemin başlangıcından önce bir tepe ile kortizol sekresyonunun günlük ritmiyle sonuçlanmaktadır. Glukokortikoid kortizol, insülin sinyalini etkiler ve insülin sekresyonunu azaltır. İkinci olarak, insülin salgılanmasını etkileyen melatoninin sirkadiyen ritmi, paraventricüler çekirdek ve epifiz bezine giden SCN'den çıkan sinyallerle düzenlenmektedir. Üçüncüsü, karaciğer ve kastaki insülin etkisini antagonize eden büyüme hormonundaki günlük ritim, kısmen, uyku/uyanıklık siklusunun kontrolü yoluyla SCN tarafından düzenlenmektedir (36).

Glukoz, vücuda gastrointestinal sistem (GİS) yoluyla girmektedir. Bağırsak kanalındaki bağırsak hücreleri moleküler bir saat içerir ve bu bağırsak saati, besin alımından kaynaklanan sinyallerle senkronize edilir. Bağırsak saati, bağırsak hareketliliğini ve besin emilimini düzenlemektedir. Aril Hidrokarbon Reseptörü Nükleer Translokator Benzeri Protein (ARNTL), membran glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu düzenler ve böylece maksimal monosakkarit alımının zamanlamasını alışılmış beslenme periyodu ile eşleştirmektedir. Sükröz da dahil olmak üzere brush border disakkaridazları aktivite etmede sirkadiyen bir ritim sergiler, ancak bu sirkadiyen aktiviteyi düzenleyen mekanizma henüz açıklanmamıştır (36, 37).

İnsan iskelet kası otonom bir moleküler saate sahiptir. CLOCK ve ARNTL, protein seviyelerindeki değişiklikler ve insüline duyarlı glukoz taşıyıcı GLUT4'ün membran translokasyonu yoluyla ve ayrıca deasetilaz SIRT1'in ekspresyonu yoluyla insülin sinyal yolunun modülasyonu yoluyla kas insülin duyarlılığını düzenlemektedir. Tutarlı bir şekilde, insan kas dokusu, sabahları akşama göre daha yüksek insülin duyarlılığı ile insülin

duyarlılığında günlük bir ritmin yanı sıra akşamları en yüksek seviyelerde mitokondriyal oksidatif kapasitede günlük bir ritim göstermektedir (36, 38).

Beyaz yağ dokusu ise, hem kemirgen hem de insan in vitro modellerinde gösterildiği gibi otonom bir sirkadiyen saat içermektedir. Kas saatine benzer şekilde, beyaz yağ dokusu saati, besin alımından kaynaklanan sinyallerle senkronize edilmektedir (36). Kemirgenlerden gelen adipositler, glukoz alımında sirkadiyen ritmik bir düzen göstermektedir (39). Bu gözlem doğrultusunda, insan beyaz yağ dokusunda, transkriptomun yaklaşık % 25'i, glukoz alımının düzenlenmesinde yer alan yollar da dahil olmak üzere, günlük varyasyonlar göstermektedir. Obez olan insanlardan alınan subkutan beyaz yağ dokusu örnekleri, AKT fosforilasyonu ile belirlendiği üzere insülin sinyalinde içsel bir günlük ritim göstermekte ve öğle vakti en yüksek insülin duyarlılığı sağlamaktadır (40). Ek olarak, CLOCK ve ARNTL, adipoz trigliserit lipaz (ATGL), lipoprotein lipaz (LPL) ve hormona duyarlı lipaz (HSL) gibi lipolizin düzenlenmesinde anahtar enzimlerin ekspresyonunu düzenlemektedir (41).

Karaciğer, otonomik sinyaller ve endokrin sinyal kombinasyonu aracılığıyla SCN tarafından senkronize edilen otonom bir saat içermektedir. Karaciğer saati, günlük beslenme ritmini tersine çevirerek karaciğer saati SCN saatinden ayrılabilirdiğinden, besin alımının zamanlamasına da güçlü bir şekilde yanıt vermektedir. Karaciğer saati, mikrodizi, proteomik ve metabolomik çalışmalarla gösterildiği gibi, glukoz ve lipid metabolizmasının kontrolünde yer alan çeşitli yolları düzenlemektedir. Glukoneogenezdeki günlük ritimleri ve glukoz taşınımını alışılmış açlık dönemiyle senkronize ederek, kemirgenlerde karaciğer saati öğlisemiye sürdürmek için gerekli olmaktadır. Beslenme periyodu sırasında glukoneogenezin baskılanmasına, CRY'nin (beslenme periyodu sırasında günlük ekspresyon zirvesine sahiptir) glukokortikoid reseptörü ve G proteinine bağlı reseptör sinyalleme ile etkileşimi aracılık etmektedir. Bu etkileşimlerin genel sonucu, hız sınırlayıcısı glukoneogenetik genlerin ekspresyonunun baskılanmasıdır. Bu bilgiler ışığında, karaciğer saatinin, sağlıklı bireylerde gözlenen hepatik glikojen içeriğinde ve hepatik insülin duyarlılığında günlük ritimlere katkıda bulunduğunu düşünmek mümkündür. Glukoneogenezin düzenlenmesine ek olarak, karaciğer saati mitokondriyal dinamiklerde günlük ritmi düzenlemektedir. Bu nedenle, karaciğer saati, açlık sırasında karaciğeri oksidatif strese karşı koruyan mitokondriyal glukoz oksidasyonu ve yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (36, 42, 43).

Pankreas saati, otonomik nöron sinyalleri, melatonin salınımı, glukokortikoid salınımı ve vücut sıcaklığındaki değişiklikleri içeren SCN'deki merkezi beyin saatinden türetilen

sinyaller aracılığıyla aydınlık/karanlık döngüsüne senkronize edilmektedir (36). CLOCK ve BMAL1, insülin biyosentezi, insülin taşınması ve glukozla uyarılan insülin sekresyonunda rol oynayan genlerin transkripsiyonunu etkinleştirmektedir. Bu gözlem doğrultusunda, pankreas saatinin bozulması, hatalı insülin sekresyonuna neden olabilmektedir (44). Benzer şekilde, insan pankreas adacıklarında bir grup pankreas saatinin insülin salgılanmasını kontrol ettiğini doğrulamıştır (45).

Sağlıklı insanlarda, plazma glukoz toleransı, glukoz alımının günün saatine bağlıdır ve glukoz toleransı sabahları akşam saatlerine göre daha yüksektir. Glukoz toleransındaki bu günlük ritim, kısmen tüm vücut insülin duyarlılığındaki ritim tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca, sağlıklı bireylerde zamana bağlı glukoz toleransına, pankreas β cell hücresi glukoz duyarlılığındaki ritim büyük ölçüde aracılık etmektedir (36). Sirkadiyen sistem, sabaha kıyasla akşamları gözlenen azalmış glukoz toleransına önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (4).

2.5.3. Sirkadiyen ritim ve lipid metabolizması

Yağ asidi sentezi ve β - oksidasyonu karaciğerde sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Mitokondriyal asetil CoA, ATP sitrat liyazın (ACLY) hız sınırlayıcı bir enzim olduğu sitrat / palmitat döngüsü yoluyla sitoplazmaya aktarılmaktadır. ACLY ekspresyonu sirkadiyen pik seviyesi beslenme ile örtüşmektedir. Yağ asidi sentezinin ilk adımı, malonil CoA üretmek için asetil CoA'nın ACACA (asetil CoA karboksilaz) tarafından karboksilasyonudur. ACACA, açlıktan kaynaklanan AMPK ile fosforilasyon yoluyla inaktive edilmektedir. Mitokondriyal β - oksidasyon hızı, yağlı açıl gruplarının karnitin palmitoil transferaz 1 (CPT1) ve CPT2 tarafından mitokondriye girmesiyle sınırlıdır. L-karnitin, CPT1 ve CPT2 seviyeleri günlük ritimler göstermektedir. Ayrıca, yağ asidi sentezi sırasında üretilen ve beslenme sırasında pik yapan yüksek malonil CoA seviyeleri CPT aktivitesini inhibe etmektedir. Bu sirkadiyen ve ürün aracılı düzenleme, sırasıyla beslenme ve açlık sırasında zirveye ulaşan yağ asidi sentezi ve oksidasyonunda günlük bir ritim oluşturur. Bu aynı zamanda birkaç karaciğer lipidinde günlük ritimler görülmesine neden olmaktadır. REV-ERB alfa tarafından yapılan ritmik baskılama, yağ asit sentezi yolağında yer alan birçok transkripsiyonda günlük ritimler oluşturmaktadır (5).

Sirkadiyen saatlerin inguinal (kasık) beyaz yağ dokusu, epididimal beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusunda mevcut olduğu gösterilmiştir. Son moleküler çalışmalar, BMAL1 aktivitesinin, olgun adipositlerde adipogenez ve lipid metabolizmasının kontrolünde rol oynadığını ortaya koymuştur. BMAL1'in adipositlerde aşırı ekspresyonu,

lipid sentez aktivitesini arttırmaktadır. Bu sonuçlar, sirkadiyen ritmin ana düzenleyicisi olan BMAL1'in, olgun adipositlerde adipoz farklılaşması ve lipogenezin düzenlenmesinde önemli roller oynadığını göstermektedir (46).

Son zamanlarda, farelerde beyaz ve kahverengi yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasında nükleer reseptör mRNA profillerinin kapsamlı bir araştırması incelendiğinde, bilinen nükleer reseptörlerin yaklaşık %50'sinin ritmik ifade sergilediğini ortaya çıkarmıştır (47). Bu reseptörler çeşitli lipitleri, vitaminleri ve yağda çözünen hormonları algıladıkları için, besin algılama yolları ile gen ekspresyonunun sirkadiyen kontrolü arasında doğrudan bağlantı görevi görmektedirler. Bir nükleer reseptör aile üyesi olan peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörlerin (PPAR'lar) sirkadiyen ritmikliği, sirkadiyen ve lipidlerin metabolik süreçleri arasındaki bağlantıya bir örnek sağlamaktadır. CLOCK: BMAL1 heterodimer, daha sonra peroksizom-proliferatör yanıt elemanına (PPRE) bağlanan ve BMAL1'in transkripsiyonunu etkinleştiren PPAR'ın transkripsiyonuna aracılık etmektedir. PPAR, endojen doymuş yağ asitlerinin bağlanması üzerine lipid ve glukoz metabolizmasında yer alan genlerin transkripsiyonunu düzenler ve bu nedenle PPAR, sirkadiyen ve lipid metabolik yolların kesişme noktasında benzersiz bir rol oynayabilmektedir (12).

Sirkadiyen saat ile lipid metabolizması arasındaki bağlantı için REV-ERB α 'nın da önemi bulunmaktadır. REV-ERB α lipid metabolizması ve adiposit farklılaşmasındaki rolüne ek olarak, BMAL1 ekspresyonunun negatif bir düzenleyicisidir. Aksine, iskelet kasında lipogenez ve lipid depolanmasını düzenleyen Retionik aside bağlı orfan reseptör (ROR α), BMAL1 ekspresyonunun pozitif bir düzenleyicisidir. CLOCK: BMAL1 heterodimer hem REV-ERB α hem de ROR α ifadesini düzenlemektedir. Enerji metabolizmasını düzenleyen bir transkripsiyonel koaktivatör olan PPAR γ koaktivatörü, PGC-1 α (peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-koaktivatör 1 α), farelerin karaciğer ve iskelet kasında ritmik olarak eksprese edilmektedir. PGC-1 α , nükleer reseptörlerin ROR ailesinin koaktivasyonu yoluyla BMAL1 ve REV-ERB α ekspresyonunu uyarılmaktadır. Bu nedenle, PPAR α , PPAR γ , REV-ERB α , ROR α ve PGC-1 α , memeli saatini ve lipid metabolizmasını entegre eden sirkadiyen osilatörün anahtar bileşenleridir (12).

2.5.4. Sirkadiyen ritim ve protein metabolizması

Otonom sirkadiyen saatler tarafından biyolojik süreçlerin zamansal düzenlenmesinin önemli bir örneği, DNA sentezi ve onarımıdır. Oksidatif stresin yüksek olduğu aktif dönemde DNA onarımı artmakta ve daha az aktif veya uyku fazıyla DNA sentezi

sınırlandırılmaktadır. Bunu yaparken saat düzeni, mutasyonların yavru hücrelere geçişini en aza indirmektedir. Protein döngüsü için de benzer bir düzenleme şekli oluşabilmektedir. Oksidatif stresin öncelikle aktif faz sırasında protein hasarına neden olduğu tahmin edilirken, daha az aktif / uyku fazında (muhtemelen zarar görmüş proteinleri / organelleri uzaklaştırmanın bir yolu olarak sonraki aktif dönem beklentisiyle) artmış protein yıkımı ve otofaji gözlenmektedir. Protein sentezindeki protein ritimlerinin niteliği daha az tutarlı görünmektedir. Protein sentezi, iskelet kasında uyku / inaktif faz sırasında pik yaparken, kalp kasında ise aktif / uyanık faz sırasında pik yapmaktadır. Bu durum iskelet kası ve kalp kası dokularında zıt bir durum oluşturmaktadır. Klasik olarak, aktif / uyanık faz sırasında protein sentezinin (örn. iskelet kası) uyarılması ve buna eşlik eden protein yıkımının (örn. karaciğer) baskılanmasının, o dönemde artan besin alımına bağlı olduğu belirtilmiştir. Aslında, dolaşımdaki insülin seviyeleri, aktif faz sırasında artmaktadır. Benzer şekilde, dolaşımdaki amino asit seviyeleri, protein sentezi için hem bir substrat hem de uyarıcı olarak hareket eden uyanıklık aşamasında yükselmektedir. İlginç bir şekilde, dolaşımdaki amino asit seviyelerindeki günlük değişimler, hem açlık hem de protein içermeyen besin tüketimi sırasında devam etmekte; bu da, aktif dönemde besinsel protein alımının dolaşımdaki amino asitlerde ritimlere aracılık etmediğini düşündürmektedir. Bu gözlemler, protein degradasyonundaki salınımların beslenme durumundan (yani beslenme/açlık döngüleri) bağımsız olması ve amino asitleri günün zamanına bağlı bir şekilde dolaşıma salınması olasılığını artırmaktadır (48).

Alınan proteinler, ince bağırsakta amino asitlere indirgenerek karaciğere taşınır. Amino asitler hücrelerde nadiren serbest kalır çünkü, tokluk durumunda protein sentezi için kullanılabilirler; açlık sırasında glukonogenez için kullanılır; biyoaktif moleküllere metabolize edilir (örneğin, metiyonin, SAM üretmek için adenile edilir); veya üre döngüsüne katılarak amonyağı serbest bırakmak için parçalanırlar. Beslenme durumunda, insülin reseptörü substratı (IRS) down regüle kinaz AKT, protein translasyonunu desteklemek için mTOR-S6 kinaz yolunu etkinleştirmektedir. AKT veya S6K1 ayrıca BMAL1'i fosforile eder ve translasyon döngüsüne dahil etmektedir. Ribozom biyogenezindeki ve mRNA'ların belirli hücrelerindeki öncelikli translasyonunun sirkadiyen ritimler ile kombinasyon halinde olması halinde oluşan genel ritim protein sentezindeki özellikle karaciğer fonksiyonu için önemlidir. Çünkü albumin, retinol bağlayıcı protein, transtiretin ve kompleman yolunun proteinleri dahil olmak üzere kritik salgılanan proteinlerin ana kaynağıdır. Gece boyunca açlık sırasında, kas ve karaciğer hücrelerindeki transkripsiyon faktörünün KLF15'in sirkadiyen düzenlenmesi, kastan amino asit mobilizasyonunda ve bunların karaciğerde

glukoneogenez için yeniden kullanılmasında ve üre döngüsü için amonyak üretiminde rol oynayan enzimlerinin sirkadiyen ifadesine aracılık etmektedir. Buna göre, insanlarda toplam amino asitlerin, dallı zincirli amino asitlerin ve üre plazma seviyeleri, geceleri en yüksek seviyelerle sirkadiyen ritimler göstermektedir. Üre döngüsünde, mitokondriyal L-ornitin (glutatattan türetilen) ornitin karbamoil transferaz (OCT) tarafından kullanılması, CO₂'nin temizlenmesinde kritik bir adım olarak hizmet etmektedir. OCT'nin sirkadiyen düzenlemesi de KLF15 tarafından düzenlenmektedir (5).

2.5.5. Sirkadiyen ritim ve enerji homeostazi

Enerji metabolizması birçok hormon, enzim ve taşıma sistemi tarafından düzenlenir ve sirkadiyen ritim bu sistemlerin ekspresyonunu, salgılanmasını ve aktivasyonunu etkili bir şekilde düzenlemektedir. Enerji homeostazi sağlayan metabolik yollar, değişiklikleri öneren ve moleküler ortamı proaktif olarak hazırlayan metabolitler ve sirkadiyen saatlerdeki değişikliklere anında yanıt veren akut sinyal sistemleri tarafından koordine edilmektedir. Hormon reseptörleri, genler arasındaki etkileşimler ve hücre içi oksidasyon veya indirgeme reaksiyonları, enerji metabolizmasının hücresel düzeyde düzenlenmesini sağlamaktadır. Bu yolların biyolojik metabolizma saati ile önemli etkileşimleri vardır (7).

Sirkadiyen saat sistemi, hormon reseptörlerinin (peroksizom proliferatör aktive reseptör PPAR α , PPAR γ ve REV-ERB α) ve hücresel düzeyde bazı genlerin (Sirtruin) işlevini etkileyebilmektedir. Nükleer hormon reseptörleri (PPAR α , PPAR γ , REV-ERB α , ROR α , HNF4 α , TR α ve NURR1) ve metabolik dokularda bulunan liganlar, sirkadiyen ve metabolik yolları birleştiren sensörler olarak işlev görmektedir. Örneğin, PPAR'lar sirkadiyen saat ile enerji metabolizması arasında bir bağlantı oluşturmaktadır. PPAR γ , yağ dokusunda lokalize olur ve lipogenez ve lipid depolanmasını artıran transkripsiyonel faktörleri aktive etmektedir. Nükleer hormon reseptörlerinden PPAR α , açlığa yanıt olarak ketogenez ve hepatik yağ asidi oksidasyonunu tetiklemektedir. PPAR δ , vücuttaki en yaygın nükleer hücre reseptörüdür ve vücut sıcaklığındaki günlük değişiklikleri sirkadiyen saat ile ilişkilendirebilmektedir (47, 49).

Metabolik yolların ritmik ifadesi ve aktivasyonu esas olarak karaciğer ve yağ dokularında saat genlerinin (BMAL1, Per2, Per1, Per3, Cry1 ve Cry2) koordinasyonu ile ilişkilidir. BMAL1 proteini, lipojenik yollar ve hücresel saat mekanizmaları ile arasında bir bağlantı vardır. REV-ERB α (BMAL1'in bir transkripsiyonel baskılayıcısı) ve ROR α (BMAL1'in pozitif bir düzenleyicisi), lipogenez düzenleyen nükleer hormon reseptörleridir. Aynı zamanda, her iki reseptörde CLOCK:BMAL1 tarafından modüle

edilmektedir. PPAR α , lipid ve protein metabolizmasında rol oynamaktadır. PPAR α , CLOCK:BMAL1 heterodimer aracılığıyla PPAR α ekspresyonunu düzenleyen BMAL1 proteinin promoter bölgesine doğrudan bağlanmaktadır (50).

Sirkadiyen ritim işlevini etkileyen bir diğer faktör de sirtuin (SIRT) genleridir. SIRT ailesi genleri, insan metabolizması, yaşlanma, kanser ve hücre yaşlanması dahil birçok hücrel işlevi etkileyen enzim dizisidir. Gen ekspresyonunun düzenlenmesi, SIRT ailesinden etkilenen en önemli mekanizmadır. SIRT1, insülin duyarlılığı, lipid metabolizması ve glukoneogenez gibi metabolik süreçlerin yanı sıra insan ömrünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. SIRT1, CLOCK:BMAL1 aktivitesini modüle etmekte ve sirkadiyen döngüye katkı sağlamaktadır. SIRT3-5 genleri ise, yağ asidi oksidasyonu, ketogenez, üre döngüsü ve oksidatif fosforilasyon gibi hücre içi yolları düzenlemektedir (51).

Hücre içi oksidasyon-redüksiyon durumu, periferik dokulardaki saat genlerini düzenleyen önemli bir faktördür. CLOCK gen proteinleri, yalnızca azaltılmış NADH, NADPH, BMAL1 ve E-box sekansları varlığında etkili bir şekilde bağlanabilmektedir. Aksine, nikotinamid adenin dinükleotid oksidaz formları (NAD⁺ ve NADP⁺) CLOCK:BMAL1 kompleksinin DNA'ya bağlanmasını inhibe etmektedir. Bu nedenle, hücrenin NAD/NADH redoks durumu, BMAL1:CLOCK genlerinin transkripsiyonel aktivitesini etkilerken sirkadiyen faz değişikliklerine yol açabilmektedir. Hücre içi NAD⁺ seviyeleri ve yüksek AMP (adenozin monofosfat) seviyeleri düşük enerjinin göstergeleri olmaktadır. Hücre içi ATP seviyeleri azaldığında, AMPK (AMP'yi aktive eden protein kinaz) bir besin sensörü olarak işlev görür ve hücre içi enerji kaynağı yollarını etkinleştirmektedir. Bu nedenle, AMP/ATP oranı ayrıca sirkadiyen ritim ve enerji metabolizması arasında bir bağlantı olabilmektedir (7).

Sirkadiyen saat, hücrel enerji taleplerindeki günlük değişiklikleri karşılamak için mitokondriyal ATP üretimini senkronize etmektedir. AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), AMP / ATP oranı arttığında karaciğer kinaz B1 tarafından aktive edilmektedir. PGC-1 α ve FOXO1 transkripsiyon düzenleyicilerinin SIRT1 bağımlı deasetilasyonuna çevrilir. AMPK aktivasyonu, çok çeşitli dokularda ve hipotalamusta enerji talebinin kontrolü için günlük aydınlık ve karanlık döngüleri birleştiren sirkadiyen saatin düzenlenmesiyle bağlantılıdır. AMPK'nin faaliyetleri, kritik bir hücrel enerji sensörü olarak çevresel dokulardaki sirkadiyen ritimleri göstermektedir. AMPK, Cry ve Per proteinlerinin fosforilasyonunu ve kararsızlaşmasını hızlandırarak, enerjiye bağlı sinyalleri memeli saatine

iletir. AMPK sinyalinin kaybı, Cry'leri stabilize eder ve sirkadiyen ritimleri bozar. Cry ve Kazein kinazların AMPK aracılı fosforilasyonu, Per2'nin proteolitik bozunmasıyla sirkadiyen saatin negatif geri bildirim kontrolünü düzenler (4, 52).

AMPK, ayrıca sirkadiyen ritimleri başka bir metabolik sensör olan NAD + bağımlı tip III deasetilaz SIRT1 aracılığıyla modüle edebilir. SIRT1, DNA onarımını, apoptozu, sirkadiyen saatleri, enflamatuar yolları, insülin salgısını ve mitokondriyal biyogenezi kontrol ederken, AMPK, SIRT1 ile koordinasyon içinde hareket ederek kasta enerji metabolizmasına dahil olan genlerin ifadesini kontrol eder (53). Hipotalamik metabolik sensörler, beslenme ve enerji homeostazının kontrolünde önemli bir rol oynar Bu bağlamda PAS kinaz (PASK), AMPK ve mTOR, glikoz metabolizması ve hücrel enerji gereksinimi için önemli besin sensörleridir. Hipotalamik AMPK ve S6K1, açlık / yeniden beslenme koşulları altında oldukça aktif hale gelir. PASK işlevi, AMPK ve mTOR / S6K1 yolları üzerindeki besin etkisini korumak için kritik öneme sahiptir. Hipotalamik AMPK aktivitesinin değiştirilmesi, besin alımını ve vücut ağırlığını değiştirmek için yeterlidir. Asetil-koenzim A karboksilaz / malonil koenzim A / karnitin palmitoiltransferaz-1 / yağ asidi oksidasyonu ve mTOR sinyalizasyonu, hipotalamik AMPK'ye yanıt olarak besin alımının düzenlenmesi için varsayılan down regüle yollardandır. Öte yandan leptin veya reseptörünü kodlayan genlerdeki bozukluklar hiperfajiye ve şiddetli obeziteye yol açmaktadır (54, 55)

2.6. Sirkadiyen Ritim Desekrenizasyonu

Endojen sirkadiyen sistem öncelikle, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğindeki (SCN) otonom bir merkezi saat tarafından kontrol edilir ve ortam ışığı ile senkronize edilmektedir. Ayrıca, beyindeki ve vücudun çoğu periferik dokuları ikincil saatleri içermektedir. Daha da önemlisi, ikincil saatler de yemek yeme ve uyumak gibi "zeitgebers" olarak adlandırılan çevresel ipuçları ve davranışlarla düzenlenebilmektedir. Gece boyunca besin alımının meydana gelmesi gibi, çevresel ve davranışsal faktörler SCN tarafından yönlendirilen endojen sirkadiyen döngüden kaynaklanan bir çok kez yanlış hizalandığında, hatalı sinyallerin entegrasyonu sıkı bir şekilde kontrol edilen çevresel sistemi bozabilir ve bu da homeostaz kaybına neden olabilmektedir. Bu duruma ise, sirkadiyen yanlış hizalama veya desekrenizasyon adı verilir. Desekrenizasyon sonucu, enerji metabolizması ve iştah düzenleyici hormonların salınımı bozulduğunda olumsuz metabolik sonuçlara yol açabilecek sirkadiyen ritimler meydana gelmektedir. İçsel sirkadiyen ritimler ve davranış arasındaki uyumsuzluk olan bu tür sirkadiyen yanlış hizalama, gece uyanma, gündüz uykusu

ve gece besin alımına bağılı olarak görülen davranışlar en ciddi şekilde vardiyalı çalışanlar tarafından yaşanmaktadır. Bununla birlikte, sirkadiyen yanlış hizalama, vardiyalı çalışanlarla sınırlı değildir; ayrıca, sosyal jetlag olarak adlandırılan uyku ve yemek zamanlarında daha hafif geçişler genel popülasyonda oldukça yaygındır. Sosyal jetlag, daha geç yemek zamanlarına neden olur ve bu durum da bireylerde pozitif enerji dengesine ve ağırlık artışına sebep olabilmektedir (13).

2.6.1.Obezite

Aşırı ağırlık ve obezite, anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır ve genel olarak kabul edilmese de tanısı hala antropometrik bir düzene dayanmaktadır. Beyaz adipoz dokuda (WAT) veya diğer organlarda aşırı yağ birikimi, pozitif enerji dengesi ile beyaz adipositlerin hipertrofisi ve hiperplazisinin bir sonucudur. Bu denge, esas olarak hipotalamik düzeyde, oreksijenik ve anoreksijenik sinyallerden oluşan karmaşık bir devre ve modern yaşam alışkanlıklarından oldukça etkilenen bir işlev olan iştah-doygunluğun sirkadiyen ritmini belirleyen endojen bir saat tarafından kontrol edilmektedir. WAT şu anda birkaç parakrin ve otokrin rolü oynayan çoklu adipokinleri sentezleyen ve serbest bırakan aktif bir endokrin organ olarak tanınmaktadır. Sonuç olarak, obezite, uzun süreli davranış bozuklukları sonucu genetik olmak üzere metabolik, endokrin, inflamatuvar ve sirkadiyen işlev bozukluklarının çok faktörlü bir kombinasyonunun sonucudur (56).

Sirkadiyen süreçleri düzenleyen en önemli faktör aydınlık/karanlık döngüsüdür. İnsan sirkadiyen fizyolojisi gündüz hareket etmek ve beslenmek, gece ise uyumak ve besin tüketmemek gibi durumları desteklemektedir. Obezite ve iştah üzerinde önemli olan insülin, glukagon, adiponektin, leptin ve ghrelin hormonlarının salınımının sirkadiyen ritimden etkilendiği belirlenmiştir (57).

İştahı düzenleyen hormonların, enerji tüketiminin ve substrat kullanımının sirkadiyen ritimleri, vücudu enerji dengesini korumak için günün farklı saatlerinde belirli biyolojik yanıtlara hazırlamaktadır. Örneğin, ghrelin seviyeleri akşamları sabaha göre daha yüksektir, bu da daha fazla akşam açlığını teşvik etmektedir (13). Böylelikle, yetersiz uyku leptini azaltmakta ve ghrelini artırmaktadır. Gece vardiyası programları sırasında sirkadiyen yanlış hizalama, metabolik fizyolojiyi bozmakta ve toplam günlük enerji harcamasını azaltarak olumsuz metabolik sağlık sonuçlarına katkıda bulunmaktadır. Daha sonra öğünlerin göreceli zamanlaması, özellikle uykuya yakın besin alımı, daha fazla sayıda yeme sıklığı ve daha yüksek toplam günlük enerji alımı nedeniyle ağırlık artışına neden olabilmektedir. Aslında üç ana hormonun, leptin, ghrelin ve Nöropeptit Y(NPY)'nin metabolizmada sirkadiyen

salınım gösterdiği gösterilmiştir. Enerji alımındaki çevresel değişimlerin neden olduğu zamansal iletişimdeki ilerleyen düzensizlikler, vücut ağırlığı artışı ve obezite ile sonuçlanan pozitif bir enerji dengesinin görülmesine tetikleyebilmektedir. Bu nedenle, leptin-ghrelin-NPY geribildirim döngüsündeki ritmik iletişimin bozulması, hipotalamik kontrolün kaybına neden olarak anormal ağırlık artışı ve obeziteye yol açmaktadır (4).

Aksine, yemekten sonra enerji harcamasındaki artış olan diyet kaynaklı termojenez (DIT), hiperkalorik bir kahvaltıdan sonra izokalorik bir akşam yemeğinden sonra olduğundan daha yüksektir ve bu da sabah yemeğinden sonra daha fazla enerji yakıldığını desteklemektedir. Sirkadiyen yanlış hizalama, substrat kullanımını da etkileyebilir. Sirkadiyen hizalamayla karşılaştırıldığında yanlış hizalama, düşük karbonhidrat oksidasyonu ve daha yüksek lipid oksidasyonu ile birlikte azalmış solunum katsayısı (RQ) ile sonuçlanmaktadır. Genel olarak, sirkadiyen sistem, sabah karbonhidrat kullanımını ve akşamları lipid kullanımını tercih eder. Bu ritimlerin sağlık açısından etkileri vardır ve bu içsel süreçlerle ilgili uyumsuz davranışlar, sağlık üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir (13).

Obezitenin sebeplerinden biri olan uzun süreli sirkadiyen yanlış hizalama genellikle vardiyalı çalışanlarda görülür ve bu durum, uygun olmayan şekilde zamanlanmış uyku ve uyanma döngüleri veya uyku ve uyanmanın yeme ritmiyle yanlış hizalanması olarak tanımlanır (58). Yapılan bir çalışmada, sirkadiyen yanlış hizalamanın gece vardiyasında çalışanlarda daha yüksek obezite, kardiyovasküler hastalık ve diyabet riskine sahip olduğunu göstermektedir (59). Geceleri ışıklı ortam (LAN), bozulmuş bir sirkadiyen sistemin önemli bir hızlandırıcı faktörüdür. Retina ışığı algılar ve retina ganglion hücreleri SCN'nin nöronlarına yansır; Per1 ve Per2, CLOCK gen ifadesinde değişikliklere yol açan bir sinyal oluşturur. Sonuç olarak, sirkadiyen osilatörün fazındaki kayma sonucu SCN'de sirkadiyen sistemde bir kayma meydana gelmektedir (58). İnsanlarda, artan LAN maruziyeti seviyeleri, 100.000 kadında artan obezite oranı ile ilişkilendirilmiştir (60). Olağandışı yemek zamanlaması da sirkadiyen bozulma ile ilişkili obezite gelişiminde önemli bir faktördür (58). Başka bir araştırma da, geç uyuyanların akşam yemeğinde ve 20:00'den sonra daha fazla enerji aldığı, daha yüksek fastfood ve kalorili içecek tüketirken, daha düşük meyve ve sebze tüketimine sahip olduğunu ve daha yüksek bir BKİ'ne sahip olduğunu göstermiştir (16).

Vücut ağırlığındaki dalgalanmalar, çeşitli türlerde gün uzunluğundaki değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir, bu da sirkadiyen saatin vücut ağırlığını düzenlemede merkezi bir rol oynadığını düşündürmektedir (12).

2.6.2. Tip 2 diyabet/ insülin direnci

İnsülin direncinin patofizyolojisinde sirkadiyen zamanlama sisteminin yer alabileceğine dair ilk ipucu, Tip 2 Diyabetli hastalarda glukoz toleransında değişen günlük ritmin 1960'larda gözlemlenmesiyle başlamıştır. Daha sonra, CLOCK mutant faresinde metabolik sendrom gelişimi, yanlış sirkadiyen fazda (alışılmış uyku fazı) besin alımının farelerde obeziteye neden olduğunun keşfini içeren gözlemler ve sirkadiyen yanlış hizalanmanın insanlarda azalmış glukoz toleransı ile sonuçlandığı gözlemi, sirkadiyen bozulma hipotezinin önerilmesine yol açmıştır. Sirkadiyen bozulma hipotezine göre, davranışsal beslenme/açlık ve uyku/uyanıklık ritimleri, hormonal ve otonom sinir sistemi ritimleri ve merkezi ve periferik saat ritimleri dahil olmak üzere farklı günlük ritimler birbiriyle eşzamanlı salındığında metabolik sağlık optimaldir. Bunun aksine, davranışsal ve doku saati ritimleri gibi bu sistemin belirli bileşenleri arasındaki yanlış hizalama, sirkadiyen bozulmaya ve insülin direnci ve Tip 2 Diabetes Mellitus gelişimine neden olabilmektedir. Sirkadiyen bozulmanın insanlarda insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunduğu hipotezi ise bazı bulgularla desteklenmektedir. İnsanlarda sirkadiyen yanlış hizalamanın neden olduğu azalmış glukoz toleransı, insan saat gen polimorfizmleri ile insülin direnci arasındaki ilişki, gece ışığına maruz kalmanın ve uyku bozukluğunun glukoz metabolizması üzerindeki deneysel olarak gözlemlenen etkileri, kısa uyku süresi, uzun uyku süresi, düşük uyku kalitesi, geç kronotip, sosyal jetlag ve vardiyalı çalışmanın insülin direnci ile olan ilişkisine dayanmaktadır. Bu nedenle, merkezi veya doku saati ritimlerinin bozulmasının doku düzeyinde insülin direncinin patofizyolojisine katkıda bulunması muhtemel görünmektedir. Ayrıca, sirkadiyen bozulma, besin akışının yanlış hizalanmasına neden olabilmektedir. Örneğin, hepatik glukoz üretimi, kas glukoz alımı ve karbonhidrat alımı arasındaki bir uyumsuzluk, yüksek glukoz seviyelerine katkıda bulunabilir. Aynı zamanda, beyaz adipoz dokuda lipid depolanması, kahverengi adipoz dokuda lipid oksidasyonu ve hepatik lipid üretimi arasında bir dengesizlik de ektopik lipid birikimine sebep olabilmektedir (36). Yapılan bir çalışmada, kontrollü besin alımı ve fiziksel aktivite koşulları altında, parlak ortam ışığının, sağlıklı bireylerde zamana bağlı bir şekilde doğrudan insülin duyarlılığını azalttığı görülmüştür (61). Sağlıklı bireylerle yapılan başka bir çalışmada, gece boyunca parlak ışık altında uyanık kaldıklarında, plazmada yüksek glukoz seviyeleri gözlemlenmiştir (62). Hem epidemiyolojik hem de deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, davranışsal uyku/uyanıklık ritimlerinin insülin direnci geliştirme riskini etkilediğini göstermektedir. Uyku kısıtlaması ve uyku bozukluğunun insülin duyarlılığı

üzerindeki etkileri için önerilen mekanizmalar arasında değişen bir sempato-vagal denge ve dolaşımdaki katekolamin veya kortizol seviyelerinin artması yer almaktadır (36). Sistematik bir inceleme ve meta-analizin verileri ise, Tip 2 Diyabetik hastalarda, kısa veya uzun süre uyuyan bireylerde ve düşük uyku kalitesine sahip bireylerin, yeterli uyku alanlara kıyasla glisemik kontrolün azaldığını göstermiştir (63).

2.6.3.Kardiyovasküler hastalıklar

Normal düzeyde gündüz-gece kan basıncı farkı, kardiyovasküler sistemi sağlıklı bir şekilde sürdürmek için gereklidir. Sirkadiyen kan basıncı, gündüz-gece değişikliklerinin ekzojen ipuçlarının düzenlenmesi ve saat genlerinin aracılık ettiği nörohormonal seviyelerin sirkadiyen salınımlarındaki endojen değişiklikler tarafından kontrol edilmektedir. Bu sebeple, sirkadiyen ritmin bozulması da vasküler yeniden şekillenmenin patogeneğinde kritik bir rol oynamaktadır. Yaşlanma ile, içsel sirkadiyen saat mekanizması bozulur ve hipertansiyon, aterosklerotik lezyonlar, vasküler yetmezlik ve diyabetik vaskülopatiler gibi hastalıklar görülebilmektedir. Sirkadiyen ritmin bozulması, endotel disfonksiyonunun yanı sıra hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların (KVH) başlangıcı ile yüksek oranda ilişkili olan hücre dışı matris reformasyonuna yol açmaktadır. Sirkadiyen saat genleri, sirkadiyen ve kardiyovasküler sistem arasındaki sağlam ilişkiyi sürdürmede kritik öneme sahiptir. Örneğin, BMAL1 eksikliği adaptif vasküler şekillenmeyi bozarken, medial tabakada kollajen birikimini artmaktadır (64). BMAL1'den yoksun farelerde günlük kan basıncı değişimi kaybı görülürken, CLOCK gen mutasyona sahip farelerde normal günlük ritmin zayıfladığı görülmüştür (65). Scheer ve arkadaşlarının (66) yapmış olduğu bir çalışmada, sirkadiyen yanlış hizalamanın uyanma zamanı kan basıncını arttırdığını göstermiştir. Kardiyometabolik hastalığın genetik ve çevresel nedenleri göz önüne alındığında, yüksek yağlı beslenme ve obezitenin sirkadiyen saat ile etkileşime girmesi de ritmik kardiyometabolik fonksiyon üzerinde önemlidir (67).

2.6.4.Diğer metabolik hastalıklar

Karsinom, displazi, metabolik bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birden fazla hastalık riskinin artmasının, dış çevresel ipuçlarındaki değişikliklerin neden olduğu sirkadiyen bozukluklarla ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Bu ilişkilerden sorumlu mekanizmalar, sirkadiyen saat tarafından düzenlenen hücre proliferasyonu, farklılaşması, oksidatif stres, inflamasyon, sentez ve hücre metabolizma gibi fizyolojik süreçler olabileceği düşünülmektedir (68). İlk olarak, CLOCK genleri, P53 ve P21 gibi hücre döngüsü ile ilgili genleri düzenleyerek ve bunlara müdahale ederek tümörlerin oluşumuna

ve gelişimine katkıda bulunmaktadır (69). Ayrıca, çekirdek saat proteini BMAL1'in baskılanması tümörjenez ile yakından ilişkili bulunmuştur (70).

Sirkadiyen saatteki bozukluklar beyin ve kemik gibi organların gelişimini etkileyerek displaziye yol açabilmektedir (68). Ayrıca, ergenlik dönemindeki uyku ve sirkadiyen bozulmaların beyin gelişimini etkileyebileceğini ve duygudurum ve madde kullanım bozukluklarına yatkınlığa yol açabileceğini göstermiştir (71). Ayrıca sirkadiyen saatler, nörogenezin düzenlenmesine katılır. Çalışmalar, REV-ERB α saat bileşeninin doğrudan nöronal progenitör hücreler için bir belirteç olan FABP7 geninin promotörünü inhibe ederek nöronal farklılaşmada değişikliklere neden olmaktadır (72). Sirkadiyen bozulma sonucu, BMAL1 down regülasyonu, osteoprotegerin (OPG) transkripsiyonunun doğrudan inhibisyonuna neden olmaktadır. Böylelikle, osteoklaziye meydana gelmekte ve osteogenezi baskılanmaktadır. Bu durumda kemik kaybı ve anormal mandibular gelişimin ortaya çıkışını kolaylaştırmıştır (73, 74). Ayrıca, sirkadiyen saatin, anjiyotensin II, renin, aldosteron, büyüme hormonu ve atriyal natriüretik peptid gibi kardiyovasküler fonksiyonlarda yer alan nörohormonların seviyelerini düzenlediğini göstermiştir. Sirkadiyen yanlış hizalamaya ise, bu nörohormonların salınımını olumsuz yönde etkileyerek, artmış kan basıncı, inflamasyon gelişimi ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu tetikleyebilmektedir (75).

Ayrıca, sirkadiyen düzensizlik, halihazırda psikiyatrik bozukluklara sahip bireylerde duygusal ve psikotik ataklara neden olabilmektedir. Oksidatif stres, inflamasyon, dopamin sentezi ve hücrel metabolizma gibi çeşitli süreçler sirkadiyen saatin kontrolü altındadır ve nörodejenerasyona katkıda bulunabilmektedir. Alzheimer hastalığı ve parkinson hastalığı riskinin artması, sırasıyla CLOCK ve BMAL1'de ve BMAL1 ve Per1'de tek nükleotid polimorfizmlerinin insidansı ile ilişkilendirilmiştir (71).

2.7. Sirkadiyen Ritmin Beslenme Üzerine Etkisi

2.7.1. Vardiyalı çalışma ve yetersiz uyku düzeni

Yeterli uykunun yeme ve içme ihtiyacına benzer biyolojik bir ihtiyaç olduğu ve yaşamı, sağlığı korumak ve güvenli bir şekilde çalışmak için kritik öneme sahip olduğuna dair bilimsel kanıtlar artmaktadır (76). Vardiyalı çalışma, normal günlük çalışma saatleri dışındaki saatlerde çalışmak veya çalışma saatleri sabah 7'den akşam 7'ye kadar olan süreden daha fazla çalışma saatlerinde çalışmak olarak tanımlanmaktadır (77).

Modern toplumda endüstriyel süreçlerin çeşitlenmesiyle, öncelikle geleneksel gündüz çalışma saatlerinin dışında gerçekleşen vardiyalı çalışma daha yaygın hale gelmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde çalışan nüfusun en az %20'si vardiyalı olarak çalışmaktadır. Şirketler, iş sürekliliği, iş verimliliği ve ekonomik fayda nedenleriyle vardiyalı çalışma sistemlerini uygulamışlardır; ancak vardiyalı çalışma, çalışanın sirkadiyen ritmini bozabilmekte ve fizyolojik olumsuzluklara neden olabilmektedir. Özellikle gece vardiyasında çalışanlar, gündüz vardiyasında çalışanlara göre uykuya dalmakta daha fazla zorluk çekebilmektedirler. Uyku saatleri kısıtlı ve uyku kalitesi düşük, kronik yorgunluğa bağlı olarak obezite ve çeşitli sağlık sorunları gelişebilmektedir (78). Ayrıca, sirkadiyen yanlış hizalama, daha önce vardiyalı çalışma ve obezite arasındaki ilişkinin altında yatan bir mekanizma olarak düşünülmüştür. Başlıca vardiyalı çalışma türleri arasında, düzensiz vardiyaların sirkadiyen ritimlerin uyumuna en zararlı olduğu düşünülmektedir, çünkü düzensiz bir çalışma programı akut uyku bozulmasına neden olabilir ve böylece kronik sirkadiyen yanlış hizalamaya yol açabilmektedir (79).

Yirmi dört saat çalışan kurumlardaki hemşireler, genellikle vardiyalı çalışmaya ve uzun çalışma saatlerine maruz kalırlar. Bu zorlu programlar, düzensiz zamanlarda ve sirkadiyen ritimlerle uyumlu olmayan zamanlarda uyuma ihtiyacı nedeniyle uyku güçlüklerine yol açabilir. Uykunun sirkadiyen ritimlerle yanlış hizalanması, uykuya dalmada zorluklara, uyku sırasında daha fazla uyarılmalara ve daha düşük uyku kalitesine ve daha kısa uyku süresine yol açan erken uyanmalara neden olmaktadır (76).

Vardiyalı çalışma ve uyku eksikliği aynı zamanda obezite ile ilişkilidir. Çünkü işçiler gece vardiyalarında daha fazla yemek yeme şansına sahip olurlar, bu da enerji alımında ve yorgunlukta artışa ve bunun sonucunda fiziksel aktivitede azalmaya yol açmaktadır. Uyku eksikliğin obezite ile sonuçlandığı biyolojik mekanizma, gece ve gündüz tersine çevrilebilen sirkadiyen döngünün bozulmasıyla açıklanabilir. Bu nedenle, uyku eksikliği varsa, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivasyonu ve otonom sinir sisteminin düzensizliği, melatonin azalmasına neden olan hormonal değişikliklere neden olmaktadır (78). Gece vardiyalarında besin girdisindeki en büyük değişiklik zamanlamadır ve bu kendi başına metabolik bozulmaya katkıda bulunabilir (6). Gece vardiyasında çalışmak üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, 3 günlük bir faz inversiyonu (yani, aktif olmayan faz sırasında uyanık ve yemek yeme), insülin duyarlılığında önemli bir bozulma ve aynı öğüne yanıt olarak yemek sonrası daha fazla glukoz artışı gözlemlenmiştir (80).

2.7.2.Sosyal jetlag

Sosyal jetlag, çalışma günlerimiz ile boş günlerimiz arasındaki uyku zamanlamasındaki tutarsızlığın bir ölçüsüdür. Sosyal jetlag, birçok kişi için iş ve boş günler

arasındaki zaman farkının, cuma akşamı batıya uçmanın ve pazartesi sabahı dönüş uçuşunun neden olduğu seyahat kaynaklı jetlag ile benzerliğinden dolayı bu şekilde adlandırılmıştır.

Seyahat kaynaklı jetlagdan farklı olarak, sosyal jetlag, bireyin çalışma hayatı boyunca kronik olarak ortaya çıkmaktadır (81). Elektrikli aydınlatmanın yaygın olarak mevcudiyeti ve özellikle yatmadan önce televizyon, bilgisayar veya cep telefonu gibi medyayı kullanma alışkanlığı, uyanıklık aktivitelerini geceye kadar uzatabilir, böylece uyanıklık zamanlamasını değiştirebilir ve yeme süresi (her gün ilk ve son enerji alımı arasındaki süre) yani “yemek için pencereyi” artırabilmektedir (82).

Seyahat kaynaklı jetlag, yanlış hizalanmış bir sirkadiyen sistemle sonuçlandığından ve bu da metabolizma ile ilgili geçici sorunlara neden olduğundan, yanlış hizalanmış bir sirkadiyen sistem nedeniyle sosyal jetlagın metabolizma için kronik sonuçları olması muhtemeldir (81). Sosyal jetlag sirkadiyen yanlış hizalamayı tetikleyebilir, hem merkezi hem de periferik sirkadiyen ritimlerin zamansal koordinasyonunu bozabilir ve sırayla metabolik bozukluğu teşvik edebilmektedir (83). Sosyal jetlag yalnızca BKİ ile değil, daha genel olarak diğer obezite ve metabolik disfonksiyon ölçümleriyle ve ayrıca obezitenin sağlık sonuçlarıyla ilişkiliyse, iç saatlerimizin dış programlarımızla çeliştiği hipotezi ile tutarlı olabilmektedir. Son yıllarda görülen artan obezitenin altında yatan sebeplerden biri olabilmektedir (81).

İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, sirkadiyen hizalama (biyolojik gündüz uyku ve biyolojik gece uyanma) plazma leptinini düşürmekte, dolaşımdaki glukoz ve insülini artırmakta, kan basıncını yükseltmekte, kortizol profilini ters çevirmekte ve uyku kalitesini azalmakta olduğu gözlemlenmiştir (66). Başka diğer çalışmalarda, sirkadiyen uyku uyanıklık zamanlamasının yanlış hizalanmasının, insülin duyarlılığını azalttığını ve metabolik sendromla bağlantılı düşük dereceli inflamasyonu indüklediği saptanmıştır (84, 85). Bu veriler, sosyal jetlag ile olduğu gibi sirkadiyen yanlış hizalamanın metabolik anormalliklerin gelişimine katkıda bulunduğu kavramını desteklemek için biyolojik bir temel sağlamaktadır. Sosyal jetlag'ın besin alımı üzerindeki etkilerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Brezilyalı lisans öğrencileri üzerinde yürütülen bir araştırma, sosyal jetlag'ın aşırı kiloya karşı koruma ile ilişkilendirilen Brezilya diyetinin tipik bir bileşeni olan fasulye tüketimiyle negatif ilişkili olduğunu bulmuştur (86). Almoosawi ve ark. (87), Birleşik Krallık'tan görünüşte sağlıklı yetişkinlerin ulusal olarak temsili bir örneğini incelemiş ve sosyal jetlag derecesi ile sağlıklı beslenme düzeni puanları arasında negatif bir ilişki olduğu görülmüştür. Yapılmış başka bir çalışmada, sosyal jetlag olan bireyler, sosyal jetlag olmayanlara göre daha yüksek toplam kalori (kkal), protein, toplam

yağ, doymuş yağ, kolesterol ve porsiyon et ve yumurta ve tatlı alımı olduğu görülmüştür (82).

2.7.3.Gece yeme sendromu (GYS)

Gece yeme sendromu (GYS), sabah iştahında gecikmeli bir faz başlangıcı ve akşam yemeğinin devamı ile karakterize edilen, yeme ve uyku arasındaki ayrışma ile sirkadiyen ritmin bir işlev bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Uyku bozukluğu, GYS'de açıkça mevcuttur (88). Gece yemek yeme zamanlamasını geciktirmesine, besin alımı düzenleyici hormonların, insülin ve leptinin sirkadiyen ritminde önemli bir gecikmenin yanısıra ayrıca melatonin, kortizol, prolaktin ve tiroid uyarıcı hormonun ritimleri de eşlik etmektedir (89). Geçmişte, GYS'nun etiyolojik mekanizmasının nöroendokrin sirkadiyen ritimde bulunabileceğini öne sürmüştür.

Birketvedt ve ark. (90), GYS hastalarının kontrollere kıyasla leptin ve melatonin seviyelerinde azalma ve plazma kortizol seviyelerinde artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Goel ve ark. (91), ayrıca GYS'li hastalarda hem melatonin hem de leptin ritimlerinin bir saat gecikmeli faz olduğunu ve iştah uyarıcı olan ghrelinin 5.2 saat faz ilerlediğini bildirmiştir. Kısa uyku süresi, açlık sabah kanında daha düşük leptin ve daha yüksek ghrelin seviyeleri, tipik olarak iştah artışı ile ilişkili olan ve aynı zamanda GYS'li bireylerde görülen hormon değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir (92).

2.8.Beslenmenin Sirkadiyen Ritim Üzerine Etkisi

Besine bağlı sirkadiyen zamanlama sistemi, besin ve besinle ilgili beklenti durumu ile karakterize eden sistem olarak adlandırılmaktadır. Besin alımının ve diyet kompozisyonunun değiştirilmiş zamanlaması ile merkezi ve çevresel saatler arasındaki senkronizasyon, periferik saatlerin merkezi saatten ayrılmasına ve metabolik bozuklukların gelişmesine yol açabilmektedir (4).

Günlük gen ekspresyonunun salınımı, hem transkripsiyonel hem de translasyonel seviyelerde sirkadiyen saatler ve beslenme döngüleri arasındaki etkileşim ile düzenlenmektedir. Bu sebeple, beslenme / açlık döngüsü dokular üzerinde birçok değişikliğe neden olmaktadır. Kandaki ve dokulardaki besin ve mikro elementlerin konsantrasyonları değişmesi ve farklı hormonlar salınımları bu değişiklikler arasında yer almaktadır. Beslenme, insülin hormonunun kan dolaşımına salınmasıyla sonuçlanır ve böylelikle karaciğer, iskelet kasları, yağ dokusu ve beyin başlıca olmak üzere birçok organ ve dokuyu etkilenmektedir. Bu etkinin oluşumu sonucu, insülin, beslenme ipuçlarına yanıt olarak periferik saatleri sıfırlayan bir hormon olarak görülmektedir (93). Örneğin, bir insülin

enjeksiyonu, Per2 ve REV-ERB ekspresyonunda hızlı bir değişikliğe neden olur ve karaciğer saatlerinin fazını değiştirebilmektedir. Saat geni ekspresyonu da, kas ve yağ dokuları gibi diğer insüline duyarlı dokularda insülin enjeksiyonu ile hızla indüklenir, ancak akciğerler gibi insüline duyarsız dokularda bir değişikliğe neden olmamaktadır (94). Böylelikle, insülinin periferik saatler üzerindeki etkisi dokuya özgüdür. İnsülinin beyindeki merkezi saati düzenleyip düzenleyemeyeceği hala kesin olarak bilinmemektedir.

Glukoz, iyi bir sirkadiyen saat düzenleyicidir ve glukoz mevcudiyeti fotik yanıtı azaltmaktadır. Glukoz, hem merkezi hem de periferik saatleri etkilemektedir (93). Yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kalan fibroblastlarda Per1 ve Per2 genlerinin ekspresyonu down regüle edilmektedir (95). Hücre kültürü deneylerinde ise, Per2 gibi saat genlerinin ekspresyonunda sirkadiyen ritimlerin fazı ve periyodu, ortamdaki glukoz konsantrasyonuna bağlı olduğu görülmüştür (96).

Birkaç nükleer reseptör de, lipidler tarafından sirkadiyen saatin potansiyel düzenleyicileridir. Nükleer reseptörler, steroidler, vitaminler ve yağ asitleri gibi hidrofobik moleküller tarafından düzenlenen transkripsiyon faktörleridir. REV-ERB'ler ve ROR'lar sirkadiyen moleküler osilatörün bileşenleridir ve PPAR'lar saat genlerinin ifadesini modüle edebilir, bu nedenle, diyet lipidleri ve bunların metabolik türevleri, nükleer reseptör transkripsiyon aktivitesinin düzenlenmesi yoluyla sirkadiyen saate sinyal verebilirler (93).

Diğer bazı besin bileşenleri de sirkadiyen saatleri etkilemektedir. Yiyecek ve içeceklerde bulunan kafein sirkadiyen ritimleri uzatmaktadır. Bir bardak kahvenin içediği kafein dozunun sirkadiyen ritimleri etkilemek için gereken kafein dozuna eşdeğer olduğu belirtilmiştir. Kahvenin, sürekli karanlıkta farelerde sirkadiyen aktivite ritimlerini uzattığı gözlenmiştir. Ayrıca, kafein kültürlenmiş hücrelerde bile sirkadiyen dönemi uzattığı görülmüştür (97). Bu nedenle, dikkatli bir şekilde kafein kullanımı jetlag sonrası sirkadiyen ritmi hızlandırabileceği düşünülmektedir (98).

Kırmızı şarapta ve diyet poliaminlerinde bulunan bir polifenol olan resveratrol de saat geni ekspresyonunu etkilemektedir (93). İlk olarak, Oike ve ark.'nın (99), 2008 yılında yaptığı bir çalışmada, kültürlü sıçan fibroblast hücrelerinde Per1, Per2 ve BMAL1 sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonunun resveratrol tarafından değiştirildiği gösterilmiştir. Ayrıca, diyetle %0.1 resveratrol içeren bir diyet ile beslenen farelerin, Per2, CLOCK ve BMAL1 gen ekspresyonunun günlük sirkadiyen ritimlerini normalleştirerek fare modellerinde yüksek yağlı beslenmenin neden olduğu obeziteyi ve ağırlık artışını da azalttığı görülmüştür (100).

Proantosiyanidinler, üzüm çekirdeğinde yüksek miktarda bulunan oligomerik flavonoidlerdir. Proantosiyanidinler, ışık döngüsü sırasında yüksek melatonin seviyelerini koruyarak sirkadiyen ritimleri modüle edebilmektedir (64). Üzüm çekirdeği proantosiyanidin özütü (250 mg/kg), sıçan hipotalamusunda saat genlerinin ekspresyon modelini değiştirmiş ve karanlık olmaksızın ışık döngüsü sırasında uygulandığında, serum melatonin seviyesini modüle etmiştir. Bu, proantosiyanidinler tarafından saat genlerinin ekspresyonunun modülasyonunun, uygulama zamanına büyük ölçüde bağlı olduğunu göstermektedir (101).

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), antioksidan, antiinflamatuvar ve kardiyoprotektif etkileri olan yeşil çayda bulunan önemli bir kateşindir. Yüksek yağlı, yüksek fruktozlu diyetle beslenen farelerde sirkadiyen ritim desenkronize olur ve sirkadiyen saat geni ve saat kontrollü genler zayıf salınım ile ifade edilmektedir. EGCG tedavisi (içme suyunda 2 g/L), sirkadiyen fonksiyonun diyetle bağlı düşüşünü iyileştirmekte ve SIRT1-PGC-1 α döngüsünün seviyesini düzenleyerek CLOCK, BMAL1 ve Cry1'in sirkadiyen ekspresyonunu düzenlemektedir (102).

2.8.1. Beslenme zamanı

Beslenme zamanı, suprakiazmatik saat üzerinde net bir eşzamanlama etkisi olmayan çevresel osilatörler için güçlü bir eşzamanlayıcıdır. Bu nedenle, yiyecek beklentisi ritmi, yiyeceğe dahil edilebilir bir saatin kontrolü altındadır. Beslenmeye ait osilatörler, yiyecek beklentisi aktivitesinin ritimlerini oluşturan ve günlük beslenme programlarına senkronize olarak düzenlenmektedirler. Dorsomedial hipotalamik çekirdeğin (DMH) sirkadiyen ritimlerin ifadesi için kritik olduğu ve herhangi bir şekilde besin mevcudiyetini izleyen sistemlerden girdi aldığı bilinmektedir. Bununla birlikte, DMH, yiyecek beklentisi aktivitesi için gerekli olan osilatörlerin veya sürüklenme yollarının yeri değildir, ancak bu sirkadiyen işleve katılabilir. Memelilerde, periyodik olarak besin ve periyodik besleme mevcudiyeti, adaptif davranışsal ve uygun metabolik tepkileri belirlemektedir. Yakın zamanda tanımlanan bir besin beklentisi metabolik osilatörünün (NAMO), iç organlarda metabolik süreçleri düzenlediği düşünülmektedir. NAMO, merkezi sinir sistemindeki yiyecek beklentisi osilatörüne benzemektedir. Aslında rapamisin (mTOR) sinyal yolunun hedefi, büyük miktarlarda enerji ve besin üreten veya kullanan birçok süreci kontrol etmektedir. mTORC1, beslenme durumundan kaynaklanan çeşitli girdileri algılayarak ve entegre ederek besin bolluğunu hücre büyümesi ve çoğalmasıyla birleştirir. Bu kanıtlar, NAMO'nun mTORC1 aracılığıyla sirkadiyen saate sinyal verebileceğini göstermektedir. Gastrointestinal sistemin

işlevsel saat genleri, sirkadiyen saatin moleküler çekirdek bileşenleridir. Memelilerde, periferik ve beyin osilatörleri dolaylı olarak senkronize edilir ve SCN çıkış yolları, periferik dokular için giriş yolları görevi görmektedir (4).

2.8.1.1.Zaman kısıtlanmış beslenme

Günlük yiyecek alımını bir zaman aralığıyla sınırlandırma, böylece gece boyunca açlığı uzatmaya yönelik beslenme şekli, zaman kısıtlamalı besleme (TRF) olarak adlandırılmaktadır ve belirli süre için belirli zaman aralıklarında standart besin alımı ile belirli miktarda enerji verilmesini gerektirmektedir (4, 6). Bu beslenme şekli, ağırlık kaybına yardımcı olmak ve metabolik sağlığı iyileştirmek için bir strateji olarak ve uzun ömürlülüğü desteklemek için enerji kısıtlamasına bir alternatif olarak son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Gündüz kısıtlı beslenme, aydınlık dönemin ortasında 2 – 4 saatlik besin alımını içermektedir. Birkaç gün sonra yiyecek beklentisi aktivitesi ortaya çıkabilmektedir fakat izokalorik besin alımına rağmen, sadece besin tüketiminin zamanını kısıtlayarak çok sayıda yarar etki gözlemlenebilmektedir. Bununla birlikte, bu yararlı etkileri gözlemlemek için izin verilen besleme zamanını uzunluğu ve 24 saatlik güne göre beslenme zamanlaması ile ilgili önemli sorular devam etmektedir. İnsanlarda erken ve geç TRF'nin kontrollü karşılaştırmaları henüz yapılmamış olsa da, kemirgen modellerinde olumlu sonuçlar görülmektedir (6).

Kısıtlı beslenme döneminde, birkaç gün içinde yiyecek beklentisi ortaya çıkabilmektedir. Bu durumda, alternatif sirkadiyen osilatörlerin ifadesi, SCN'den bağımsız olan günlük beslenme döngülerinden büyük ölçüde etkilenebilmektedir. Günlük yiyecekler sınırlı sürede tüketilir ve her gün aynı zamanda, organizma beslenme süresine birkaç gün içerisinde uyum sağlamaktadır. Bununla birlikte, besine özgü osilatörler ile korteks ve hipotalamusta mPER1 ve mPER2 ekspresyonu arasında bir ilişki vardır. Yiyecek beklentisinin olmaması PER2 mutasyonu ile ilişkili iken, CLOCK veya PER1 genlerinin mutasyonları, yiyecek beklentisinin ekspresyonunu bozmamaktadır. Bu durum da saat genlerinin besine özgü osilatörler için gerekli olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, NPAS2 mutasyonu veya CRY1 ve CRY2 eksiklikleri, kısıtlı beslenme koşullarına az çok değişmiş yanıtlar göstermektedir. Besinlerin katıldığı aktivite ritimleri, muhtemelen birden fazla beslenme ile ilgili girdilere duyarlı olan sirkadiyen bir osilatör sistemi tarafından düzenlenmektedir (4).

Besin bulunabilirliğini günün belirli bir zamanıyla sınırlandırmak, canlının davranış ve fizyolojisinde büyük değişikliklere neden olmaktadır. Bir sonraki planlanmış

beslenmeden 2 – 3 saat öncesinde gastrointestinal hareketlilik ve sindirim enzimlerinin aktivitesinde artış, yiyecek beklentisi aktivitesi olarak adlandırılmaktadır. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, SCN dışındaki sirkadiyen osilatörlerin besin alımıyla ilişkili uyaran duyarlılığı, canlıların davranış ritimlerini ve fizyolojiyi aydınlık/karanlık döngülerinden ayırmalarını ve öngörülebilir günlük beslenme zamanlarını hizalamalarını sağlamaktadır. Merkezi saatten besin alımına ilişkin uyarının ayrılması, periferik dokulardaki saat osilatörlerinin beslenme düzenlemesinin metabolik salınımlarının koordinasyonunda doğrudan bir rol oynayabileceği düşündürmektedir. Gece boyunca kısıtlı beslenmenin aksine öğünlerin zamanlamasının ışık zamanına göre sınırlandırılması, merkezi ışıkla sürüklenen ve çevresel saatler arasındaki faz ilişkisinin kaybıyla birlikte iç senkronizasyona neden olmaktadır. Bu şekilde, periferik osilatörler, besin mevcudiyeti kısıtlandığında merkezi saaten ayrılmakta ve merkezi saat ile uzun süreli geçici bir çatışma meydana gelmektedir. Besin bulunabilirliği normale döndüğünde ise, fazı etkilenmeden kalan SCN saati, çevresel osilatörleri sınırlayarak dengeyi sağlamaktadır (4).

Mukherji ve ark. (103), PPAR α , REV-ERB α ve CREB'yi zaman kısıtlı besleme üzerine çevresel saatlerin değişimi için izlemiştir. Zaman kısıtlı beslenmenin neden olduğu açlık, insülin düzeyinde azalmaya, glukagon salınımı ve serbest yağ asitlerinin kan konsantrasyonunda artmasına neden olmaktadır. Böylelikle, serbest yağ asitleri PPAR α etkiler ve azaltılmış insülin GSK3 beta aktivasyonuna neden olur ve bu da REV-ERB α ekspresyonunda ve aktivitesinde değişikliklere neden olur. REV-ERB α , BMAL1 ifadesini etkiler ve buna karşılık, kaydırılmış Bmal1 ifadesi, kaydırılmış periferik sirkadiyen saatlerle sonuçlanmaktadır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, aktif fazın sonunda yüksek yağlı yemek tüketiminin, aktif fazın başlangıcına göre yağ, insülin, leptin ve triaçilgliserolemiyi artırdığını göstermektedir (104). Enerji alımları için eşleştirilmiş aşırı kilolu ve obez kadınlarda, günün erken saatlerinde daha fazla miktarda günlük enerji tüketenler, günün geç saatlerinde daha fazla enerji tüketenlere göre daha fazla ağırlık kaybettiği bulunmuştur (105).

2.8.2.Beslenme tarzı

2.8.2.1.Batı tarzı diyet/yüksek yağlı diyet

Batı tarzı bir diyetten elde edilen enerjinin %35-45'i yağdan gelirken, bu değerlerin %11.1'i ise sadece doymuş yağlardan gelen enerjiyi içermektedir. Batı tarzı bir diyet gibi doymuş yağlardan zengin diyetler, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve hatta inflamatuvar bağırsak hastalıkları dahil olmak üzere olumsuz sağlık etkileri ile ilişkilidir (4).

Yüksek yağlı diyet (HFD), yağdan ≥ 35 kkal elde edilmesini ifade etmek için kullanılmaktadır (106). Düşük yağlı diyet ile, adiponektin sinyal yolu sirkadiyen ritmiklik sergiler. Ancak açlık veya yüksek yağlı diyet ile beslenmek bu sirkadiyen ifadeyi değiştirmektedir. Yüksek yağlı beslenme, saat genlerinin günlük ritmini ve adiponektin sinyal yolunun bileşenlerini değiştirerek obeziteye yol açabilmektedir (4).

Ad libitum yüksek yağlı diyet ile karşılaştırıldığında, zaman kısıtlı yüksek yağlı diyet, CLOCK ve CRY1 saat genlerinin ve faz gelişmiş PER1, PER2, CRY2, BMAL1, ROR α ve REV-ERB α 'nın ekspresyon fazını eski haline getirmektedir. Yüksek yağlı diyetle beslenmedeki zaman etkisi, yüksek yağlı diyetin zararlı etkilerini önleyebilmektedir. Çünkü, serum resistin seviyeleri, doymuş yağ alımı ile pozitif orantılı iken, tekli doymamış yağ alımı ile ters orantılıdır (4).

Farelerde, yüksek yağlı diyetler (HFD) beslenme/açlık döngülerini bozmakta, dinlenme aşamasında tüketilen enerji oranını arttırmakta ve dolayısıyla saat genlerindeki sirkadiyen ritimleri azaltmaktadır (107). Ad libitum besleme ile karşılaştırıldığında, zaman kısıtlı beslenme, farelerde HFD'nin neden olduğu bozulmuş beslenme ritimlerini dengelemekte ve sonuç olarak, benzer enerji alımlarına rağmen azaltılmış adipozite dahil olmak üzere metabolik sağlığı iyileştirmektedir (108).

Yakın zamanda yapılan kapsamlı deneyler, benzer enerji alımlarına ve lokomotor aktiviteye rağmen, çeşitli zaman kısıtlı beslenme programlarının, yüksek yağlı ve yüksek fruktozlu diyetler gibi farklı beslenme düzenleri sırasında faydalı olduğunu ve zaman kısıtlı beslenmenin faydalı metabolik etkilerinin açlık süresiyle orantılı olduğunu göstermektedir (109). Dinlenme aşamasında yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin, aktif faz sırasında yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere göre daha fazla yağ kütlesi kazanma eğiliminde olduğu bulunmuştur (110). Benzer şekilde, dinlenme aşamasında normal yemekle beslenen farelerin, aktif faz sırasında beslenen farelerden daha fazla yağ kütlesi kazandığı ifade edilmiştir. Dinlenme fazında zaman kısıtlı beslenme, periferik dokularda saat ve metabolik gen ekspresyon profillerini değiştirmekte, kortikosteron ritmin salınımlarını bozmakta, lokomotor aktivitesine rağmen enerji harcamasını ve 9 gün içinde lipid oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (111). Yapılmış bir çalışmada, hayvanlarda en çok bulunan doymuş yağ asidi olan palmitat ve balıklarda çok miktarda bulunan çoklu doymamış yağ asidi olan DHA, fareler üzerinde hipotalamik hücre hattında BMAL1 ekspresyonunu farklı şekilde etkilemektedir. Ayrıca, diyetteki DHA ve EPA içeriğinin artırılmasının, farelerde in vivo karaciğer saati gen ekspresyon profillerini değiştirdiği gösterilmiştir (112).

İnsanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada, katılımcıları daha yüksek karbonhidrat (% 55) ve düşük yağlı (% 30) diyetlerden izoenerjik düşük karbonhidrat (% 40) ve daha yüksek yağlı (% 45) diyetlere geçirmenin, kortizol ritimlerinin salınım genişliğini geciktirdiği ve arttırdığı, inflamasyonu ve metabolik gen ekspresyon profilleri ile monositlerde PER gen ekspresyon ritimlerini değiştirdiği belirtilmiştir (113).

2.8.2.2.Ketojenik diyet (KD)

Yüksek yağlı diyet (HFD) terimi, hayvan çalışmalarında, çeşitli bileşimlerdeki besinleri belirtmek için kullanılmıştır, ancak insan çalışmaları için kullanılan yüksek yağlı diyet içeriği günlük alınan enerjinin %45 yağ, %15-20 protein ve %35-40 karbonhidrat olacak şekilde düzenlenmektedir. Bu nedenle, HFD terimi, belki de daha doğru bir şekilde yüksek miktarda yağ, orta miktarda karbonhidrat içeren bir diyeti belirten yanlış bir ifadedir. Bu diyet, daha yüksek yağlı ve çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyetten (KD) ayırt edilmelidir. Ketojenik kemirgen yemi neredeyse karbonhidrattan yoksundur; %90'dan fazlası yağdan oluşur ve geri kalanı büyük ölçüde proteindir. İnsanlarda, bir KD günlük karbonhidrat alımı 50 g'ın altında sınırlar. HFD deneysel olarak obezite ve metabolik hastalığı indüklemek için kullanılırken, KD bu durumları iyileştirmeye yönelik terapötik potansiyeli nedeniyle araştırılmaktadır. Sağlıklı insanlarda dolaşımdaki keton cisimciklerinin seviyelerinin günlük ritimleri takip ettiği uzun zamandır bilinmekte, genel olarak daha yüksek seviyeler KD'de veya açlıkta olduğu gibi karbonhidrat kısıtlaması sırasında ortaya çıkmaktadır (6). KD'nin karaciğer ve bağırsak sirkadiyen ritmi üzerinde derin ve farklı etkileri bulunmaktadır (114). Açlık sırasında karaciğerde ketojenik genlerin indüksiyonu, mTOR-PPAR α eksenini tarafından kontrol edilir ve PPAR ailesinin sirkadiyen ritmi tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca, saat bileşeni Per2'nin hepatik ifadesinin ketogenezde gerekli olduğu gösterilmiştir. KD, saat kontrollü genlerin CLOCK:BMAL1 kompleksi tarafından transkripsiyonel aktivasyonunu da artırabilir (ZT8-12'de zirve yapar); KD diyetinin karaciğer, kalp, böbrek ve yağ dokusunda saat çıkış genini yukarı regüle ettiği gösterilmiştir (6).

2.8.2.3. Protein diyetleri

Protein diyeti, ayrıca sirkadiyen ritmi düzenler ve metabolik süreçleri değiştirmektedir (115). Bununla birlikte, yüksek proteinli diyet, karaciğer ve böbreklerdeki anahtar glukoneojenik düzenleyici genlerin ve aktive edilmiş peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör a'nın (PPAR α) ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde arttırmaktadır. Ayrıca, saat genlerinin mRNA ekspresyonu önemli ölçüde faz ilerlediği ve ortalama mRNA'ların

Bmal1 ve Cry1 ekspresyon seviyeleri de karaciğer ve böbreklerde önemli ölçüde yükseldiği bulunmuştur (116). Yapılan bir çalışmada, yüksek proteinli, düşük karbonhidratlı yiyecekler standart yemekle karşılaştırıldığında, farelerin böbreklerinde ve karaciğerlerinde çoklu saat genlerinin ifade ritimlerini geliştirdiği, beyin ve kas dokusunda BMAL1 ve Cry1'in ortalama ifadelerini de artırdığı görülmüştür (116).

2.8.2.4. Akdeniz diyeti

Akdeniz diyeti tipik olarak zeytinyağı, sebze, deniz ürünleri ve süt ürünlerinden oluşur ve nispeten sınırlı et ürünleri kullanımıyla dengelenir. Akdeniz diyeti, sağlık yararları ve kardiyovasküler hastalıkları, diyabet ve obeziteyi önlemesi nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Genç yetişkinler üzerinde yapılan kesitsel bir çalışma, sık sosyal jetlagın Akdeniz diyetine daha düşük bağlılıkla bağlantılı olduğunu ve bunun beden kütle indeksi (BKİ) ile ilişkili olduğunu göstermiştir (117). Akdeniz diyetinin ayrıca obez insanların uyku kalitesini arttırdığı bulunmuştur (118). Kronotip, bireylerin sirkadiyen davranışlarını belirleme eğilimidir. Akdeniz diyetine bağlılık, erken kronotip ile pozitif ilişkilidir (119).

2.8.3. Enerji kısıtlaması

Enerji kısıtlaması, günlük enerji alım miktarını ad libitum beslenmenin %60 – 70'i ile sınırlamaktadır. Memelilerde enerji kısıtlaması yaşa bağlı hastalıkların oluşumunu önlemekte veya geciktirmektedir. İnsanlarda, uzun vadeli enerji kısıtlaması, ateroskleroz, Tip 2 Diyabet ve inflamasyon için ana risk faktörleri üzerinde faydalı etkiler göstermektedir (4). Yapılan bir araştırmada, diyet kısıtlamasının mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin üretimi veya antioksidan kapasite üzerinde çok az etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte, gözlemlerin yarısından fazlası, antioksidan enzim aktivitesi veya oksitlenmiş makromoleküllerin dönüşümünü artırarak diyet kısıtlamasıyla oksidatif hasarın azaltıldığını göstermiştir (120). Enerji kısıtlaması hayvanlarda bazı metabolik değişikliklere yol açmaktadır. Bunlar; dolaşımdaki glukoz ve insülin seviyelerinde azalma, insülin duyarlılığında artış, yağ döngüsünde artış, insülin benzeri büyüme faktörü – 1 (IGF-1) düzeyinde azalma, mTORC1 sinyal yolağının azalmış aktivitesi, sirtuinlerin aktivitesindeki artış ve çeşitli streslere karşı artan direnç olarak görülmektedir (93). Patel ve ark. (121), fareler üzerinde uyguladıkları enerji kısıtlı beslenmenin karaciğer periferik saati üzerinde BMAL1 geninin önemli bir hedef ve günlük ortalama ekspresyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu saptamıştır. Yapılan başka bir çalışmada da, enerji kısıtlamasının SCN'deki sirkadiyen saat genleri üzerindeki etkisi incelenmiş ve birkaç saat geninin ekspresyonunun etkilendiği gösterilmiştir. Böylece enerji kısıtlaması, farklı organizmalarda

ve farklı dokularda sirkadiyen saat gen ekspresyonunu düzenlemekte ve hem merkezi hem de periferik saatleri etkileyebilmektedir (122).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

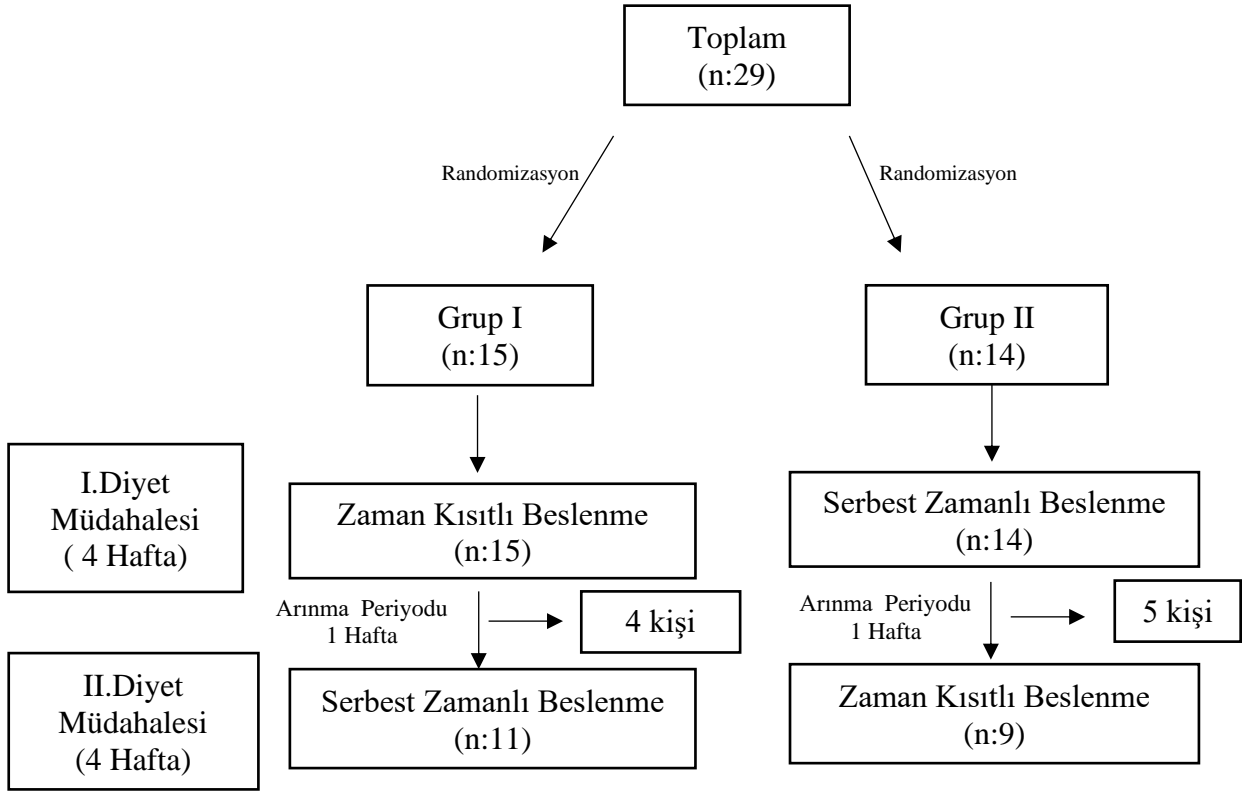
3.1.Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma, Eylül 2019 – Ekim 2020 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrin Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından çalışmaya katılmayı kabul eden 29 gönüllü kadın birey üzerinde yapılmıştır. Gönüllü bireylere, çalışma hakkında bilgi verilip, çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” imzalatılmıştır. Çalışmaya, 20 – 50 yaşları arasında, beden kütle indeksi (BKİ) 25 – 35 kg/m² değerleri arasında olan, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, son 6 ayda diyet hikayesine sahip olmayan ve düzenli gece uykusuna (yatış zamanı 22:00-00.00; uyanış zamanı 06:00-08:00) sahip olan bireyler dahil edilmiştir. Menapoz dönemindeki kadınlar, yeme bozukluğu, bipolar bozukluk, psikiyatrik hastalık, iştah ve yeme alışkanlıklarını etkileyen tıbbi hastalıkları, diabetes mellitus, karaciğer ve metabolik hastalıkları olan, sedanter yaşamın dışında aktivite yapan, son 6 ay içerisinde ağırlık kaybı programı uygulayanlar ve 4 saatten az uyuyan, uyku ile ilişkili bir hastalığı olan, uyku apnesi tanısı konmuş ve gece vardiyasında çalışan bireyler de çalışmaya dahil edilmemiştir.

Araştırmanın protokolü, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından incelenmiş, 03/07/2019 tarih ve 19/77 sayılı kararı ile uygun görülmüştür (Ek - 1).

3.2.Araştırmanın Planı

Çalışmaya katılan 29 birey randomize olarak, Grup I (n:15) ve Grup II (n:14) olarak düzenlenerek 2 gruba ayrılmıştır. Bu çalışma, toplamda 9 hafta sürecek şekilde çapraz (cross – over) tasarımlı randomize bir çalışma olacak şekilde planlanmıştır. Çalışma, 2 kollu bir çalışma olup, gruplara “zaman kısıtlı beslenme (Time Restricted Feeding (TRF))” ve “serbest zamanlı beslenme” olmak üzere iki farklı diyet müdahalesi uygulanmıştır. Her gruba, ilk 4 haftalık diyet müdahalesi periyodunun sonunda 1 hafta dinlenme periyodu uygulanmış ve daha sonra gruplar çaprazlanıp, diğer diyet müdahalesi periyodu uygulanmaya geçilmiştir. İkinci diyet müdahalesi periyodunun başlangıcında toplamda 9 kişi çalışmaya devam etmek istemediklerini belirtmiş ve çalışmadan ayrılmıştır. Diyet müdahalesinin ikinci periyoduna toplam 20 kişi ile devam edilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Çalışmaya katılan bireylerin ve çalışma dizaynının gösterimi

3.3.Diyet Müdahalesi

Zaman kısıtlı beslenme (TRF), açlık protokolünü kapsayan ve gün içerisinde 3 ile 21 saat arasında değişen açlık periyodunu içeren bir diyet yaklaşımıdır (123). TRF düzeninde net bir sınıflandırma olmaması, yeme/açlık periyodunu çeşitli kılmıştır. Bazı çalışmalarda, 8 saat yeme; 16 saat açlık periyodu uygulanmıştır (124, 125). Wilkinson ve ark. (126), 10 saat yeme ve 14 saat açlık periyodu üzerine çalışmıştır. Pureza ve ark. (127), 12 saat yeme ve 12 saat açlık periyodu olarak TRF düzenini incelemiştir.

Bu çalışmada, TRF düzenindeki yeme/açlık periyodu, Pureza ve ark. (127) yapmış olduğu çalışmada tanımlanan TRF dizaynı referans alınarak düzenlenmiştir. Çalışmada yaklaşık olarak 12 saat açlık periyodu, 12 saat yeme periyodu uygulanmıştır. Bireylerin gün içerisindeki uyku-uyanıklık döngüsüne bağlı olarak, kendi yaşam biçimlerini bozmayacak şekilde, uygun olan saat aralıkları içerisinde yemek yeme periyodu düzenlenmiştir. Çalışmanın birinci kolunda, yani ilk 4 haftalık periyodunda, *Grup I*, güneşin doğumundan batımına kadar olan süreç içerisinde *zaman kısıtlı beslenme* programı uygularken; *Grup II*,

günün her saatinde yemek yiyebilme olanağı veren *serbest zamanlı beslenme* programı önerisinde bulunulmuştur. Her iki gruptaki bireyler diyetlerini 4 hafta süreyle uygulamış ve dört hafta sonunda, 1 haftalık “wash- out (arınma)” periyodu gerçekleştirmiştir. Bireylerin, wash - out periyodunda, enerji kısıtlı diyet planlarının ve beslenme zamanlarının dışına çok çıkmadan bu süreci geçirmeleri istenmiştir. Daha sonra, çalışmanın ikinci koluna başlarken, gruplar çaprazlanarak *Grup I*'deki bireylere serbest zamanlı beslenme önerisi yapılırken, *Grup II*'deki bireylere zaman kısıtlı beslenme önerisi yapılmıştır (Şekil 3.2).

Bu sürede, bireylere uygulanan zayıflama diyetleri, başlangıç ağırlıklarının %5'ini kaybetmeye yönelik enerjinin %45 – 60'ı karbonhidrat, % 10 – 20'i protein ve %20 – 35'i da yağdan gelecek şekilde içeren bireysel olarak hazırlanmıştır (128). Bireylerin Bazal Metabolik Hızlarının (BMH) hesaplanması için, beden ağırlığı esas alınarak hazırlanan ve Birleşmiş Milletler Besin ve Tarım Örgütü (FAO), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Üniversitesi (UNU) Uzmanlar komitesi tarafından hazırlanan BMH hesaplama denklemi kullanılmıştır (129). BMH değeri ile aktivite faktörü çarpılarak bireylerin toplam enerji gereksinimleri belirlenmiştir. Diyet süresince kompleks karbonhidrat tüketimine yer verilmesi, hayvansal ve bitkisel proteinlerin düzenli olarak tüketilmesi önerilerinde bulunulmuştur. Diyet süresince ana ve ara öğün sıklığı belirtilmemiş olup, gün içerisinde besinlerin belirlenen zaman aralıklarında istenilen öğün sıklığında tüketilebileceği söylenmiştir. Diyet planlamadan önce, bireylere en az 60 dakika süren bir beslenme eğitim verilmiştir. Bu eğitim kapsamında, bireylere besin değişimleri ve porsiyonları, resimli besin kataloğu kullanılarak detaylı olarak anlatılmıştır (130).

Aynı zamanda, diyet uygulama süresince, bireylerin diyete uyumunu gösteren bir form oluşturulup, bu formun nasıl doldurabileceğine ilişkin bilgiler verilmiş ve haftalık görüşmelerle diyetisyen tarafından diyete uyumları değerlendirilmiştir (Ek - 2). Bu form içerisinde bireylerin haftada 1 gün besin tüketim kaydı alınıp diyet sürecine uyumları kontrol edilmiştir. Ayrıca, bireylerin uyku saatleri sorgulanarak uyku-uyanıklık periyodları ve beslenme zamanları arasındaki ilişki kontrol edilmiştir.

3.4. Bireylerin Kişisel Özellikleri

Çalışmaya katılan tüm bireylere çalışmanın başlangıcında anket formu (demografik özellikleri, eğitim durumu, meslek, aile öyküsü, beslenme alışkanlıkları ve uyku düzeni vb.) araştırmacı tarafından yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulanmıştır (Ek - 3)

3.5.Antropometrik Ölçümler

Çalışmanın başlangıcında, 4. ve 9. haftanın sonunda hastaların; vücut ağırlığı, boy uzunluğu, kaliper ile biceps ve triceps deri kıvrım kalınlıkları; mezura ile bel ve kalça çevresi ölçümleri diyetisyen tarafından ölçülmüş ve anket formuna kaydedilmiştir.

3.5.1.Vücut ağırlığı

Bireylerin ağırlık ölçümleri hafif giysili, ayakkabı ve çorap olmadan JAWON İOİ 353 cihazı ile ölçülmüştür.

3.5.2.Boy uzunluğu

Bireylerin boy uzunlukları, baş Frankfurt düzleminde olacak şekilde ve dik duruş pozisyonunda SECA marka boy ölçer cihaz kullanılarak ölçülmüştür.

3.5.3.Beden kütle indeksi (BKİ)

Bireylerin beden kütle indeksi, vücut ağırlıklarının, boy uzunluklarının karesine bölünmesi ile hesaplanmış ve BKİ sınıflandırması, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Standartlarına göre değerlendirilmiştir (131).

3.5.4.Bel çevresi

Bireylerin bel çevresi ölçümleri kollar iki yanda ve ayaklar birleşik durumda iken en alt kaburga kemiği ile kristalilyak arası orta noktadan geçen çevre esnemeyen mezür ile ölçülmüştür. Bel çevresi ölçümleri DSÖ'nün sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. Buna göre kadınlarda bel çevresi değeri ≥ 80 cm sağlık açısından risk ve ≥ 88 cm ise yüksek risk olarak tanımlanmaktadır (132).

3.5.5.Kalça çevresi

Bireylerin kolları yanda, ayakları bitişik ve dik durumda iken kalçanın en geniş ve en yüksek noktasından, esnemeyen mezura ile kalça çevresi ölçümü alınmıştır (133).

3.5.6.Bel/boy oranı (BBO)

Bireylerin Bel/Boy oranı : [Bel çevresi (cm) / Boy uzunluğu (cm)] formülü ile hesaplanmıştır. Bireylerin Bel/Boy oranları Ashwell sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (134). Bel/Boy oranı sınıflaması Tablo 3.1' de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Bel / boy oranı sınıflaması (134)

Bel / Boy Oranı	Sınıflama
<0.4	Dikkat edilmeli
0.4 – 0.5	Normal
0.5 – 0.6	Önlem alınmalı
> 0.6	Müdahale Edilmeli

3.5.7.Bel/ kalça oranı (BKO)

Bireylerin bel/kalça oranı; [Bel çevresi (cm) / Kalça çevresi (cm)] formülü ile hesaplanmış ve DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (132). Bu sınıflamaya göre kadınlarda ≥ 0.85 sağlık açısından riskli olarak tanımlanmıştır.

3.6.Vücut Bileşen Analizi

Çalışmanın başlangıcında, 4. ve 9. haftanın sonunda hastaların, biyoelektrik impedans analizi metodu ile vücut bileşenleri (vücut yağ kütlesi, vücut yağ oranı, vücut kas kütlesi, toplam vücut suyu, iç organları yağlanma düzeyi) araştırmacı tarafından ölçülmüş ve anket formuna kaydedilmiştir.

Bireylerin, vücut yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi (kas kütlesi), vücut su miktarı ve vücut yağ yüzdesi ‘JAVON İOİ 353’ marka BİA kullanılarak ölçülmüştür. Yöntem, yağsız doku kütlesi yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalıdır. Kullanılması pratik, kolay ve önerilen bir yöntemdir. Vücut bileşimleri ölçümleri yapılmadan önce hastalara uymaları gereken kurallar anlatılmıştır. Bunlar; ölçümden 24-48 saat önce ağır fiziksel aktivite yapılmaması, 24 saat öncesinde alkol kullanılmaması, en az iki saat öncesinde yemek yenilmiş olması gibi kuralları içermektedir (79).

3.7.Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal testler, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nda analiz edilmiştir. Hastaların çalışmanın başlangıcında, 4. ve 9. haftanın sonunda kan örnekleri alınmış ve açlık glukozu, açlık insülini, alanin aminotransferaz (ALT), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, toplam kolesterol, tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve kortizol düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların kan örnekleri biyokimya laboratuvarında sıcaklığı - 40°C olan dolaplarda saklanmış ve veri toplama aşamasının tamamlanmasından sonra, tüm kan

örneklerinde serum leptin, ghrelin ve adiponektin düzeyleri analiz edilmiştir. Kan glukoz düzeyleri glukozoksidaz yöntemi; total kolesterol, HDL - kolesterol, LDL - kolesterol ve trigliserit enzimatik kolorimetrik yöntemi ile çalışılmıştır. TSH düzeyleri immünokemoluminesans yöntemi kullanılarak; ALT düzeyleri spektrofotometrik olarak çalışılmıştır. Plazma insülin düzeyi immünoassay yöntemi ile ölçülmüştür. İnsülin direnci homeostaz modeli (HOMA - IR) değerlendirmesi ise, açlık insülini ($\mu\text{U}/\text{mL}$) x Açlık kan glukozu (mmol/L)/22.5 formülü kullanılarak hesaplanmıştır (135).

Leptin, kitler üzerinde bulunan uygun bölümlere her Kalibratör, Kontrol ve Numuneden 50 μl eklenmiş ve sonra tüm bu bölümlere 100 μl anti-Leptin-HRP konjugatı ve 50 μl İnkübasyon Tamponu eklenmiştir. 700 rpm \pm 100 rpm'ye ayarlanmış yatay bir çalkalayıcı üzerinde oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildikten sonra, her bölümden sıvıyı aspire edilmiştir. Daha sonra, plakayı 4 kez yıkayıp, her bölüme 0,4 ml yıkama solüsyonu dağıtma ve her kuyunun içeriğinin aspire edilmesi sağlanmıştır. Yıkama adımını takiben 15 dakika içinde her bölüme 100 μl Kromojenik Solüsyon eklenmiştir. Mikrotitre plakayı, 700 rpm \pm 100 rpm'ye ayarlanmış yatay bir çalkalayıcı üzerinde oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmiş ve bu işlem sırasında doğrudan güneş ışığından kaçınılmıştır. En son olarak, her bölüme 200 μl Stop Solution eklenmiş ve 3 saat içinde 450 nm ve 490 nm'de (referans filtre 650 nm veya 630 nm) absorbanları okunarak sonuçlar hesaplanmıştır.

Ghrelin, tüm reaktifleri, numuneleri ve standartları hazırlandıktan sonra, her bölüme 50 μL standart veya numune eklenmiştir. Ardından 50 μL hazırlanmış Saptama Reaktifi A'yı hemen ekleyip, çalkalanmış ve karıştırılmıştır. Bu karışım, 37°C'de 1 saat inkübe edildikten sonra, aspire edilip, 3 kez yıkanmıştır. Daha sonra, 100 μL hazırlanmış Saptama Reaktifi B ekleyinmiş ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Bu işlemden sonra tekrar aspire edilip, 5 kez yıkanmıştır. Tekrar 90 μL Substrat Solüsyonu ekleyip, 37°C'de 10-20 dakika inkübe edilmiş; sonra olarak, 50 μL Durdurma Solüsyonu eklenmiştir. Ardından 450 nm'de oluşan değerler okunmuş ve sonuçlar hesaplanmıştır.

Adiponektin, tüm reaktifleri, numuneleri ve standartları hazırlandıktan sonra, her bölüme 100 μL standart veya numune eklenmiştir. Daha sonra, 37°C'de 1 saat inkübe edilmiş ve sonra aspire edilmiştir. Bu karışıma 100 μL hazırlanmış Saptama Reaktifi A ekleyip, tekrar 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. Ardından, tekrar aspire edilip, 3 kez yıkanmıştır. Bu karışıma, bu defa 100 μL hazırlanmış Saptama Reaktifi B eklenmiş ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra, aspire edilmiş ve 5 kez yıkanmıştır. Ardından, 90 μL Substrat Solüsyonu eklenmiş ve 37°C'de 10-20 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak, 50 μL

Durdurma Solüsyonu eklenip, hemen 450nm'de oluşan değerler okunmuş ve sonuçlar hesaplanmıştır.

Çalışma süresince takip edilen bireylerin biyokimyasal bulgularının referans değerleri Ek - 4 'de gösterilmiştir.

3.8. İstatistiksel Analizler

Nitel değişkenler, sayı (S) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler (nicel değişkenler), ortalama ve standart sapma ($X \pm SS$) değerleri ile verilmiştir. Ölçümle belirtilmiş nicel değişkenlerden elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu "Shapiro Wilk Testi" ile değerlendirilmiştir. Nitel değişkenlerin arasındaki ilişki ya da farklılığı saptayabilmek amacıyla Chi-Square (Ki - Kare) testi kullanılmıştır. Eğer beşten küçük beklenen göze sayısı oranı %25-30 'un üzerinde ise Fisher Exact Ki-Kare Testi aksi durumda Pearson Ki Kare Testi kullanılmıştır. Çalışmanın başlangıcında beslenme düzenine göre bazı nicel değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında "Independent Samples T Testi (Bağımsız Gruplarda T Testi)" kullanılmıştır. Grupların kendi içerisinde değerlendirilmesinde "Paired Samples T Testi (Bağımlı Gruplarda T Testi)" kullanılmıştır. Diyet müdahalelerinin bireylerin biyokimyasal bulgular ve antropometrik ölçümler üzerindeki etkisinin derecesini belirlemede "bağımlı/bağımsız grupların karşılaştırılmasından elde edilen etki büyüklüğü ($d = \text{effect size}$)" ölçütü kullanılmıştır. Etki büyüklüğünün sınıflandırılmasında $d = 0.20$ küçük etki, $d = 0.50$ orta etki, $d = 0.80$ büyük etki, $d \geq 1$ çok büyük etki olarak tanımlanmış ve istatistiksel sonuçlar bu sınıflamaya göre yorumlanmıştır. Nicel değişkenlerin arasındaki ilişkiyi saptamak için "Pearson Korelasyon Katsayısı (Pearson Correlation Coefficient)" ve başlangıç vücut ağırlığından arındırarak "Kısmi Korelasyon Katsayısı (Partial Correlation Coefficient)" kullanılmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarına göre elde edilen veriler, SPSS 25 (Statistical Package for Social Sciences) istatistiksel paket programı ile değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Çalışmadaki bireylerin yaş ortalaması 38.6 ± 7.03 yıl iken, Grup I’deki bireylerin yaş ortalaması 38.7 ± 7.07 yıl ve Grup II’deki bireylerin yaş ortalaması 38.4 ± 7.25 yıldır ($p>0.05$).

Grup I’deki bireylerin %73.3’ünün evli, %26.7’sinin bekar olduğu; Grup II’deki bireylerin ise, %85.7’sinin evli, %14.3’ünün bekar olduğu görülmüştür. Bireylerin meslek durumları sorgulandığında, Grup I’deki bireylerin %20.0’sinin ev kadını, %60.0’ının işçi/özel sektör çalışanı, %6.7’sinin emekli, %13.3’ünün öğrenci olduğu görülürken; Grup II’deki bireylerin %7.1’inin ev hanımı, %14.3’ünün memur, %78.6’sının işçi/özel sektör çalışanı olduğu belirlenmiştir. Bireylerin eğitim durumlarına bakıldığında, Grup I’deki bireylerin %33.3’ünün lise ve %66.7’sinin ise üniversite mezunu olduğu; Grup II’deki bireylerin ise, %14.3’ünün ilkokul, %35.7’sinin lise ve %50.0’sinin de üniversite mezunu olduğu saptanmıştır. Grupların sosyodemografik özellikleri açısından aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Bireylerin sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

	Grup I (n:15)		Grup II (n: 14)		Toplam (n:29)		t	p
Yaş, yıl ($\bar{X} \pm SS$)	38.73 ± 7.07		38.42 ± 7.25		38.6 ± 7.03		0.115	0.910
	S	%	S	%	S	%	χ^2	p
Medeni Durum								
Evli	11	73.3	12	85.7	23	79.3	-	0.651
Bekar	4	26.7	2	14.3	6	20.7		
Meslek								
Ev Kadını	3	20.0	1	7.1	4	13.8	5.295	0.210
Memur	-	-	2	14.3	2	6.9		
İşçi/Özel Sektör	9	60.0	11	78.6	20	69.0		
Emekli	1	6.7	-	-	1	3.4		
Öğrenci	2	13.3	-	-	2	6.9		
Eğitim Durumu								
İlkokul	-	-	2	14.3	2	6.9	2.161	0.394
Lise	5	33.3	5	35.7	10	34.5		
Üniversite ve üzeri	10	66.7	7	50.0	17	58.6		

4.2. Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları

Tablo 4.2’de çalışmaya katılan bireylerin başlangıçtaki beslenme alışkanlıkları gösterilmiştir. Bireylerin beslenme durumu sorgulandığında, Grup I ve Grup II’deki bireylerin tümü sağlıklı beslenmediklerini belirtmiştir. Grup I’deki bireylerin %6.7’sinin yavaş, %20.0’sinin orta, %53.3’ünün hızlı, %20.0’sinin çok hızlı yemek yediği; Grup II’deki bireylerin ise %7.1’inin yavaş, %14.3’ünün orta, %71.4’ünün hızlı, %7.1’inin çok hızlı yemek yediği bulunmuştur. Grup I’deki bireylerin %6.7’sinde gece uyanıp yemek yeme isteği görülürken, Grup II’deki bireylerin %14.3’ünde gece uyanıp yemek yeme isteği saptanmıştır. Gruplar arasında yemek yeme hızları ve gece uyanıp yemek yeme isteği durumları karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bireylerin akşam yemeğinden sonra beslenme alışkanlıkları incelendiğinde, Grup I’deki bireylerin %86.7’si ve Grup II’deki bireylerin %85.7’sinin yemek yeme alışkanlığının olduğu görülmüştür ve bu durum gruplar arasında benzer bulunmuştur.

Akşam yemeğinden sonra tercih edilen yiyeceklerden meyve tüketimine bakıldığında, Grup I’de Grup II’ye göre neredeyse 2 katı bir değer saptanmıştır (%66.7 – %33.3) Bireylerin akşam yemeğinden sonra kuruyemiş (%52.4 – %47.6), sandviç (%50.0 – %50.0), tatlı türleri (%47.1 – %52.9), pasta türleri (45.5 – %54.5) ve paketli ürünlerin (%54.5 – %45.5) tüketimi Grup I ve Grup II’de benzerlik göstermektedir. Dondurma tüketimine bakıldığında ise, Grup I’deki bireylerin akşam yemeğinden sonra dondurmaya hiç tüketmediği görülürken, Grup II’deki bireylerin tercihleri arasında yer almaktadır. Grup I’deki bireylerin gece uyanıp tercih ettikleri yiyeceğin paketli gıdalar olduğu görülürken, bu durum Grup II’deki bireyler arasında peynir/ekmek, çikolata ve paketli gıdalar olacak şekilde gözlemlenmiştir.

Tablo 4.2. Bireylerin bazı beslenme alışkanlıklarının dağılımı

Temel Beslenme Alışkanlıkları	Grup I (n: 15)		Grup II (n: 14)		Toplam (n: 29)		χ^2	p
	S	%	S	%	S	%		
Sağlıklı Beslenme Durumu								
Sağlıksız	15	100.0	14	100.0	29	100.0	–	–
Yemek Yeme Hızı								
Yavaş	1	6.7	1	7.1	2	6.9		
Orta	3	20.0	2	14.3	5	17.2	1.633	0.807
Hızlı	8	53.3	10	71.5	18	62.1		
Çok Hızlı	3	20.0	1	7.1	4	13.8		
Gece uyanıp yemek yeme isteği								
Var	1	6.7	2	14.3	3	10.3	–	0.598
Yok	14	93.3	12	85.7	26	89.7		
Akşam yemeğinden sonra yeme alışkanlığı								
Var	13	86.7	12	85.7	25	86.2	–	1.000
Yok	2	13.3	2	14.3	4	13.8		
Akşam yemeğinden sonra tercih edilen yiyecekler †								
Meyve	10	66.7	5	33.3	15	18.3		
Kuruyemiş	11	52.4	10	47.6	21	25.6		
Sandviç	2	50.0	2	50.0	4	4.9		
Yemek	–	–	–	–	–	–	7.848	0.346
Tatlı türleri	8	47.1	9	52.9	17	20.7		
Pasta türleri	5	45.5	6	54.5	11	13.4		
Dondurma	–	–	3	100.0	3	3.7		
Paketli Ürünler	6	54.5	5	45.5	11	13.4		
Gece uyanıp tercih edilen yiyecekler †								
Peynir/ekmek	–	–	1	100.0	1	25.0		
Meyve	–	–	–	–	–	–		
Çikolata	–	–	1	100.0	1	25.0	2.250	0.522
Kuruyemiş	–	–	–	–	–	–		
Paketli gıdalar	1	50.0	1	50.0	2	50.0		
Yemek	–	–	–	–	–	–		

†: Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin öğün tüketme durumları ve beslenme düzenlerine ilişkin bilgileri Tablo 4.3’de verilmiştir. Toplam öğün sayısı gruplar arasında incelendiğinde, Grup I’deki bireylerin %13.3’ünün 3 öğün, %86.7’sinin 4 - 5 öğün tükettiği görülürken, Grup II’deki bireylerin %21.4’ünün 3 öğün, %57.2’sinin 4 - 5 öğün, %21.4’ünün 6 - 7 öğün tükettiği gözlemlenmiştir. Gruplar arasında toplam öğün sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Grup I’deki bireylerin %33.3’ünün 2 ana öğün ve %66.7’sinin 3 ve üzeri ana öğün tükettiği görülürken; Grup II’deki bireylerin %7.1’inin 2 ana öğün ve %92.9’unun 3 ve üzeri ana öğün tükettiği görülmüştür. Bireylerin düzenli kahvaltı yapma durumları incelendiğinde, Grup I’deki bireylerin %73.3’ünün ve Grup II’deki bireylerin de %78.6’sını düzenli kahvaltı yaptığı saptanmıştır. Ayrıca, Grup I’deki bireylerin %80.0’sinin ve Grup II’deki bireylerin %85.7’sinin öğün atladığı belirlenmiştir. Düzenli kahvaltı yapma durumu ve öğün atlama durumu açısından incelendiğinde; gruplar birbiriyle benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Bireylerin hangi öğünü atladıkları incelendiğinde, sabah öğününü atlayan bireylerin Grup I’de daha fazla (%57.1) olduğu görülürken, akşam öğününü atlayan bireylerin Grup II’de daha fazla (%60.0) olduğu belirlenmiştir.

Grupların ara öğün tüketimi sorgulandığında ise, Grup I’deki bireylerin %13.3’ünün ara öğün tüketmediği, %26.7’sinin 1 ara öğün, %46.7’sinin 2 ara öğün ve %13.3’ünün de 3 ve üzeri ara öğün tükettiği; Grup II’deki bireylerin ise, %21.4’ünün ara öğün tüketmediği, %28.6’sının 1 ara öğün, %28.6’sının 2 ara öğün ve %21.4’ünün de 3 ve üzeri ara öğün tükettiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II’deki bireylerin kuşluk, öğle ve gece öğününü atlama durumları birbiriyle benzerlik gösterdiği saptanmıştır. İkinci öğünü ise Grup I’deki bireyler tarafından atlanırken, Grup II’deki bireyler tarafından atlanmadığı gözlemlenmektedir. Ana ve ara öğün tüketme durumu açısından gruplar arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Gruplardaki bireylerin öğün atlama sebepleri sorgulandığında, canı istemediği için öğün atlama durumu Grup I’deki bireyler arasında Grup II’deki bireylerin neredeyse 2 katı olduğu (%61.5 - %38.5), üşenme durumundan dolayı öğün atlamanın ise Grup II’deki bireylerde Grup I’deki bireylerin neredeyse 1.5 katı olduğu bulunmuştur (%60.0 - %40.0). Açlık hissetmemek ve zaman yetersizliğinden dolayı öğün atlama durumlarına bakıldığında gruplar arasında benzerlikler görülmektedir.

Grupların son öğün zamanı sorgulandığında, Grup I’deki bireylerin %6.7’sinin 18:00-18:30, %6.7’sinin 19:00-19:30, %6.7’sinin 20:00-20:30, %53.3’ünün 21:00-21:30, %20.0’sinin 22:00-22:30 ve %6.7’sinin 23:00-23:30 saatlerinde; Grup II’deki bireylerin ise

%14.3'ünün 19:00-19:30, %14.3'ünün 20:00-20:30, %28.6'sının 21:00-21:30, %35.7'sinin 22:00-22:30 ve %7.1'inin 23:00-23:30 saatlerinde son öğünü yaptıkları belirlenmiş ve gruplar arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Bireylerin öğün tüketme durumlarına göre dağılımı

Beslenme Düzenine İlişkin Bilgiler	Grup I (n: 15)		Grup II (n: 14)		Toplam (n: 29)		χ^2	p
	S	%	S	%	S	%		
Ana Öğün Sayısı								
1	–	–	–	–	–	–	–	0.169
2	5	33.3	1	7.1	6	20.7	–	
3	10	66.7	13	92.9	23	79.3	–	
Ara Öğün Sayısı								
Yapmıyor	2	13.3	3	21.4	5	17.2	1.347	0.741
1	4	26.7	4	28.6	8	27.7		
2	7	46.7	4	28.6	11	37.9		
≥3	2	13.3	3	21.4	5	17.2		
Toplam Öğün Sayısı								
3 öğün	2	13.3	3	21.4	5	17.2	3.995	0.134
4 - 5 öğün	13	86.7	8	57.2	21	72.4		
6 - 7 öğün	–	–	3	21.4	3	10.4		
Son Öğün Zamanı								
18:00-18:30	1	6.7	–	–	1	3.4	3.753	0.745
19:00-19:30	1	6.7	2	14.3	3	10.3		
20:00-20:30	1	6.7	2	14.3	3	10.3		
21:00-21:30	8	53.2	4	28.6	12	41.5		
22:00-22:30	3	20.0	5	35.7	8	27.6		
23:00-23:30	1	6.7	1	7.1	2	6.9		

Tablo 4.3. Bireylerin öğün tüketme durumlarına göre dağılımı (devamı)

Beslenme Düzenine İlişkin Bilgiler	Grup I (n: 15)		Grup II (n: 14)		Toplam (n: 29)		χ^2	p
	S	%	S	%	S	%		
Düzenli kahvaltı yapma durumu	11	73.3	11	78.6	22	75.9	-	1.000
Yapıyor	4	26.7	3	21.4	7	24.1		
Yapmıyor								
Öğün Atlama Durumu							-	1.000
Atlıyor	12	80.0	12	85.7	24	82.8		
Atlamıyor	3	20.0	2	14.3	5	17.2		
Atlanan Öğün †							1.498	0.960
Sabah	4	57.1	3	42.9	7	17.9		
Kuşluk	4	50.0	4	50.0	8	20.5		
Öğle	8	50.0	8	50.0	16	41.0		
İkinci	1	100.0	-	-	1	2.6		
Akşam	2	40.0	3	60.0	5	12.8		
Gece	1	50.0	1	50.0	2	5.2		
Öğün atlama sebebi †							6.581	0.361
Zayıflama	3	100.0	-	-	3	7.1		
Canı istememe	8	61.5	5	38.5	13	31.0		
Açlık hissetmeme	5	45.5	6	54.5	11	26.2		
Unutma	-	-	1	100.0	1	2.4		
Zaman yetersizliği	4	44.4	5	55.6	9	21.4		
Üşenme	2	40.0	3	60.0	5	11.9		

†: Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin sıvı tüketimi ve besin desteği kullanma durumu Tablo 4.4’de gösterilmiştir. Bireylerin su tüketimleri değerlendirildiğinde, Grup I’deki bireylerin %46.7’sinin 1-1.5 lt, %40.0’sinin 2-2.5 lt, %13.3’ünün 3 lt ve üzeri su tüketimi olduğu gözlemlenirken, Grup II’deki bireylerin %50.0’sinin 1-1.5 lt, %50.0’sinin de 2-2.5 lt su tükettiği bulunmuştur. Grup I’deki bireylerin çoğunluğunun (%93.3), Grup II’deki bireylerin ise %85.7’sinin kahve tükettiği belirtilmiştir. Bireylerin tükettikleri kahve çeşitlerine bakıldığında ise, türk kahvesi tüketen bireylerin Grup I’de Grup II’deki bireylerin yaklaşık 1.5 katı olduğu belirlenmiştir (%61.9 - %38.1). Bireylerin vitamin/mineral kullanım durumları sorgulandığında ise, Grup I’deki bireylerin %73.3’ünün vitamin/mineral kullandığı, %26.7’sinin kullanmadığı, Grup II’deki bireylerin ise %50.0’sinin vitamin/mineral kullandığı, %50.0’sinin kullanmadığı saptanmıştır. Kullanılan vitamin/mineral çeşitleri değerlendirildiğinde, D vitamini, B₁₂ vitamini ve demir mineralinin kullanımının Grup I’deki bireylerde Grup II’deki bireylere göre yaklaşık 4 katı değerinde olduğu, C vitamini ve multivitamin kullanımının ise Grup II’deki bireylerde Grup I’deki bireylere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Gruplar arasında su ve kahve tüketimi açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmazken ($p>0.05$); vitamin-mineral desteği kullanımını açısından gruplar arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.4. Bireylerin sıvı tüketimi ve besin desteği kullanma durumlarına göre dağılımı

	Grup I (n: 15)		Grup II (n: 14)		Toplam (n: 29)		χ^2	p
	S	%	S	%	S	%		
Su tüketimi, lt/gün								
1-1.5	7	46.7	7	50.0	14	48.3	2.815	0.245
2-2.5	6	40.0	7	50.0	13	44.8		
3 ve üzeri	2	13.3	–	–	2	6.9		
Kahve tüketimi								
Tüketiyor	14	93.3	12	85.7	26	89.7	–	0.598
Tüketmiyor	1	6.7	2	14.3	3	10.3		
Tüketilen kahve çeşidi[†]								
Türk kahvesi	13	61.9	8	38.1	21	53.8	4.235	0.237
Filtre kahve	10	58.8	7	41.2	17	43.6		
Americano	–	–	–	–	–	–		
Latte	1	100.0	–	–	1	2.6		
Vitamin / Mineral kullanımı								
Kullanıyor	11	73.3	7	50.0	18	62.1	1.675	0.196
Kullanmıyor	4	26.7	7	50.0	11	37.9		
Vitamin / Mineral çeşidi[†]								
D vitamini	11	78.6	3	21.4	14	45.2	13.436	0.020*
B ₁₂ vitamini	7	77.8	2	22.2	9	29.0		
Demir	3	75.0	1	25.0	4	12.9		
C vitamini	1	33.3	2	66.7	3	9.7		
Multivitamin	–	–	1	100.0	1	3.2		

[†]: Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

* p<0.05

4.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri, Deri Kıvrım Kalınlığı ve Vücut Kompozisyonu

Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıklarının ortalama değerleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir. Bireylerin ortalama vücut ağırlıkları 78.8 ± 6.86 kg olarak bulunmuştur. En düşük vücut ağırlığı 64.9 kg iken, en yüksek vücut ağırlığı 94.9 kg olarak belirlenmiştir. Boy uzunluğunun ortalama değeri ise 160.0 ± 5.86 cm olarak saptanmıştır. Bireylerin ortalama beden kütle indeksi (BKİ) değeri 30.7 ± 1.83 kg/m² olarak saptanırken; ortalama bel çevresi 96.9 ± 5.36 cm ve ortalama kalça çevresi 112.1 ± 6.00 cm olarak bulunmuştur. Bireylerin ortalama bel/kalça oranı ve bel/boy oranı değerleri hesaplandığında, sırasıyla 0.86 ± 0.05 ve 0.60 ± 0.03 olarak bulunmuştur. Bireylerin deri kıvrım kalınlıkları ölçümlerine bakıldığında, biceps deri kıvrım kalınlıklarının ortalama değeri 16.4 ± 7.30 mm ve triseps deri kıvrım kalınlıklarının ortalama değeri 20.4 ± 6.17 mm olarak belirlenmiştir. Vücut analiz ölçümleri alındığında, bireylerin ortalama vücut yağ kütlelerinin 29.5 ± 5.47 kg, ortalama vücut kas kütlelerinin 49.4 ± 3.59 kg, ortalama vücut su kütlelerinin 35.9 ± 2.69 kg ve ortalama vücut yağ yüzdesinin 37.1 ± 4.35 olduğu görülmüştür.

Tablo 4.5. Bireylerin başlangıç antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlığı değerlerinin ortalaması

Antropometrik Ölçümler, Vücut Analizi ve Deri Kıvrım Kalınlıkları	$\bar{X} \pm SS$	Alt - Üst
Vücut Ağırlığı (kg)	78.8 ± 6.86	64.9 - 94.9
Boy Uzunluğu (cm)	160.0 ± 5.86	147.0 - 170.0
Beden Kütle İndeksi (BKİ) (kg/m ²)	30.7 ± 1.83	28.6 - 35.0
Bel Çevresi (cm)	96.9 ± 5.36	85.0 - 109.0
Kalça Çevresi (cm)	112.1 ± 6.00	100.0 - 126.0
Bel/Kalça Oranı	0.86 ± 0.05	0.78 - 1.02
Bel/ Boy Oranı	0.60 ± 0.03	0.54 - 0.69
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	16.4 ± 7.30	8.0 - 33.0
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	20.4 ± 6.17	9.0 - 34.0
Vücut Yağ Kütleleri (kg)	29.5 ± 5.47	20.6 - 42.7
Vücut Kas Kütleleri (kg)	49.4 ± 3.59	42.6 - 60.3
Vücut Su Kütleleri (kg)	35.9 ± 2.69	30.7 - 44.1
Vücut Yağ Oranı (%)	37.1 ± 4.35	25.5 - 45.4

Tablo 4.6’da çalışmanın başlangıcında zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki bireylerin antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıklarının ortalama değerleri verilmiştir. Zaman kısıtlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama vücut ağırlığı 79.4 ± 6.02 kg iken, serbest zamanlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama vücut ağırlığı 78.2 ± 7.86 kg olarak saptanmıştır. Ortalama beden kütle indeksi (BKİ) değerlerine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzenindeki bireylerin 30.9 ± 1.88 kg/m² iken, serbest zamanlı beslenme düzenindeki bireylerin 30.5 ± 1.83 kg/m² olarak belirlenmiştir.

Zaman kısıtlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama bel çevresi 97.4 ± 3.75 cm, ortalama kalça çevresi 112.5 ± 5.61 cm, ortalama bel/kalça oranı 0.86 ± 0.04 , ortalama bel/boy oranı 0.60 ± 0.03 iken; serbest zamanlı beslenme düzenindeki bireylerin ise ortalama bel çevresi 96.4 ± 6.79 cm, ortalama kalça çevresi 111.6 ± 6.58 cm, ortalama bel/kalça oranı 0.86 ± 0.06 , ortalama bel/boy oranı 0.60 ± 0.03 olarak saptanmıştır.

Deri kıvrım kalınlıklarının ortalama değerlerine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama biceps deri kıvrım kalınlığı 0.60 ± 0.03 mm ve ortalama triseps deri kıvrım kalınlığı 20.9 ± 6.37 mm iken, serbest zamanlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama biceps deri kıvrım kalınlığı 14.5 ± 5.28 mm ve ortalama triseps deri kıvrım kalınlığı 19.8 ± 6.15 mm olarak bulunmuştur.

Zaman kısıtlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama vücut yağ kütlesi 29.5 ± 5.36 kg, ortalama vücut kas kütlesi 49.9 ± 3.78 kg, ortalama vücut su kütlesi 36.3 ± 2.90 kg ve ortalama vücut yağ yüzdesi 36.9 ± 4.63 bulunurken, serbest zamanlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama vücut yağ kütlesi 29.4 ± 5.78 kg, ortalama vücut kas kütlesi 48.8 ± 3.41 kg, ortalama vücut su kütlesi 35.5 ± 2.48 kg ve ortalama vücut yağ yüzdesi 37.3 ± 4.21 olarak saptanmıştır.

Gruplar arasında antropometrik ölçümler, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlıkları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Çalışmanın başlangıcında bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenlerindeki antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıkları değerlerinin ortalaması

Antropometrik Ölçümler, Vücut Analizi ve Deri Kıvrım Kalınlıkları	Beslenme Düzeni				t	d	p
	Zaman Kısıtlı Beslenme (n:15)		Serbest Zamanlı Beslenme (n:14)				
	$\bar{X} \pm SS$	Alt - Üst	$\bar{X} \pm SS$	Alt - Üst			
Vücut Ağırlığı (kg)	79.4 ± 6.02	68.0 - 94.0	78.2 ± 7.86	64.9 - 94.9	0.461	0.088	0.648
Boy Uzunluğu (cm)	160.2 ± 5.33	147.0 - 168.0	159.8 ± 6.57	150.0 - 170.0	0.185	0.036	0.855
Beden Kütle İndeksi (BKI) (kg/m ²)	30.9 ± 1.88	28.6 - 35.0	30.5 ± 1.83	28.7 - 34.4	0.493	0.094	0.626
Bel Çevresi (cm)	97.4 ± 3.75	90.0 - 102.0	96.4 ± 6.79	85.0 - 109.0	0.514	0.098	0.611
Kalça Çevresi (cm)	112.5 ± 5.61	103.0 - 124.0	111.6 ± 6.58	100.0 - 126.0	0.393	0.075	0.698
Bel/Kalça Oranı	0.86 ± 0.04	0.81 - 0.96	0.86 ± 0.06	0.78 - 1.02	0.106	0.020	0.916
Bel/ Boy Oranı	0.60 ± 0.03	0.57 - 0.69	0.60 ± 0.03	0.54 - 0.66	0.438	0.084	0.665
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	18.2 ± 8.57	8.0 - 33.0	14.5 ± 5.28	8.0 - 25.0	1.434	0.262	0.170
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	20.9 ± 6.37	9.0 - 34.0	19.8 ± 6.15	12.0 - 32.0	0.462	0.089	0.648
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	29.5 ± 5.36	20.6 - 42.7	29.4 ± 5.78	21.0 - 40.7	0.020	0.004	0.984
Vücut Kas Kütlesi (kg)	49.9 ± 3.78	42.7 - 60.3	48.8 ± 3.41	42.6 - 54.2	0.865	0.164	0.395
Vücut Su Kütlesi (kg)	36.3 ± 2.90	30.7 - 44.1	35.5 ± 2.48	31.2 - 39.7	0.823	0.156	0.418
Vücut Yağ Oranı (%)	36.9 ± 4.63	25.5 - 45.4	37.3 ± 4.21	29.0 - 42.9	- 0.263	0.050	0.795

Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıklarının başlangıç ve 4 hafta sonraki ortalama değerleri ve bu zaman içerisindeki değişimleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Zaman kısıtlı beslenme düzenindeki bireylerin 4 hafta sonra vücut ağırlıklarında ortalama 2.7 ± 1.41 kg azalma görülmüştür ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Serbest zamanlı beslenme düzenindeki bireylerde ise vücut ağırlığında ortalama 1.6 ± 2.41 kg azalma gözlemlenmiştir ve bu değişim de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Vücut ağırlığının beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde ise, zaman kısıtlı beslenme düzeninin ortalama 1.1 kg daha fazla ağırlık kaybı sağladığı ve vücut ağırlığı üzerinde bu beslenme düzeninin orta düzeyde bir etkiye ($d = 0.543$) sahip olduğu gözlemlenmiştir; ancak bu değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Beden kütle indeksi değerlerinde ise zaman kısıtlı beslenme düzeninde ortalama 1.0 ± 0.54 kg/m² azalma olurken, serbest zamanlı beslenme düzeninde 0.6 ± 0.95 kg/m² azalma olmuştur. Beden kütle indeksi (BKİ) değerlerindeki azalmaların her iki grupta da istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Beden kütle indeksinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde ise, zaman kısıtlı beslenme düzeninin ortalama 0.4 kg/m² daha fazla beden kütle indeksini azalttığı ve beden kütle indeksi üzerinde bu beslenme düzeninin küçük ile orta düzeyde bir etkiye ($d = 0.497$) sahip olduğu görülmüştür; ancak, bu fark istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bireylerin bel çevreleri incelendiğinde zaman kısıtlı beslenme düzeninde ortalama 2.3 ± 2.74 cm azalma gözlenirken, serbest zamanlı beslenme düzeninde ortalama 1.2 ± 1.85 cm azalma belirlenmiştir ($p < 0.05$). Bel çevresi üzerinde beslenme düzeninin etkisine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzeninin serbest zamanlı beslenme düzenine göre bel çevresini ortalama 1.0 cm daha fazla azalma sağladığı gözlemlenmiştir. Bu değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmamış; ancak zaman kısıtlı beslenme düzeninin bel çevresi üzerinde küçük ile orta düzeyde bir etkiye sahip olduğu görülmüştür ($d = 0.491$, $p > 0.05$).

Kalça çevresi ve beslenme düzeni arasındaki ilişki incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeni ile kalça çevresinde ortalama 2.2 ± 2.21 cm azalma olurken, serbest zamanlı beslenme düzeni ile 0.8 ± 1.46 cm azalma belirlenmiştir. Kalça çevresinin beslenme düzenine göre farklarının değişimine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenmenin ortalama 1.4 cm daha fazla azalma sağladığı ve kalça çevresi üzerinde bu beslenme düzeninin orta ile büyük düzeyde bir etkiye ($d = 0.724$) sahip olduğu saptanmıştır. Bu değişim istatistiksel açıdan incelendiğinde ise önemli bir fark oluşturmuştur ($p < 0.05$). Beslenme düzeni ile

bel/kalça oranı ve bel/boy oranı farkının değişiminin ortalama değerlerine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenmenin küçük bir etki düzeyine (sırasıyla $d=0.200$, $d=0.203$) sahip olduğu belirlenmiş, ancak bu değişimler istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Zaman kısıtlı beslenme düzeninde vücut yağ kütlesinde başlangıca göre ortalama 1.2 ± 1.51 kg azalma görülmüş ve bu azalma istatistiksel yönden farklılık göstermiştir ($p<0.05$) Serbest zamanlı beslenme düzeninde ise, başlangıca göre ortalama 0.5 ± 1.68 kg azalma saptanmış fakat bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Vücut yağ kütlesinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde ise, zaman kısıtlı beslenmenin ortalama 0.7 kg daha fazla azalma sağladığı ve vücut yağ kütlesi üzerinde bu beslenme düzeninin büyük bir etki düzeyine ($d=1.099$) sahip olduğu belirlenmiş ve bu değişimin istatistiksel açıdan önemli olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Vücut kas kütlesinin ve vücut su kütlesinin beslenme düzenine göre farklarının değişimine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzeninin ortalama 0.5 kg daha fazla vücut kas kütlesini ve ortalama 0.3 kg daha fazla vücut su kütlesini azalttığı görülmüştür. Bu beslenme düzeninin vücut kas kütlesi ve vücut su kütlesi üzerinde küçük ile orta düzey etkiye (sırasıyla $d=0.403$, $d=0.405$) sahip olduğu saptanmış ancak istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.7. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıklarının başlangıç ve 4 hafta sonraki değerlerinin ortalaması

Antropometrik Ölçümler, Vücut Analizi ve Deri Kıvrım Kalınlıkları	Beslenme Düzeni							p ²	Beslenme düzenine göre farkın değişimi	Etki Büyüklüğü (d)	p ³
	Zaman Kısıtlı Beslenme (n:15)			p ¹	Serbest Zamanlı Beslenme (n:14)						
	Başlangıç	4. Hafta	Fark		Başlangıç	4. Hafta	Fark				
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$				
Vücut Ağırlığı (kg)	79.4 ± 6.02	76.7 ± 6.22	- 2.7 ± 1.41	0.001*	78.2 ± 7.86	76.6 ± 8.28	- 1.6 ± 2.41	0.026*	-1.1	0.543	0.129
Beden Kütle İndeksi (BKİ) (kg/m ²)	30.9 ± 1.88	29.8 ± 1.92	-1.0 ± 0.54	0.001*	30.5 ± 1.83	29.9 ± 2.05	- 0.65 ± 0.95	0.024*	-0.4	0.497	0.161
Bel Çevresi (cm)	97.4 ± 3.75	95.1 ± 4.01	-2.3 ± 2.74	0.005*	96.4 ± 6.79	95.1 ± 7.49	-1.2 ± 1.85	0.022*	-1.0	0.491	0.193
Kalça Çevresi (cm)	112.5 ± 5.61	110.2 ± 5.22	-2.2 ± 2.21	0.001*	111.6 ± 6.58	110.7 ± 6.54	-0.85 ± 1.46	0.047*	-1.4	0.724	0.045*
Bel/Kalça Oranı	0.86 ± 0.04	0.86 ± 0.04	- 0.003 ± 0.01	0.421	0.86 ± 0.06	0.85 ± 0.06	-0.005 ± 0.01	0.095	0.002	0.200	0.595
Bel/ Boy Oranı	0.60 ± 0.03	0.59 ± 0.03	-0.01 ± 0.01	0.005*	0.60 ± 0.03	0.59 ± 0.04	-0.008 ± 0.01	0.022*	-0.002	0.203	0.598
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	18.2 ± 8.57	16.4 ± 7.42	-1.8 ± 2.04	0.004*	14.5 ± 5.28	13.7 ± 5.20	-0.7 ± 1.31	0.043*	-1.1	0.657	0.090
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	20.9 ± 6.37	19.0 ± 6.22	-1.9 ± 1.94	0.002*	19.8 ± 6.15	18.6 ± 6.22	-1.2 ± 1.52	0.011*	-0.7	0.407	0.278
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	29.5 ± 5.36	28.3 ± 5.91	-1.2 ± 1.51	0.008*	29.4 ± 5.78	28.9 ± 5.92	-0.5 ± 1.68	0.239	-0.7	1.099	0.006*
Vücut Kas Kütlesi (kg)	49.9 ± 3.78	48.4 ± 3.63	-1.5 ± 0.93	0.001*	48.8 ± 3.41	47.7 ± 3.64	- 1.0 ± 1.41	0.016*	-0.5	0.403	0.266
Vücut Su Kütlesi (kg)	36.3 ± 2.90	35.2 ± 2.75	-1.1 ± 0.71	0.001*	35.5 ± 2.48	34.7 ± 2.65	- 0.7 ± 1.03	0.014*	-0.3	0.405	0.267
Vücut Yağ Oranı (%)	36.9 ± 4.63	36.6 ± 5.17	-0.2 ± 1.48	0.476	37.3 ± 4.21	37.4 ± 4.15	0.0 ± 1.30	0.920	-0,3	0.221	0.555

*p<0.05

p¹: Zaman kısıtlı beslenme grubunun başlangıç ve 4.haftadaki değerleri arasındaki farkın önemlilik testi

p²: Serbest zamanlı beslenme grubunun başlangıç ve 4.haftadaki değerleri arasındaki farkın önemlilik testi

p³: Zaman kısıtlı ve serbest zamanlı beslenme grupları arasında zamana göre değişimin farklarının önemlilik testi

†Enerji kısıtlanmalı diyet müdahalesi, başlangıç vücut ağırlığında zaman kısıtlı beslenme düzeninde ortalama %3.4 oranında , serbest zamanlı beslenme düzeninde ise ortalama %2.0'lik bir azalma sağlamıştır.

Tablo 4.8’de çalışma süreçlerini tamamlayan bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıklarının çalışmanın başlangıcındaki ve sonundaki ortalama değerleri gösterilmiştir. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme düzeninde vücut ağırlığında 2.2 ± 1.51 azalma gözlemlenirken, serbest zamanlı beslenme düzeninde 1.2 ± 2.22 kg azalma gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). Vücut ağırlığının beslenme düzenine göre farklarının değişimine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzeninin ağırlık kaybında 1.0 kg daha fazla azalma sağladığı ve bu beslenme düzeninin vücut ağırlığı üzerinde orta düzey bir etkiye ($d = 0.509$) sahip olduğu saptanmış, ancak bu değişim istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bireylerin beden kütle indeksi ortalama değerleri gruplara göre değerlendirildiğinde, beslenme düzenine göre beden kütle indeksi değerlerinde ortalama değişim, zaman kısıtlı beslenme düzeninde serbest zamanlı beslenme düzenine göre 0.4 kg/m^2 daha fazla azalma yönünde görülmüş ve zaman kısıtlı beslenme düzeninin beden kütle indeksi üzerinde orta düzeyde bir etkiye ($d = 0.517$) sahip olduğu bulunmuş, ancak istatistiksel açıdan önemli bir fark olmadığı gözlemlenmiştir ($p > 0.05$).

Bel çevresi ve kalça çevresinin beslenme düzenine göre farklarının değişimine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzeni bel çevresinde ortalama 0.8 cm ve kalça çevresinde 0.6 cm daha fazla azalma sağladığı ve bu diyetin bel çevresi ve kalça çevresi üzerinde küçük ile orta düzeyde bir etkiye (sırasıyla $d = 0.375$, $d = 0.313$) sahip olduğu bulunmuş, ancak gruplar arasındaki bu değişim istatistiksel açıdan önemli olarak saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Bireylerin biceps deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinin beslenme düzenine göre farkları incelendiğinde, gruplar arasında açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$), fakat zaman kısıtlı beslenme düzeninin biceps deri kıvrım kalınlığındaki 0.6 mm daha fazla azalma sağlayarak, orta düzeyde bir etkisi ($d = 0.350$) olduğu görülmüştür. Beslenme düzenine göre bireylerin vücut yağ kütlelerinin farklarına bakıldığında ise, zaman kısıtlı beslenme düzeninin vücut yağ kütlelerinde 0.4 kg daha fazla azalma sağladığı ve bu beslenme düzeninin vücut yağ kütleleri üzerinde küçük bir etkiye ($d = 0.298$) sahip olduğu saptanmış, ancak, bu değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bireylerin vücut kas kütlelerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeninin ortalama 0.6 kg daha fazla vücut kas kütlelerinde azalma sağladığı saptanmıştır.

Vücut kas kütleleri üzerinde bu beslenme düzeninin orta düzeyde bir etkisi ($d = 0.505$) bulunurken, bu değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bireylerin vücut

su kütlesinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeninin ortalama 0.4 kg daha fazla vücut su kütlesinde azalma gösterdiği ve bu beslenme düzenin küçük ile orta düzeyde bir etkisi ($d=0.451$) olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, gruplar arasındaki bu değişim istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Vücut yağ oranındaki farkların değişimi incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeninde % 0.1 daha fazla azalma gözlemlenmiş ve bu beslenme düzeninin vücut yağ oranı üzerinde çok küçük bir etkiye sahip olduğu ($d=0.083$) saptanmış ve bu değişim istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıkları değerlerinin ortalaması

Antropometrik Ölçümler, Vücut Analizi ve Deri Kıvrım Kalınlıkları	Beslenme Düzeni								Beslenme Düzenine göre farkların değişimi	Etki Büyüklüğü (d)	p ³
	Zaman Kısıtlı Beslenme (n:20)				Serbest Zamanlı Beslenme (n:20)						
	Başlangıç	Son	Fark	p ¹	Başlangıç	Son	Fark	p ²			
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$				
Vücut Ağırlığı (kg)	75.7 ± 5.18	73.5 ± 4.89	-2.2 ± 1.51	0.001*	75.0 ± 5.21	73.4 ± 5.01	-1.2 ± 2.22	0.023*	-1.0	0.536	0.165
Beden Kütle İndeksi (BKI) (kg/m ²)	30.1 ± 1.79	29.3 ± 1.79	-0.8 ± 0.57	0.001*	29.9 ± 1.72	29.4 ± 1.79	-0.4 ± 0.88	0.024*	-0.4	0.517	0.096
Bel Çevresi (cm)	95.6 ± 6.08	93.7 ± 6.12	-1.9 ± 2.40	0.002*	94.8 ± 5.41	93.7 ± 6.00	-1.1 ± 1.74	0.011*	-0.8	0.375	0.235
Kalça Çevresi (cm)	109.8 ± 5.28	108.1 ± 4.76	-1.7 ± 2.14	0.002*	109.1 ± 5.07	108.0 ± 4.94	-1.1 ± 1.55	0.005*	-0.6	0.313	0.316
Bel/Kalça Oranı	0.87 ± 0.05	0.86 ± 0.05	-0.0 ± 0.01	0.241	0.87 ± 0.05	0.86 ± 0.06	-0.0 ± 0.01	0.633	0.000	-	-
Bel/ Boy Oranı	0.60 ± 0.04	0.59 ± 0.04	-0.0 ± 0.01	0.002*	0.59 ± 0.03	0.59 ± 0.04	-0.0 ± 0.01	0.010*	0.000	-	-
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	17.2 ± 8.61	15.5 ± 7.71	-1.6 ± 1.89	0.001*	16.4 ± 7.45	15.4 ± 7.48	-1.0 ± 1.45	0.006*	-0.6	0.350	0.267
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	20.1 ± 7.45	18.8 ± 7.00	-1.2 ± 1.29	0.001*	19.8 ± 7.17	18.6 ± 7.41	-1.1 ± 1.13	0.001*	-0.1	0.08	0.796
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	27.3 ± 4.10	26.2 ± 4.14	-1.1 ± 1.35	0.001*	26.8 ± 4.30	26.0 ± 3.90	-0.7 ± 1.33	0.020*	-0.4	0.298	0.351
Vücut Kas Kütlesi (kg)	48.3 ± 4.05	47.3 ± 3.86	-1.0 ± 0.84	0.001*	48.2 ± 3.90	47.7 ± 3.64	-0.4 ± 1.41	0.158	-0.6	0.505	0.090
Vücut Su Kütlesi (kg)	35.1 ± 3.00	34.3 ± 2.84	-0.7 ± 0.60	0.001*	35.0 ± 2.88	34.7 ± 2.65	-0.3 ± 1.02	0.161	-0.4	0.451	0.139
Vücut Yağ Oranı (%)	36.0 ± 4.14	35.5 ± 4.35	-0.5 ± 1.28	0.079	35.6 ± 4.36	35.2 ± 3.93	-0.4 ± 1.11	0.104	-0.1	0.083	0.793

*p<0.05

p¹: Zaman kısıtlı beslenme grubunun başlangıç ve son değerleri arasındaki farkın önemlilik testi

p²: Serbest zamanlı beslenme grubunun başlangıç ve son değerleri arasındaki farkın önemlilik testi

p³: Zaman kısıtlı ve serbest zamanlı beslenme grupları arasında zamana göre değişimin farklarının önemlilik testi

†Enerji kısıtlanmalı diyet müdahalesi, başlangıç vücut ağırlığında zaman kısıtlı beslenme düzeninde ortalama %2.9 oranında, serbest zamanlı beslenme düzeninde ise ortalama %1.6'lık bir azalma sağlamıştır.

4.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları

Çalışmaya katılan bireylerin başlangıç biyokimyasal bulgularının ortalama değerleri Tablo 4.9’de gösterilmiştir. Bireylerin ortalama serum açlık glukozu 89.1 ± 7.13 mg/dL olup, en yüksek 75.0 mg/dL iken en düşük değer 107.0 mg/dL olarak saptanmıştır. Bireylerin serum kan lipid düzeyleri incelendiğinde, ortalama serum toplam kolesterol düzeyleri 189.3 ± 46.23 mg/dL, ortalama serum HDL - Kolesterol düzeyleri 48.1 ± 10.92 mg/dL, ortalama serum LDL - Kolesterol düzeyleri 127.6 ± 33.75 mg/dL ve ortalama serum trigliserid düzeyleri 103.6 ± 36.9 mg/dL olarak bulunmuştur. Ortalama serum ALT düzeyleri ise 15.5 ± 5.71 U/L olarak belirlenmiştir. Bireylerin bazı hormon değerlerinin ortalamalarına bakıldığında, ortalama serum TSH düzeyleri 1.96 ± 1.12 μ IU/mL, ortalama serum açlık insülin düzeyleri 7.37 ± 1.76 μ U/mL, ortalama serum leptin düzeyleri 20.8 ± 9.19 ng/mL, ortalama serum ghrelin düzeyleri 545.3 ± 239.12 pg/mL, ortalama serum adiponektin düzeyleri 6.8 ± 2.88 ng/mL ve ortalama serum kortizol düzeyleri 11.1 ± 3.94 ug/dL olarak saptanmıştır.

Tablo 4.9. Tüm bireylerin başlangıç biyokimyasal bulgularının ortalaması

Biyokimyasal Bulgular	$\bar{X} \pm SS$	Alt - Üst
Açlık Glukoza (mg/dL)	89.1 ± 7.13	75.0 – 107.0
Toplam Kolesterol (mg/dL)	189.3 ± 46.23	126.0 – 314.0
HDL - Kolesterol (mg/dL)	48.1 ± 10.92	34.0 - 70.00
LDL - Kolesterol (mg/dL)	127.6 ± 33.75	69.0 – 229.0
Trigliserid (mg/dL)	103.6 ± 36.9	36.0 – 188.0
ALT (U/L)	15.5 ± 5.71	7.0 – 28.0
TSH (μ IU/mL)	1.96 ± 1.12	0.42 – 4.54
Açlık İnsülini (μ U/mL)	7.37 ± 1.76	3.3 – 10.9
HOMA - IR	1.6 ± 0.39	0.7 – 2.4
Leptin (ng/mL)	20.8 ± 9.19	6.3 – 47.2
Ghrelin (pg/mL)	545.3 ± 239.12	87.4 – 1129.0
Adiponektin (ng/mL)	6.8 ± 2.88	3.9 – 14.8
Kortizol (ug/dL)	11.1 ± 3.94	5.2 – 19.8

*HDL - kolesterol: Yüksek Yoğunluklu Protein, LDL - kolesterol: Düşük Yoğunluklu protein, ALT: Alanin aminotransferaz; TSH: Tiroid uyarıcı hormon; HOMA – IR: İnsülin direnci

Bireylerin çalışmanın başlangıcında zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki biyokimyasal bulgularının ortalama değerleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Zaman kısıtlı beslenme düzenindeki bireylerin başlangıçtaki ortalama serum açlık glukozu değeri 88.9 ± 5.88 mg/dL iken, serbest zamanlı beslenme düzeninde ortalama 89.3 ± 8.49 mg/dL olarak saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bireylerin serum lipid düzeylerine bakıldığında zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzeninde sırasıyla ortalama serum toplam kolesterol düzeyleri 188.2 ± 34.32 mg/dL ve 190.5 ± 57.7 mg/dL; ortalama serum HDL - kolesterol düzeyleri 44.5 ± 9.69 mg/dL ve 51.9 ± 11.21 mg/dL; ortalama serum LDL - kolesterol düzeyleri 130.9 ± 25.60 mg/dL ve 124.1 ± 41.50 mg/dL; ortalama serum trigliserid düzeyleri 106.6 ± 38.56 mg/dL ve 100.5 ± 36.33 mg/dL olarak saptanmış ve kan lipidleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlemlenmemiştir ($p>0.05$).

Zaman kısıtlı beslenme düzeninde bireylerin ortalama serum ALT düzeyleri 15.8 ± 4.95 U/L ve serbest zamanlı beslenme düzeninde bireylerin ortalama serum ALT düzeyleri 15.2 ± 6.61 U/L olarak tespit edilmiş ve gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bireylerin ortalama serum TSH düzeyleri zaman kısıtlı beslenme düzeninde 1.76 ± 0.90 μ IU/mL iken; serbest zamanlı beslenme düzeninde 2.18 ± 1.32 μ IU/mL olarak belirlenmiştir.

Bireylerin bazı hormon parametreleri incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama serum açlık insülin düzeyleri 7.6 ± 1.86 μ U/mL, ortalama serum leptin düzeyleri 20.4 ± 8.51 ng/mL, ortalama serum ghrelin düzeyleri 500.0 ± 234.33 pg/mL, ortalama serum adiponektin düzeyleri 6.8 ± 2.51 ng/mL ve ortalama serum kortizol düzeyleri 11.0 ± 3.68 ug/dL iken serbest zamanlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama serum açlık insülin düzeyleri 7.0 ± 1.64 μ U/mL, ortalama serum leptin düzeyleri 21.3 ± 10.17 ng/mL, ortalama serum ghrelin düzeyleri 593.8 ± 243.15 pg/mL, ortalama serum adiponektin düzeyleri 6.8 ± 3.32 ng/mL ve ortalama serum kortizol düzeyleri 11.3 ± 4.34 ug/dL olarak analiz edilmiştir. Serum hormon düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlemlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki başlangıç biyokimyasal bulgularının ortalaması

Biyokimyasal Bulgular	Beslenme Düzeni				t	d	p
	Zaman Kısıtlı Beslenme (n:15)		Serbest Zamanlı Beslenme (n:14)				
	$\bar{X} \pm SS$	Alt - Üst	$\bar{X} \pm SS$	Alt - Üst			
Açlık Glukozu (mg/dL)	88.9 ± 5.88	79.0 – 97.0	89.3 ± 8.49	75.0 – 107.0	-0.157	0.030	0.876
Toplam Kolesterol (mg/dL)	188.2 ± 34.32	126.0 – 265.0	190.5 ± 57.7	133.0 – 314.0	-0.132	0.025	0.896
HDL - Kolesterol (mg/dL)	44.5 ± 9.69	34.0 – 67.0	51.9 ± 11.21	34.0 – 70.0	-1.890	0.342	0.070
LDL - Kolesterol (mg/dL)	130.9 ± 25.60	71.0 – 172.0	124.1 ± 41.50	69.0 – 229.0	0.533	0.102	0.599
Trigliserid (mg/dL)	106.6 ± 38.56	36.0 – 185.0	100.5 ± 36.33	52.0 – 188.0	0.438	0.084	0.665
ALT (U/L)	15.8 ± 4.95	7.0 – 27.0	15.2 ± 6.61	7.0 – 28.0	0.269	0.052	0.790
TSH (µIU/mL)	1.76 ± 0.90	0.51 ± 4.06	2.18 ± 1.32	0.42 ± 4.54	-0.992	0.188	0.330
Açlık İnsülini (µU/mL)	7.6 ± 1.86	3.3 ± 10.9	7.0 ± 1.64	4.5 – 9.0	0.993	0.188	0.330
HOMA - IR	1.6 ± 0.40	0.7 ± 2.4	1.5 ± 0.39	0.9 – 2.2	0.716	0.136	0.480
Leptin (ng/mL)	20.4 ± 8.51	7.6 – 36.5	21.3 ± 10.17	6.3 – 47.2	-0.256	0.049	0.800
Ghrelin (pg/mL)	500.0 ± 234.33	87.4 – 787.0	593.8 ± 243.15	124.0 – 1129.0	-1.057	0.199	0.300
Adiponektin (ng/mL)	6.8 ± 2.51	3.9 – 10.6	6.8 ± 3.32	3.9 – 14.8	-0.020	0.004	0.984
Kortizol (ug/dL)	11.0 ± 3.68	5.2 – 19.6	11.3 ± 4.34	5.7 – 19.8	-0.166	0.032	0.869

Tablo 4.11’de bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki biyokimyasal bulgularının başlangıç ve 4 hafta sonraki ortalama değerleri gösterilmiştir. Serum açlık glukozu üzerine beslenme düzeninin etkisine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenmenin ortalama serum açlık glukozu düzeyini 0.2 mg/dL daha fazla artırdığı gözlemlenmiş ve bu değişimin çok küçük bir etkiye ($d= 0.030$) sahip olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, bu değişim istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bireylerin beslenme düzenine göre serum kan lipidleri incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeninin serbest zamanlı beslenme düzenine göre serum toplam kolesterol düzeyinde ortalama 0.4 mg/dl ve serum HDL - kolesterol düzeyinde ortalama 0.7 mg/dL daha fazla azalma sağladığı gözlemlenmiştir. Bu değişim sonucunda zaman kısıtlı beslenmenin serum toplam kolesterol ve HDL - kolesterol düzeyleri üzerinde çok düşük bir etkiye (sırasıyla $d= 0.020$, $d= 0.136$) sahip olduğu ve istatistiksel açıdan önemli olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Serum LDL - kolesterol düzeylerindeki değişim incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenmenin serum LDL - kolesterol düzeyinde ortalama 2.2 mg/dL azalma sağladığı ve serbest zamanlı beslenmenin ise serum LDL - kolesterol düzeyinde ortalama 3.0 mg/dL artış sağladığı görülmüştür. Beslenme düzeni ve ortalama serum LDL - kolesterol düzeyleri üzerinde zaman kısıtlı beslenme düzeninin küçük ile orta düzeyde bir etkiye ($d= 0.302$) sahip olduğu saptanmış, ancak bu değişim istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Bireylerin serum trigliserid düzeylerindeki değişimlere bakıldığında, zaman kısıtlı beslenmenin serum trigliserid düzeylerini ortalama 5.6 mg/dL daha az azalttığı ve bu beslenme düzeninin serum trigliserid düzeyleri üzerinde küçük ile orta düzeyde bir etkiye ($d=0.353$) sahip olduğu gözlemlenmiş, ancak bu değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bireylerin beslenme düzeni ile serum ALT düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeninin serum ALT düzeylerini ortalama 1.1 U/L daha fazla artırdığı görülmüştür. Bu beslenme düzeninin serum ALT düzeyleri üzerine etkisi çok düşük bir etki ($d=0.196$) olarak bulunmuş ve istatistiksel açıdan önemli kabul edilmemiştir ($p>0.05$).

Serum TSH düzeylerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum TSH düzeylerini ortalama 0.03 μ IU/mL daha az artırdığı ve serum TSH düzeyleri üzerinde bu beslenme düzeninin çok küçük bir etkiye sahip olduğu görülmüş ve istatistiksel açıdan da önemli bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Serum açlık insülin düzeylerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum açlık insülin düzeylerinde ortalama 0.3 μ U/mL daha fazla azalma sağladığı ve bu beslenme düzeninin serum açlık insülin düzeyleri

üzerinde çok düşük bir etkiye ($d= 0.130$) sahip olduğu görülmüş, ancak bu değişim istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Serum leptin düzeylerine bakıldığında ise, zaman kısıtlı beslenme düzeninin serum leptin düzeylerini ortalama 5.4 ng/mL azalttığı görülmüş ve bu değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Beslenme düzenine göre ortalama serum leptin düzeyleri incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeninin serum leptin düzeylerini ortalama 2.6 ng/mL daha fazla azalttığı gözlemlenmiştir. Bu beslenme düzeninin serum leptin düzeyleri üzerinde küçük ile orta düzeyde bir etkisi ($d=0.351$) varken, bu değişim istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum ghrelin düzeylerinde ise, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum ghrelin düzeylerinde ortalama 32.6 pg/mL daha az artış sağlamış ve bu beslenme düzeni serum ghrelin düzeyleri üzerinde çok düşük bir etkiye ($d=0.173$) sahip olduğu bulunmuş, ancak istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlemlenmemiştir ($p>0.05$). Serum kortizol düzeyleri beslenme düzenine göre incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeninde serum kortizol düzeyleri üzerinde ortalama 1.5 ug/dL daha az artış sağladığı ve bu beslenme düzeninin küçük ile orta düzeyde bir etkiye ($d=0.436$) sahip olduğu saptanmış, ancak bu değişim istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bireylerin serum HOMA - IR ve adiponektin düzeylerindeki farkların değişimi olmadığı için istatistiksel olarak analiz yapılamamıştır.

Tablo 4.11. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki biyokimyasal bulgularının başlangıç ve 4 hafta sonraki değerlerinin ortalaması

Biyokimyasal Bulgular	Beslenme Düzeni							p ²	Beslenme düzenine göre farkların değişimi	Etki Büyüklüğü (d)	p ³
	Zaman Kısıtlı Beslenme (n:15)			p ¹	Serbest Zamanlı Beslenme (n:14)						
	Başlangıç	4. Hafta	Fark		Başlangıç	4. Hafta	Fark				
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$				
Açlık Glukozu (mg/dL)	88.9 ± 5.88	89.8 ± 6.97	0.9 ± 6.39	0.581	89.3 ± 8.49	90.0 ± 8.83	0.7 ± 7.06	0.711	0.2	0.03	0.937
Toplam Kolesterol (mg/dL)	188.2 ± 34.32	182.2 ± 21.37	-6.0 ± 26.1	0.389	190.5 ± 57.7	185.0 ± 47.55	-5.57 ± 21.48	0.350	-0.4	0.02	0.962
HDL - Kolesterol (mg/dL)	44.5 ± 9.69	42.0 ± 7.42	-2.5 ± 5.54	0.091	51.9 ± 11.21	50.0 ± 8.83	-1.8 ± 4.68	0.160	-0.7	0.136	0.717
LDL - Kolesterol (mg/dL)	130.9 ± 25.60	128.6 ± 20.20	-2.2 ± 19.19	0.658	124.1 ± 41.50	127.1 ± 39.67	3.0 ± 14.1	0.439	-5.2	0.302	0.416
Trigliserid (mg/dL)	106.6 ± 38.56	103.7 ± 42.42	-2.8 ± 35.31	0.758	100.5 ± 36.33	92.0 ± 25.45	-8.4 ± 26.0	0.247	5.6	0.353	0.347
ALT (U/L)	15.8 ± 4.95	17.2 ± 6.40	1.3 ± 5.81	0.389	15.2 ± 6.61	15.5 ± 5.48	0.2 ± 5.38	0.884	1.1	0.196	0.602
TSH (μIU/mL)	1.76 ± 0.90	2.00 ± 1.14	0.2 ± 0.50	0.090	2.18 ± 1.32	2.35 ± 1.49	0.17 ± 0.63	0.313	-0.03	0.05	0.812
Açlık İnsülini (μU/mL)	7.6 ± 1.86	7.3 ± 2.14	-0.3 ± 2.00	0.475	7.0 ± 1.64	7.0 ± 2.59	-0.0 ± 2.52	0.959	-0.3	0.130	0.723
HOMA - IR	1.6 ± 0.40	1.5 ± 0.46	-0.0 ± 0.45	0.559	1.5 ± 0.39	1.5 ± 0.63	0.0 ± 0.66	0.981	0.000	-	-
Leptin (ng/mL)	20.4 ± 8.51	14.9 ± 9.70	-5.4 ± 4.95	0.001*	21.3 ± 10.01	18.4 ± 9.18	-2.8 ± 9.21	0.262	-2.6	0.351	0.348
Ghrelin (pg/mL)	500.0 ± 234.33	571.9 ± 191.99	71.8 ± 215.58	0.218	593.8 ± 243.15	698.2 ± 243.21	104.42 ± 70.87	0.164	-32.6	0.173	0.589
Adiponektin (ng/mL)	6.8 ± 2.51	6.4 ± 2.05	-0.4 ± 1.18	0.189	6.8 ± 3.32	6.4 ± 2.32	-0.4 ± 1.66	0.372	0.000	-	-
Kortizol (ug/dL)	11.0 ± 3.68	12.1 ± 3.51	1.0 ± 3.43	0.257	11.3 ± 4.34	13.8 ± 4.83	2.5 ± 3.45	0.016*	-1.5	0.436	0.251

*p<0.05

p¹: Zaman kısıtlı beslenme grubunun başlangıç ve 4.haftadaki değerleri arasındaki farkın önemlilik testi

p²: Serbest zamanlı beslenme grubunun başlangıç ve 4.haftadaki değerleri arasındaki farkın önemlilik testi

p³: Zaman kısıtlı ve serbest zamanlı beslenme grupları arasında zamana göre değişimin farklarının önemlilik testi

Çalışmanın tüm süreçlerini tamamlayan bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki biyokimyasal bulgularının ortalama değerleri Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Serum açlık glukozu düzeylerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde zaman kısıtlı beslenme düzeninde serum açlık glukozu düzeylerinde ortalama 0.4 mg/dL artışa sebep olurken, serbest zamanlı beslenme düzeninin ortalama 1.7 mg/dL azalma sağladığı görülmüştür. Serum açlık glukoz düzeyleri üzerinde zaman kısıtlı beslenme düzeninin etkisine bakıldığında, küçük ile orta düzeyde bir etkisi ($d=0.362$) olduğu görülmüş, ancak, istatistiksel yönden incelendiğinde önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bireylerin beslenme düzenine göre serum HDL - Kolesterol düzeylerindeki farklarının değişimi incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum HDL - Kolesterol düzeylerinde ortalama 1.5 mg/dL daha fazla azalma sağladığı ve bu beslenme düzeninin küçük ile orta düzeyde bir etkiye ($d=0.321$) sahip olduğu gözlemlenmiş ve istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Serum toplam kolesterol ve LDL - Kolesterol düzeylerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde ise, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum toplam kolesterol düzeylerinde ortalama 0.6 mg/dL daha fazla azalma ve serum LDL - kolesterol düzeylerinde ise ortalama 1.8 mg/dL daha az artış sağladığı görülmüştür. Bu beslenme düzeninin hem serum toplam kolesterol hem de serum LDL - kolesterol düzeyleri üzerindeki etkisine bakıldığında çok düşük bir etkiye (sırasıyla $d=0.034$, $d= 0.115$) sahip olduğu belirlenmiştir ($p>0.05$). Serum trigliserid düzeylerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum trigliserid düzeylerini ortalama 4.4 mg/dL daha fazla artırdığı ve bu beslenme düzeninin serum trigliserid düzeyleri üzerinde çok düşük bir etki ($d= 0.157$) sağladığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Serum ALT düzeylerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimine bakıldığında ise, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum ALT düzeylerinde ortalama 1.5 U/L daha fazla artış olduğu ve bu beslenme düzeninin serum ALT düzeyleri üzerinde küçük ile orta düzeyde etki ($d=0.334$) ettiği görülmüştür ($p>0.05$).

Beslenme düzeni ve serum TSH düzeylerindeki farkların değişimi incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme serum TSH düzeylerinde ortalama 0.09 μ IU/mL daha az artış sağladığı ve bu değişimde zaman kısıtlı beslenme düzeninin çok düşük bir etkiye ($d=0.150$) sahip olduğu belirlenmiştir ($p>0.05$).

Serum açlık insülin düzeyleri ve beslenme düzeni arasındaki ilişkiye bakıldığında her iki beslenme düzeninde de serum açlık insülin düzeylerindeki azalma çok düşük miktarda

olduğu için beslenme düzeninin çok küçük bir etkiye ($d=0.038$) sahip olduğu bulunmuştur ($p>0.05$).

Bireylerin serum leptin ve adiponektin düzeylerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum leptin düzeylerini ortalama 2.7 ng/mL ve serum adiponektin düzeylerini ortalama 0.7 ng/mL daha fazla azalttığı görülmüştür. Serum leptin ve adiponektin düzeyleri üzerinde beslenme düzeninin etkisini incelendiğinde her iki parametre üzerinde zaman kısıtlı beslenme düzenini küçük ile orta düzeyde etkisi (sırasıyla $d=0.389$, $d=0.319$) saptanmıştır ($p>0.05$). Serum ghrelin düzeylerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimi incelendiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum ghrelin düzeyleri üzerinde ortalama 18.2 pg/mL daha az artış sağladığı görülmüş ve bu beslenme düzeninin çok düşük bir etkiye ($d=0.070$) sahip olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Serum kortizol düzeylerinin beslenme düzenine göre farklarının değişimlerine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzeni serum kortizol düzeylerinde ortalama 0.4 ug/dL daha az artış sağladığı ve bu beslenme düzeninin serum kortizol düzeyleri üzerinde çok düşük bir etkiye ($d=0.121$) sahip olduğu bulunmuştur ($p>0.05$). Beslenme düzenleri kendi içerisinde zamana göre değerlendirildiğinde, zaman kısıtlı beslenme düzeninde serum HDL - kolesterol düzeylerinde azalma ($p<0.05$) ve serum leptin düzeylerindeki azalma ($p<0.05$) istatistiksel yönden önemli bulunurken, serbest zamanlı beslenme düzeninde serum açlık glukozu düzeylerindeki azalma ($p<0.05$) istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur.

Tablo 4.12. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzenindeki biyokimyasal bulgularının ortalaması

Biyokimyasal Bulgular	Beslenme Düzeni								Beslenme Düzenine göre farkların değişimi	Etki Büyüklüğü (d)	p ³
	Zaman Kısıtlı Beslenme (n:20)				Serbest Zamanlı Beslenme (n:20)						
	Başlangıç	Son	Fark	p ¹	Başlangıç	Son	Fark	p ²			
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$				
Açlık Glukozu (mg/dL)	88.3 ± 7.49	88.7 ± 8.64	0.4 ± 6.69	0.792	89.6 ± 7.66	87.9 ± 8.59	-1.7 ± 3.51	0.043*	2.1	0.362	0.221
Toplam Kolesterol (mg/dL)	191.0 ± 40.0	188.2 ± 38.1	-2.8 ± 16.46	0.456	189.9 ± 47.6	187.7 ± 40.7	-2.2 ± 18.4	0.599	-0.6	0.034	0.915
HDL - Kolesterol (mg/dL)	48.3 ± 9.60	46.0 ± 9.24	-2.3 ± 4.83	0.039*	47.6 ± 11.08	46.8 ± 9.03	-0.8 ± 4.51	0.438	-1.5	0.321	0.317
LDL - Kolesterol (mg/dL)	130.6 ± 35.8	131.4 ± 33.2	0.7 ± 16.5	0.838	127.9 ± 35.49	130.4 ± 36.59	2.5 ± 14.51	0.451	-1.8	0.115	0.716
Trigliserid (mg/dL)	98.5 ± 33.07	101.4 ± 42.8	2.8 ± 31.11	0.687	98.9 ± 42.34	97.3 ± 31.62	-1.6 ± 24.57	0.774	4.4	0.157	0.619
ALT (U/L)	15.3 ± 4.44	16.3 ± 5.45	1.0 ± 5.16	0.397	15.2 ± 5.44	14.7 ± 4.94	-0.5 ± 3.00	0.465	1.5	0.334	0.268
TSH (μIU/mL)	2.08 ± 1.39	2.14 ± 1.33	0.06 ± 0.61	0.647	2.19 ± 1.36	2.35 ± 1.59	0.15 ± 0.59	0.257	-0.09	0.150	0.638
Açlık İnsülini (μU/mL)	7.0 ± 2.12	6.9 ± 2.32	-0.0 ± 2.33	0.985	6.8 ± 1.91	6.7 ± 2.70	-0.1 ± 2.85	0.859	0.1	0.038	0.878
HOMA-IR	1.4 ± 0.45	1.5 ± 0.58	0.0 ± 0.54	0.910	1.4 ± 0.40	1.4 ± 0.63	-0.0 ± 0.64	0.767	0.000	-	-
Leptin (ng/mL)	17.0 ± 7.39	13.1 ± 7.96	-3.9 ± 5.49	0.005*	15.6 ± 8.70	14.3 ± 8.19	-1.2 ± 7.81	0.472	-2.7	0.389	0.214
Ghrelin (pg/mL)	561.0 ± 246.30	573.2 ± 184.32	12.1 ± 233.98	0.818	518.2 ± 187.31	548.5 ± 237.69	30.3 ± 271.98	0.624	-18.2	0.07	0.823
Adiponektin (ng/mL)	6.4 ± 2.44	6.2 ± 2.32	-0.2 ± 1.25	0.460	6.6 ± 3.03	7.1 ± 3.55	0.5 ± 2.53	0.352	-0.7	0.319	0.274
Kortizol (ug/dL)	11.3 ± 3.92	11.7 ± 4.17	0.4 ± 2.94	0.546	10.5 ± 3.48	11.3 ± 4.16	0.8 ± 3.54	0.300	-0.4	0.121	0.699

*p<0.05

p¹: Zaman kısıtlı beslenme grubunun başlangıç ve son değerleri arasındaki farkın önemlilik testip²: Serbest zamanlı beslenme grubunun başlangıç ve son değerleri arasındaki farkın önemlilik testip³: Zaman kısıtlı ve serbest zamanlı beslenme grupları arasında zamana göre değişimin farklarının önemlilik testi

4.5. Bireylerin Beslenme Sürecine Göre Antropometrik Ölçümler, Vücut Kompozisyonu ve Biyokimyasal Bulgularının Ortalama Değerleri Arasındaki İlişki

Çalışmanın süreçlerini tamamlayan bireylerin zaman kısıtlı beslenme düzenindeki antropometrik ölçümleri, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlığındaki değişimleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA- IR değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.13'de gösterilmiştir. Vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin serum TSH, ghrelin, adiponektin, açlık insülini ve HOMA - IR düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanırken bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin serum leptin düzeyleri ile arasında ise pozitif yönde bir ilişki görülmüş ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Bel çevresi ile serum TSH, leptin, ghrelin, adiponektin, açlık insülin ve HOMA - IR düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunurken, serum kortizol düzeyleri ile negatif yönde bir ilişki bulunmuş, ancak istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p> 0.05$). Kalça çevresi ölçümleri ile serum TSH, adiponektin ve kortizol düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki gözlenirken; serum leptin, ghrelin, açlık insülini ve HOMA - IR düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuş ancak istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Biseps ve triseps deri kıvrım kalınlıkları ve vücut yağ kütlesi ile serum leptin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, pozitif yönde bir ilişki görülmüş ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Biseps deri kıvrım kalınlığı ile serum kortizol düzeyleri arasında ise negatif yönlü ve istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

Vücut yağ kütlesi ile serum TSH, ghrelin, adiponektin, kortizol, açlık insülini ve HOMA - IR düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Bireylerin zaman kısıtlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlığındaki değişimleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA - IR değerleri arasındaki ilişkisi

Antropometrik Ölçümler, Vücut Analizi ve Deri Kıvrım Kalınlıkları		TSH (μIU/mL)	Leptin (ng/mL)	Ghrelın (pg/mL)	Adiponektin (ng/mL)	Kortizol (ug/dL)	Açlık İnsülin (μU/mL)	HOMA-IR
Vücut Ağırlığı (kg)	r	0.139	0.544	0.060	0.115	-0.003	0.390	0.278
	p	0.571	0.016*	0.806	0.640	0.992	0.099	0.250
Beden Kütle İndeksi (BKİ) (kg/m ²)	r	0.128	0.545	0.102	0.151	-0.017	0.337	0.239
	p	0.600	0.016*	0.677	0.538	0.944	0.158	0.325
Bel Çevresi (cm)	r	0.093	0.200	0.234	0.072	-0.280	0.109	0.199
	p	0.706	0.411	0.335	0.769	0.245	0.656	0.415
Kalça Çevresi (cm)	r	-0.046	0.403	0.293	-0.194	-0.327	0.216	0.252
	p	0.850	0.087	0.223	0.427	0.172	0.375	0.297
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	r	0.128	0.513	-0.197	0.203	-0.575	0.005	-0.046
	p	0.602	0.025*	0.420	0.405	0.010*	0.984	0.853
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	r	0.335	0.582	-0.093	0.115	0.024	0.289	0.174
	p	0.161	0.009*	0.706	0.640	0.921	0.231	0.477
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	r	0.126	0.569	0.296	0.019	0.131	0.527	0.469
	p	0.606	0.011*	0.218	0.939	0.593	0.021	0.043
Vücut Kas Kütlesi (kg)	r	0.027	0.067	-0.307	0.212	-0.211	-0.195	-0.303
	p	0.914	0.784	0.201	0.384	0.385	0.424	0.207

*p<0.05

Tablo 4.14’de çalışmayı tamamlayan bireylerin zaman kısıtlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlığındaki değişimleri ile serum açlık glukozu, kan lipitleri ve ALT düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Vücut ağırlığı ve serum açlık glukozu düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki olmasında rağmen istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Vücut ağırlığının serum toplam kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, pozitif yönlü bir ilişki görülmüş ve bu ilişki istatistiksel yönden önemli bulunmuştur ($p<0.05$). BKİ’nin serum toplam kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, pozitif yönlü bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Bel çevresi ile serum açlık glukozu, toplam kolesterol, HDL - kolesterol, LDL - kolesterol, trigliserid ve ALT düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki görülürken, sadece serum LDL - kolesterol düzeyleri ile arasındaki ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Kalça çevresi ile serum açlık glukozu, toplam kolesterol, LDL - kolesterol, trigliserid ve ALT düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki gözlenirken, serum HDL - kolesterol düzeyleri ile negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır.

Triseps deri kıvrım kalınlığı ile serum açlık glukoz düzeyleri arasında negatif yönlü bir ilişki, serum toplam kolesterol, HDL - kolesterol, LDL - kolesterol, trigliserid ve ALT düzeyleri arasında pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiştir. Fakat, sadece vücut yağ kütlesi ile serum trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel yönde önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.14. Bireylerin zaman kısıtlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlığındaki değişimleri ile açlık glukozu, kan lipitleri ve alt değerleri arasındaki ilişkisi

Antropometrik Ölçümler, Vücut Analizi ve Deri Kıvrım Kalınlıkları		Açlık Glukozu (mg/dL)	Toplam Kolesterol (mg/dL)	HDL - Kolesterol (mg/dL)	LDL - Kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	ALT (U/L)
Vücut Ağırlığı (kg)	r	-0.149	0.498	0.215	0.433	0.759	0.079
	p	0.544	0.030*	0.376	0.064	0.0001*	0.747
Beden Kütle İndeksi (BKİ) (kg/m ²)	r	-0.140	0.467	0.219	0.400	0.719	0.043
	p	0.568	0.044*	0.368	0.089	0.001*	0.861
Bel Çevresi (cm)	r	0.390	0.444	0.210	0.463	0.139	0.325
	p	0.099	0.057	0.388	0.046*	0.569	0.175
Kalça Çevresi (cm)	r	0.303	0.236	-0.103	0.307	0.300	0.113
	p	0.208	0.330	0.675	0.201	0.212	0.646
Biseps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	r	-0.073	0.337	0.159	0.259	0.280	0.180
	p	0.767	0.158	0.516	0.284	0.245	0.460
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	r	-0.335	0.322	0.311	0.207	0.517	0.285
	p	0.161	0.179	0.195	0.395	0.023*	0.238
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	r	0.083	0.404	0.344	0.360	0.577	0.020
	p	0.735	0.086	0.150	0.130	0.010*	0.935
Vücut Kas Kütlesi (kg)	r	-0.347	0.211	-0.210	0.174	0.368	0.117
	p	0.146	0.387	0.388	0.476	0.121	0.635

*p<0.05

Çalışmayı tamamlayan bireylerin serbest zamanlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA- IR değerleri arasındaki ilişki gösterilmektedir (Tablo 4.15). Vücut ağırlığı ve BKİ değerinin serum kortizol düzeyleri ile arasında negatif yönlü bir ilişki varken, serum açlık insülin ve HOMA - IR düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki görülmüş ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin serum TSH, leptin ve ghrelin düzeyleri ile arasındaki ilişkiye bakıldığında pozitif yönde bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bel çevresi ile serum açlık glukozu, adiponektin ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişki negatif yönde iken; serum leptin, ghrelin, açlık insülini ve HOMA - IR düzeyleri arasındaki ilişkinin pozitif yönde olduğu görülmüş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Kalça çevresi ile serum TSH, ghrelin, açlık insülini ve HOMA - IR düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu ve fakat bu ilişkinin istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Kalça çevresi ile serum leptin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif yönde olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel açıdan önemli olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Biseps deri kıvrım kalınlılığı ile serum TSH, leptin, ghrelin ve kortizol düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki varken, serum adiponektin, açlık insülini ve HOMA - IR düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur.

Vücut yağ kütlesi ile serum TSH, leptin, ghrelin, açlık insülin ve HOMA - IR düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki olmasına rağmen, sadece vücut yağ kütlesinin serum leptin düzeyleri ile ilişkisi istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Vücut kas kütlesinin serum TSH, ghrelin, adiponektin ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişki negatif yönde iken serum leptin, açlık insülini ve HOMA - IR düzeyleri arasındaki ilişki pozitif yönde bulunmuş ve bu ilişkiler istatistiksel yönden incelendiğinde vücut kas kütlesinin serum açlık insülini ve HOMA - IR düzeyleri arasındaki ilişkinin önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.15. Bireylerin serbest zamanlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri ve vücut analizleri ile serum hormon düzeyleri ve HOMA - IR değerleri arasındaki ilişkisi

Antropometrik Ölçümler, Vücut Analizi ve Deri Kıvrım Kalınlıkları		TSH (μIU/mL)	Leptin (ng/mL)	Ghrelin (pg/mL)	Adiponektin (ng/mL)	Kortizol (ug/dL)	Açlık İnsülin (μU/mL)	HOMA-IR
Vücut Ağırlığı (kg)	r	0.100	0.328	0.023	-0.283	-0.458	0.549	0.565
	p	0.685	0.171	0.927	0.240	0.048*	0.015*	0.012*
Beden Kütle İndeksi (BKİ) (kg/m ²)	r	0.077	0.275	0.102	-0.307	-0.456	0.556	0.584
	p	0.755	0.254	0.679	0.201	0.050*	0.013*	0.009*
Bel Çevresi (cm)	r	-0.170	0.007	0.308	-0.294	-0.110	0.302	0.377
	p	0.487	0.976	0.200	0.222	0.655	0.208	0.112
Kalça Çevresi (cm)	r	0.315	0.491	0.151	-0.134	-0.160	0.250	0.230
	p	0.190	0.033*	0.536	0.585	0.513	0.302	0.344
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	r	0.173	0.213	0.121	-0.342	0.276	-0.006	-0.031
	p	0.478	0.381	0.621	0.152	0.252	0.979	0.899
Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	r	0.355	-0.127	-0.029	-0.010	-0.002	0.085	0.038
	p	0.135	0.605	0.905	0.966	0.992	0.731	0.878
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	r	0.291	0.542	0.323	-0.108	-0.246	0.193	0.233
	p	0.226	0.017*	0.178	0.661	0.310	0.429	0.337
Vücut Kas Kütlesi (kg)	r	-0.078	0.164	-0.240	-0.356	-0.515	0.715	0.689
	p	0.751	0.502	0.323	0.135	0.024	0.001*	0.001*

*p<0.05

Bireylerin serbest zamanlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlığındaki değişimleri ile serum açlık glukozu, kan lipitleri ve ALT düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.16'de belirtilmiştir. Vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin serum açlık kan glukozu, toplam kolesterol, HDL - kolesterol, LDL - kolesterol, trigliserid ve ALT düzeyleri arasındaki ilişki pozitif yönde olmasına rağmen vücut ağırlığı ve BKİ değerinin sadece serum trigliserid düzeyleri ile olan ilişkisi istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Bel çevresi ile serum açlık glukozu, toplam kolesterol, LDL - kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki, serum HDL - kolesterol ve ALT düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Kalça çevresinin ise serum açlık glukozu, toplam kolesterol, HDL - kolesterol, LDL - kolesterol, trigliserid ve ALT düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Bel ve kalça çevresi ile bazı parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde serum trigliserid düzeyleri ile gözlemlenen pozitif yönlü ilişki istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Vücut yağ kütlesi ile serum açlık glukozu, toplam kolesterol, HDL - kolesterol, LDL - kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki pozitif yönde iken, serum ALT düzeyleri ile negatif yönde bir ilişki görülmüştür. Vücut yağ kütlesi ile serum trigliserid düzeyleri arasındaki ilişki ise istatistiksel yönden önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Vücut kas kütlesi ile serum açlık glukozu, toplam kolesterol, LDL - kolesterol, trigliserid ve ALT düzeyleri pozitif yönde bir ilişki gösterirken, serum HDL - kolesterol düzeyleri ile negatif yönde bir ilişki gözlemlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak vücut kas kütlesi ile incelenen parametreler arasında önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.16. Bireylerin serbest zamanlı diyet sürecinde antropometrik ölçümleri, vücut analizleri ve deri kıvrım kalınlığındaki değişimleri ile açlık kan glukozu, kan lipitleri ve alt değerleri arasındaki ilişkisi

Antropometrik Ölçümler, Vücut Analizi ve Deri Kıvrım Kalınlıkları		Açlık Glukozu (mg/dL)	Toplam Kolesterol (mg/dL)	HDL - Kolesterol (mg/dL)	LDL - Kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	ALT (U/L)
Vücut Ağırlığı (kg)	r	0.225	0.262	0.066	0.176	0.597	0.072
	p	0.355	0.278	0.787	0.470	0.007*	0.770
Beden Kütle İndeksi (BKİ) (kg/m ²)	r	0.300	0.224	0.082	0.139	0.572	0.000
	p	0.213	0.356	0.737	0.569	0.010*	0.999
Bel Çevresi (cm)	r	0.374	0.389	-0.146	0.421	0.608	-0.077
	p	0.115	0.100	0.550	0.073	0.006*	0.755
Kalça Çevresi (cm)	r	0.032	0.346	0.419	0.172	0.582	0.127
	p	0.895	0.147	0.074	0.481	0.009*	0.604
Biceps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	r	0.012	0.290	-0.008	0.336	0.235	0.177
	p	0.960	0.228	0.973	0.159	0.332	0.467
Triseps Deri Kıvrım Kalınlığı (mm)	r	-0.103	0.144	0.189	0.038	0.251	0.196
	p	0.674	0.556	0.438	0.438	0.300	0.420
Vücut Yağ Kütlesi (kg)	r	0.207	0.306	0.218	0.217	0.597	-0.133
	p	0.394	0.202	0.371	0.371	0.007*	0.588
Vücut Kas Kütlesi (kg)	r	0.151	0.151	-0.088	0.092	0.413	0.241
	p	0.538	0.537	0.721	0.707	0.079	0.321

*p<0.05

4.6. Bireylerin Beslenme Düzenine Göre Öğün Düzenleri ve Biyokimyasal Bulgular ile İlişkisi

Çalışmayı tamamlayan toplam 20 bireyin uygulanan farklı beslenme düzeni içerisindeki öğün sayıları, son öğün zamanları, uyku süresi ve uyuma zamanlarının dağılımı Tablo 4.17’de gösterilmektedir. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme düzeni içerisindeki öğün sayıları incelendiğinde, bireylerin %10’unun 3 öğün, %75.0’inin 4-5 öğün, %15’inin 6-7 öğün tükettiği görülürken, serbest zamanlı beslenme düzeni içerisinde ise bireylerin %5.0’inin 3 öğün, %40.0’inin 4-5 öğün, %55.0’inin 6-7 öğün tükettiği gözlemlenmiştir. Bireylerin son öğün zamanı sorgulandığında, zaman kısıtlı beslenme düzeni boyunca bireylerin %5.0’inin 17:00-17:30, %35.0’inin 18:00-18:30, %60.0’inin 19:00-19:30 saatlerinde iken, serbest zamanlı beslenme düzeninde bireylerin %10.0’inin 20:00-20:30, %55.0’inin 21:00-21:30, %30.0’inin 22:00-22:30, %5.0’inin 23:00-23:30 saatlerinde son öğünü tükettiği belirlenmiştir. Bireylerin uyku sürelerine bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzeni boyunca bireylerin %50.0’sinin 7 saat, %20.0’sinin 6 saat, %15.0’inin 8 saat, %5.0’inin 6.5 saat uyku süresinin olduğu görülürken; serbest zamanlı beslenme düzeni boyunca bireylerin %60.0’sinin 7 saat, %25.0’inin 6 saat, %10.0’unun 8 saat ve %5.0’inin 6.5 saat uyku süresinin olduğu bulunmuştur. Uyuma zamanlarına bakıldığında bireylerin hem zaman kısıtlı beslenme hem de serbest zamanlı beslenme süresi boyunca %50.0’sinin saat 23:00-23:30 saatlerinde uyuma zamanının olduğu görülmüştür. Bireylerin %40’ının ise her iki beslenme düzeni boyunca 00:00 ve sonrasındaki saatlerde uyuma zamanının olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.17. Bireylerin uygulanan farklı beslenme düzeni içerisindeki öğün sayılarının, son öğün zamanlarının, uyku süresi ve uyuma zamanlarının dağılımı

	Zaman Kısıtlı Beslenme (n:20)		Serbest Zamanlı Beslenme (n:20)	
	S	%	S	%
Öğün Sayısı				
3 Öğün	2	10.0	1	5.0
4 - 5 Öğün	15	75.0	8	40.0
6 - 7 Öğün	3	15.0	11	55.0
Son Öğün Zamanı				
17:00 - 17:30	1	5.0	–	–
18:00 - 18:30	7	35.0	–	–
19:00 - 19:30	12	60.0	–	–
20:00 - 20:30	–	–	2	10.0
21:00 - 21:30	–	–	11	55.0
22:00 - 22:30	–	–	6	30.0
23:00 - 23:30	–	–	1	5.0
Uyku Süresi (saat)				
6 saat	4	20.0	5	25.0
6.5 saat	1	5.0	1	5.0
7 saat	12	60.0	12	60.0
8 saat	3	15.0	2	10.0
Uyuma Zamanı				
21:00-21:30	1	5.0	–	–
22:00-22:30	1	5.0	2	10.0
23:00-23:30	10	50.0	10	50.0
00:00 ve sonrası	8	40.0	8	40.0

Çalışmayı tamamlayan bireylerin zaman kısıtlı beslenme düzenindeki öğün sayısı ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 4.18). Serum açlık glukoz düzeyleri ile öğün sayısı arasındaki negatif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

Serum toplam kolesterol, HDL - kolesterol, LDL - kolesterol düzeyleri ile öğün sayısı arasında negatif yönlü bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır. ($p>0.05$). Serum trigliserid düzeyleri ile öğün sayısı arasında pozitif yönlü bir ilişki gözlemlenmiş fakat istatistiksel yönden önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Serum ALT ve TSH düzeyleri ile öğün sayısı arasında negatif yönlü bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum açlık insülini düzeyleri ile öğün sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif yönde bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel açıdan önemli bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Serum HOMA - IR, leptin, ghrelin ve adiponektin düzeyleri ile öğün sayısı arasındaki ilişkiye bakıldığında, negatif yönlü bir ilişki gözlemlenmiş fakat istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum kortizol düzeyleri ve öğün sayısı arasında pozitif yönde bir ilişki görülmüş ve istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.18. Bireylerin zaman kısıtlı beslenme düzenindeki öğün sayıları ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişkisi

Biyokimyasal Bulgular		Öğün Sayısı
Açlık Glukozu (mg/dL)	r	-0.666
	p	0.025*
Toplam Kolesterol (mg/dL)	r	-0.220
	p	0.516
HDL - Kolesterol (mg/dL)	r	-0.164
	p	0.629
LDL - Kolesterol (mg/dL)	r	-0.193
	p	0.570
Trigliserid (mg/dL)	r	0.124
	p	0.716
ALT (U/L)	r	-0.172
	p	0.612
TSH (μ IU/mL)	r	-0.101
	p	0.768
Açlık İnsülini (μ U/mL)	r	0.115
	p	0.737
HOMA - IR	r	-0.050
	p	0.883
Leptin (ng/mL)	r	-0.085
	p	0.803
Ghrelin (pg/mL)	r	-0.329
	p	0.324
Adiponektin (ng/mL)	r	-0.097
	p	0.776
Kortizol (ug/dL)	r	0.718
	p	0.013*

* $p<0.05$

Tablo 4.19’de çalışmayı tamamlayan bireylerin serbest zamanlı beslenme düzenindeki öğün sayısı ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki gösterilmiştir. Serum açlık glukoz düzeyleri ile öğün sayısı arasındaki ilişki pozitif yönde bir ilişki olmasına rağmen istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Serum toplam kolesterol ve LDL - kolesterol düzeyleri ile öğün sayısı arasında negatif yönde bir ilişki gözlemlenirken, istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Fakat serum trigliserid düzeyleri ve öğün sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde, negatif yönde bir ilişki görülmüş ve bu ilişki istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Serum ALT, açlık insülini ve HOMA - IR düzeyleri ile öğün sayısı arasında negatif yönde bir ilişki varken, istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Serum leptin ve adiponektin düzeyleri ile öğün sayısı arasında pozitif yönde bir ilişki saptanırken, serum ghrelin ve kortizol düzeyleri ile öğün sayısı arasında negatif yönde bir ilişki görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak bu ilişki önemli bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.19. Bireylerin serbest zamanlı beslenme düzenindeki öğün sayıları ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişkisi

Biyokimyasal Bulgular		Öğün Sayısı
Açlık Glukozu (mg/dL)	r	0.113
	p	0.773
Toplam Kolesterol (mg/dL)	r	-0.226
	p	0.558
HDL - Kolesterol (mg/dL)	r	0.376
	p	0.319
LDL - Kolesterol (mg/dL)	r	-0.205
	p	0.596
Trigliserid (mg/dL)	r	-0.681
	p	0.043*
ALT (U/L)	r	-0.195
	p	0.616
TSH (μ IU/mL)	r	0.189
	p	0.625
Açlık İnsülini (μ U/mL)	r	-0.143
	p	0.714
HOMA - IR	r	-0.127
	p	0.745
Leptin (ng/mL)	r	0.395
	p	0.293
Ghrelin (pg/mL)	r	-0.251
	p	0.514
Adiponektin (ng/mL)	r	0.295
	p	0.441
Kortizol (ug/dL)	r	-0.018
	p	0.963

* $p<0.05$

5. TARTIŞMA

Obezite, zamanla artarak küresel bir sağlık sorunu haline gelmektedir (136). Dünya’da, 1975 yılından itibaren obezitenin yaklaşık olarak 3 kat arttığı ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün 2016 verilerine göre, 18 yaş üstü 1.9 milyardan fazla yetişkin fazla kilolu, 650 milyondan fazla yetişkin bireyin ise obez olduğu belirtilmektedir (137). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) – 2010 verilerine göre 19 ve üzeri yaş grubunda obezite prevalansı %30.3 ve hafif şişmanlık prevalansı ise %34.6’dır (138). TBSA – 2017 verilerine göre ise, 15 yaş ve üzeri yaş grubundaki erkek bireylerin %36.0’sı kendini fazla kilolu ve şişman olarak tanımlarken, kadınlarda bu oran %50.7 olarak saptanmıştır. Türkiye 1974 Beslenme, Sağlık ve Gıda Tüketimi Araştırması’na göre de, BKİ değerinin erkeklerde 22.9 kg/m² ve kadınlarda 24.9 kg/m² olduğu hesaplanmış olup, 36 yılda her iki grupta vücut ağırlığındaki artışın 12.5 kg olduğu görülmüştür (139). Obezite prevalansındaki artış, ağırlık yönetimi için farklı beslenme yaklaşımları arayışlarını da beraberinde getirmektedir (140, 141). Yapılan bir araştırma, ortalama yemek yeme süresinin günde yaklaşık 14.5 saat olduğunu saptamış, günün her saatinde yemek yemenin sağlık ve vücut ağırlığı üzerinde zararlı etkileri olduğunu öne sürmüştür. Bu durum, zaman kısıtlı beslenmeyi bir ağırlık kaybı stratejisi olarak incelemeye yol açmıştır (142). Aralıklı açlık yöntemlerinin, vücut ağırlığı üzerindeki etkilerinin yanında metabolizma üzerinde de etkili olabilmektedir. Beslenme yaklaşımının, plazma glukoz düzeyinin regülasyonu, depo glikojenin azalması, lipolizisin artması ve keton oluşumu, dolaşımda leptin düzeyinin azalması ve adiponektin seviyesinin artması gibi metabolik etkilere yol açabileceği belirtilmektedir (140).

5.1. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Vücut Ağırlığı ve Vücut Kompozisyona Etkisi

Obezite tedavisinde, vücut ağırlık kaybının sağlanmasında, vücut kompozisyonu ve metabolik belirteçlerin düzenlenmesinde sıklıkla enerji kısıtlaması yaygın olarak tercih edilen diyet modeli olsa da, son yıllarda alternatif olarak kullanılan yöntemlerden biri de aralıklı açlık diyet modelleridir. Aralıklı açlık olarak adlandırılan diyet modelleri, tamamen veya kısmen enerji kısıtlaması uygulaması ile yeme alışkanlıklarındaki zaman faktöründeki değişiklikleri kapsayan bir düzendir. Aralıklı açlık diyet modeli ile yapılan çalışmaların çoğunluğu, vücut ağırlık kaybı ve ağırlık kaybının olumlu sağlık etkileri üzerine odaklanmıştır (143, 144).

Randomize kontrollü klinik bir araştırmada, 19 – 44 yaşlarında; BKİ ≥ 30 kg/m² ve BKİ < 45 kg/m²; bel çevresi ≥ 88 cm; ve vücut yağ yüzdesi ≥ 35 olan obez kadın bireyler

12 haftalık süreç içerisinde 2 gruba ayrılarak, farklı diyet müdahalesi uygulanmış ve takip edilmiştir. Müdahalelerden biri Hipokalorik diyet (HD) ile zaman kısıtlı beslenmeden (TRF) iken, diğer müdahale aynı enerji kısıtlamasına sahip ancak TRF'siz bir diyetten oluşmaktadır. HD ve TRF grubuna ayrılan bireylere sadece 12 saat yeme periyodu ve 12 saat açlık periyodu uygulanmıştır. Hipoenerjik diyetin enerji değeri, bireylerin hesaplanan toplam enerji harcamasından 500-1000 kkal çıkarılarak hesaplanmıştır. Vücut kompozisyonu ölçümleri diyet müdahalesinden önce, müdahale sürecinde ise 4., 6. ve 12. aylarda ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda, 12 aylık takipten sonra, HD ve TRF müdahalesi alan kadınlar, HD grubuyla karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu ve yaşamsal belirtiler açısından önemli farklılıklar göstermemiştir. Ancak takip boyunca HD grubuna göre HD ve TRF grubunda vücut yağ yüzdesinin ve bel çevresinin daha düşük değerler gösterdiği saptanmıştır (145).

Yapılmış başka bir çalışmada, ağırlık kaybı üzerinde zaman kısıtlı beslenme (TRF) protokolü olan ve olmayan düşük karbonhidratlı yüksek yağlı (LCHF) bir diyetin ve üç ardışık diyet müdahalesine katılmanın (standart kalori kısıtlı diyet, LCHF diyet, LCHF + TRF diyet) ağırlık kaybı üzerindeki sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır. TRF dizaynında 18:6 protokol uygulanarak bireylere 6 saat yeme periyodu, 18 saat açlık periyodu tanınmıştır. Müdahale sonunda, bireylerin üç diyet müdahalesinin her biri ile benzer miktarda ağırlık kaybedebileceği görülmüştür. Her diyet müdahalesi önemli miktarda ağırlık kaybıyla ilişkilendirilirken, bireyler 11 kg'dan fazla veya vücut ağırlıklarının %9.8'i kadar ağırlık kaybı yaşamıştır ve bireylerin yaklaşık %79'unun üç ardışık diyetin ardından klinik olarak önemli miktarda ağırlık kaybettiği bulunmuştur (146).

Diğer bir çalışmada da, hafif ile orta derecede işlevsel kısıtlamaları olan aşırı kilolu, 65 yaş ve üzeri 10 birey incelenmiştir. Günlük hedef aralığı 14-18 saat arasında olacak şekilde dört haftalık bir süre boyunca günde yaklaşık 16 saat açlık periyodu tanımlanmıştır. Sekiz saatlik yeme periyodu sırasında tüketilen besin miktarı veya türü üzerinde herhangi bir diyet kısıtlaması olmaksızın bireylerin yaşam tarzlarına en uygun zaman dilimini seçmelerine izin verilmiştir. Ortalama ağırlık kaybı 2.6 kg olarak gözlemlenirken, çalışmada vücut kompozisyonu ölçülmediği için, gözlenen ağırlık kaybının yağ kütlesi veya kas kütlesi kaybından olup olmadığı konusuna açıklık getirilmemiştir (147).

Stratton ve ark. (148), vücut kompozisyonu ve kas performansı ölçümleri üzerinde zaman kısıtlı beslenmenin etkisini incelemiştir ve aktif olan 26 erkek bireye hipokalorik diyet müdahalesi içeren 8 saatlik yeme periyodu düzeninden oluşan zaman kısıtlı beslenme ve normal beslenme düzeni uygulamıştır. Bireylere aynı zamanda, 4 haftalık tam vücut

direnci egzersizleri eğitimleri verilmiştir. Bu müdahalelerin sonucunda, her iki grupta da vücut ağırlığı, yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, testosteron, adiponektin ve bazal metabolizma hızında önemli azalmalar gözlemlenmiştir. Fakat, çalışmada, TRF yeme düzeninin, tek başına enerji kısıtlaması ile karşılaştırıldığında yağ kütlesinde daha fazla azalma sağlamadığı gözlemlenmiştir.

Yapılmış klinik bir çalışmada, obez kadınlarda 3 ay boyunca TRF düzeni, herhangi bir enerji alımı olmadan 16 saat, ardından 8 saat normal besin alımı olan beslenme müdahalesi gerçekleştirilmiştir. TRF düzeninin, yaklaşık olarak 4 kg ağırlık kaybı sağladığı ve BKİ, yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi, yağ kütlesi indeksi, kas kütlesi değerlerinin başlangıç değerlerine göre azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Ancak, vücut ağırlığı ve vücut bileşimindeki değişikliklere rağmen, metabolik ve kardiyovasküler risk ile ilişkili kan biyobelirteçlerinde önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir (149).

İtalya'nın güneyinde yaşayan 1936 yetişkin bireyin beslenme ve demografik verileri incelendiği bir çalışmada, tipik bir günün ilk ve son öğünü arasındaki süreyi belirlemek için besin tüketim sıklığı (FFQ) anketleri uygulanmıştır. Besin tüketim sıklığının verilerine göre, 8 saat yemek yeme düzeni (TRF-8) ve 10 saat ve üzeri süren yemek yeme düzenine (TRF-10) sahip olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. TRF-10 düzeni, aşırı kilolu/obez, hipertansiyon ve dislipidemi görülen bireylerle ters orantılıyken, TRF-8 düzeni ise, sadece aşırı kilolu/obez ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında, zaman kısıtlı beslenmenin, aşırı kilolu olma/obezite ve hipertansiyon gibi metabolik sonuçların prevalansında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (150).

Obez bireyler üzerinde yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında, vaka grubundaki bireylere 12 hafta boyunca 8 saatlik zaman kısıtlı beslenme müdahalesi (10:00-18:00 saatleri arasında ad libitum beslenme, 18:00-10:00 arası açlık) uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise, çalışma boyunca ağırlıklarını korumaları ve beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarını değiştirmemeleri belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda, her iki grupta da vücut ağırlıklarının 2 haftalık başlangıç dönemi boyunca aynı kaldığı görülmüştür. Zaman kısıtlı beslenen gruptaki bireylerin kontrol grubuna göre vücut ağırlıklarında ve BKİ değerlerinde daha fazla azalma olduğu görülmüştür. Yağ kütlesi, yağsız kütle ve visseral yağ kütlesi için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (151).

Yapılan başka bir çalışmada, 12 hafta süren zaman kısıtlı beslenme düzeninin, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi, vücut yağ yüzdesi, bel çevresi ve visseral yağ oranını istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (126). Obez bireylerin bulunduğu bir çalışmada, zaman kısıtlı beslenme ve zaman kısıtlı olmayan beslenme düzeni ile bireyler

12 hafta boyunca takip edilmiştir. Zaman kısıtlı beslenmeyen bireyler, zaman kısıtlı beslenen bireylerle karşılaştırıldığında, TRF yeme düzeninin, vücut ağırlığı, yağsız kütle ve visseral yağ kütlesinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (152).

Bu çalışmada da, 4 haftalık zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı müdahalesinin vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, biceps ve triceps deri kıvrım kalınlığı ve vücut yağ kütlesi değerlerinde azalma sağladığı görülmüştür ($p<0.05$, Tablo 4.8). Zaman kısıtlı beslenme düzeninin, serbest zamanlı beslenme düzenine göre vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, biceps ve triceps deri kıvrım kalınlığı, vücut yağ kütlesi, vücut kas kütlesi, vücut su kütlesi ve vücut yağ oranı değerlerinde daha fazla azalma sağladığı görülmüştür fakat bu azalma istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$, Tablo 4.8).

5.2. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Kan Lipidleri Üzerine Etkisi

Son yıllarda, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinde aralıklı açlık diyet modellerinin rolü giderek artmaktadır. Bu uygulamaların, kardiyovasküler ve metabolik sağlık etkileri üzerine yoğunlaştığı görülmektedir (143). Erkek bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, bireyler zaman kısıtlaması olmaksızın günlük olarak düzenli diyetlerini aldıkları TRF olmayan grup ($n=24$) ve 25 gün boyunca 16 saat günlük açlık periyodu olan TRF grubu ($n=56$) altında iki grupta incelenmiştir. TRF grubunda, bireylerin 24 saatte sadece 8 saat, yani 25 gün boyunca 19.30 ile 03.30 saatleri arasında herhangi bir besin kısıtlaması olmaksızın normal diyetlerini tüketmelerine izin verilmiştir. TRF olmayan grup düzenli diyetlerine devam etmiştir ve herhangi zaman kısıtlaması uygulanmamıştır. Kan lipid profillerine bakıldığında, serum total kolesterol ve trigliserit seviyeleri, TRF öncesine ve TRF olmayanlara kıyasla TRF sonrası önemli ölçüde azalmış, LDL - kolesterol ise her iki grupta da aynı kalmıştır. TRF müdahalesinden sonra, HDL - kolesterol düzeyinde TRF olmayanlara kıyasla önemli bir artış gözlemlenmiştir. TRF sonrası, TRF öncesine ve TRF olmayanlara göre alanin aminotransferaz düzeyleri önemli ölçüde azalma göstermiştir (124).

Obezler üzerinde yapılan bir çalışmada, zaman kısıtlı beslenmenin kontrol grubuna göre toplam kolesterol, LDL - kolesterol , HDL - kolesterol, trigliseritler, glukoz, insülin, HOMA - IR veya homosistein açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür (151).

Wilkinson ve ark. (126) yaptığı bir çalışmada, zaman kısıtlı beslenme düzeninin toplam kolesterol, non HDL - kolesterol ve LDL - kolesterol düzeyini istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı bulunurken, HDL - kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki azalmanın ise istatistiksel olarak önemli olmadığı görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada, zaman

kısıtlı beslenme düzeni HDL - kolesterol ve LDL - kolesterol düzeylerini istatistiksel olarak önemli ölçüde değiştirmemi ancak, sabah açlığındaki trigliserid ve LDL - kolesterol düzeylerindeki artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (153).

Bu çalışmada ise, toplam kolesterol ve HDL - kolesterol düzeylerinde zaman kısıtlı beslenme müdahalesi sonucu serbest zamanlı beslenmeye göre daha fazla azalma gözlenirken, sadece HDL - kolesterol düzeyindeki azalma istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 4.12). Bireylerin sedanter bir yaşam tarzına sahip olmalarının yanında, müdahale süresince yağdan gelen enerjinin çeşitli yağ asidi kaynaklarından farklı oranlarda alınması sebebiyle bu azalma ile karşılaşılabilmektedir. LDL - kolesterol düzeylerinde zaman kısıtlı beslenme düzeninde serbest zamanlı beslenmeye göre daha az bir artış belirlenirken, trigliserid düzeylerinde zaman kısıtlı beslenme düzeninde artma, serbest zamanlı beslenme düzeninde azalma saptanmıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.12). Trigliserid düzeylerindeki bu artış, literatürde belirtildiği gibi, muhtemelen testten önceki daha uzun açlık süresinden kaynaklanmaktadır ve lipolizi takiben trigliseridin yeniden esterleşmesini, trigliseridin hepatik ve intramüsküler depolanmasını yansıtabilmektedir (154, 155).

5.3. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Kan Glukozu Üzerine Etkisi

Glukoz metabolizmasının sirkadiyen regülasyonu için 1960'lı yılların sonundan itibaren, birçok insan çalışması, oral glukoz toleransında, özellikle sabahları en yüksek düzeylerde görülmekle birlikte, öğleden sonra ve akşam saatlerinde bozulmalarla birlikte günlük bir ritmin varlığını bildirmiştir (156-159). Glukoz toleransındaki günlük varyasyonun boyutu çarpıcı biçimde çeşitlilik göstermektedir. Sabahları normal glukoz toleransına sahip yetişkinler, metabolik olarak akşamları prediyabetik değerlerde olmaya adaydır. Daha da önemlisi günün bu saat etkileri, açlık süresinden bağımsız olarak hareket etmektedir. Glukoz toleransındaki bu günlük varyasyonlar kısmen β -hücre yanıtı, insülin sekresyonu ve insülin klirensindeki günlük ritimlere kadar izlenebilmektedir. Açlık insülininde günlük bir ritmin varlığına ilişkin veriler karışık olsa da, insülin salgılama yanıtı gün boyunca değişmektedir (160). Yemek zamanlaması ile ilişkili senkronizasyonda en yakından ilgili olduğu düşünülen hormonlardan biri insülinidir. İnsülin, yemek zamanına göre salınım gösteren bir hormondur. Üç öğün tüketildiğinde 3 kez insülin salgılanır; uzun süre aç kaldıktan sonra ilk insülin salgılanması çok önemlidir. Uzun süreli olmayan açlıktan sonra kahvaltı yapmak insülin üzerinde zayıf bir sıfırlama etkisi sağlayabilir. Ayrıca, gece yarısı atıştırma, karaciğer sirkadiyen saatini değiştirerek metabolizmanın optimal olmayan bir şekilde çalışmasına neden olmaktadır (161). Merkezi sirkadiyen sisteme kıyasla

uyku/uyanıklık ve açlık/beslenme döngüsündeki 12 saatlik bir değişim, izokalorik bir diyet sürdürürken; glukoz toleransı ve tokluk hormonu leptin düzeylerinde azalma ve kan basıncında artışa neden olmaktadır (66).

Hutchison ve ark. (162), tip 2 diyabet riski taşıyan erkeklerde 9 saatlik zaman kısıtlı beslenmenin (TRF), erken (TRFe) veya gecikmeli (TRFd) glukoz toleransı üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Toplamda 15 erkek birey, 2 haftalık bir arınma periyodu ile cross-over bir çalışmada, 7 gün boyunca iki TRF protokolünden birine randomize olarak seçilmiştir. TRF düzeninin glukoz toleransını iyileştirdiği, fakat TRF'nin açlık ve tokluk insülin, esterlenmemiş yağ asitleri ve gastrointestinal hormonlar üzerinde etkisinin olmadığını gözlemlemiştir.

Yapılan bir çalışmada, günlük 10 saat yeme periyodu içeren zaman kısıtlı beslenme düzeninin, açlık kan glukozu, HbA1c, açlık insülini ve HOMA - IR düzeylerinde azalma sağlamasına rağmen bu değişim istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (126).

Prediabetesli erkek bireyler üzerinde yapılmış randomize, cross – over bir çalışmada, zaman kısıtlı beslenme düzeni ve kontrol grubu olarak iki grup halinde bireyler incelenmiştir. Beş haftalık beslenme periyodunda, zaman kısıtlı beslenme düzeninde akşam yemeğini saat 15:00'den önce olacak şekilde 6 saatlik yeme penceresi; kontrol grubunda ise 12 saatlik yeme penceresi düzenine uymaları istenmiştir. Çalışmanın sonucunda zaman kısıtlı beslenme düzeninin insülin duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur (153).

Randomize kontrollü cross-over başka bir çalışmada da, 12 saat yeme periyodu olan kontrol grubu ve 6 saat yeme periyodu olan eTRF grubu 4 gün boyunca takip edilmiştir. Ardından 3.5-5 haftalık arınma periyodundan sonra gruplar çalışmanın diğer koluna geçerek izlenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, eTRF grubunda, kontrol grubuna göre 24 saatlik glukoz düzeylerinde ve glisemik sapmalarında önemli miktarda azalmalar görülmüştür (163).

Bir metaanaliz çalışmasında, TRF'nin glukozun düzeylerinde yaklaşık olarak 2 mg/dL azalma sağlayarak önemli bir etkisinin olduğu gözlemlenirken, insülin ve HOMA - IR düzeylerinde farklılıklar saptanmamıştır (164).

Yapılmış randomize cross-over bir çalışmada ise, bireylere yağdan %50 toplam enerji alımı (TEA), karbonhidrattan %30 TEA ve proteinden %20 TEA içeren bir diyet beş gün boyunca verilmiştir. Kontrol grubu olarak bireyler bu diyeti 15 saatlik yeme periyodunda tüketirken; TRF grubu 8 saatlik yeme periyodunda tüketmiştir. Beslenme periyotları

tamamlandığında, kısa süreli TRF düzeninin, uzun süreli beslenmeye göre gece glisemi kontrolünü iyileştirdiği belirlenmiştir (165).

Bu çalışmada, zaman kısıtlı beslenme düzeninin açlık kan glukozunu ortalama 0.4 ± 6.69 mg/dL artırdığı görülürken, serbest zamanlı beslenme düzeninin ise 1.7 ± 3.51 mg/dL azalma sağladığı saptanmıştır. Serbest zamanlı beslenme düzeninde yaşanan azalma istatistiksel açıdan önemli olarak bulunmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark gözlemlenmemiştir ($p>0.05$). Açlık insülin ve HOMA - IR değerlerinin ortalama değişimlerini ise, gruplar arasında benzer bulunmuştur. Uzun süreli açlık durumlarında, karaciğerdeki glikojen depolarının yıkılması ile serum kan glukozu dengelenmektedir. Bununla birlikte, serum açlık glukoz düzeylerindeki artış, literatürde belirtildiği gibi insülin ve glukoz arasındaki pozitif faz ilişkisinden kaynaklı olabilmektedir. Serum glukoz konsantrasyonu, yemek zamanları ile benzer bir zirve noktası gösterirken, serum insülin düzeyine de buna paralel olarak salınım göstermektedir (166). Besine erişimi belirli zaman kısıtlandığında insülin salınımları da farklılaşabileceğinden serum açlık glukozunda yükselmeler olabilmektedir.

5.4. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Enerji Dengesi ve İştah Hormonları Üzerine Etkisi

Sirkadiyen saat, genel enerji homeostazı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Farelerin sürekli ışığa maruz kalması lokomotor aktivitedeki ritimlerini bozmakta ve toplam besin alımında bir artış olmadan obeziteye yol açabilmektedir (167). Saat desekronizasyonu olan farelerde yapılan çalışmalar, beslenmenin düzenlenmesinde sirkadiyen saatin rol oynadığını öne sürmektedir. Birkaç çalışma da, besin alımının vücut ağırlığı homeostazındaki rolünü desteklemektedir (108, 109, 168). Benzer şekilde, düzensiz yeme davranışı ve gece boyunca ışığa maruz kalma yoluyla beslenme süresinin dinlenme fazına kayması vücut ağırlığını artırabilmektedir. Günlük döngünün dinlenme/uyku evresinde alınan enerji miktarındaki artış, yüksek yağlı diyetle beslenme sırasında obezitenin gelişmesine neden olmaktadır (169). Besin tüketiminin saati, enerji homeostazı için önemli görünmekle birlikte, uygun olmayan zamanda beslenmenin obeziteye neden olduğu mekanizmalar henüz anlaşılammıştır. İnsanlardaki bazı ilk kanıtlar, vücut ağırlığını kaybetme diyeti uygulayan gönüllülerin günün erken saatlerinde enerji içeriği yüksek olan öğünlerini tükettikleri zaman % 25 daha fazla ağırlık kayb ettikleri yönündedir (170).

Vücut ağırlığının devamlılığının sağlanmasında enerji homeostazı büyük önem taşımaktadır. Enerji dengesinin devamlılığı, beyinde hipotalamus tarafından düzenlenmektedir (171). Hipotalamusa gelen uyarılara aracılık eden, dolayısıyla

beslenme davranışının oluşmasına katkı veren leptin, ghrelin, nöropeptid Y, oreksinler, proopio melanokortin türevleri (POMC), noradrenalin, agouti-ilişkili protein (AgRP), kannabinoidler, kokain ve amfetamin düzenleyici transkript (CART), kolesistokinin, insülin, glukagon, kortikotropin salıcı faktör (CRF) ve kortikosteroidler, serotonin, galanin, galaninbenzeri peptid (GALP), bombesin ve onun insandaki homoloğu olan gastrin salgılatıcı peptid, opiyatlar, nörotensin, nitrik oksit gibi çok sayıda nöromedyatör ve hormon, interlökin - 6 (IL-6), tümör nekrozu faktörü alfa (TNF- α), interlökin - 1 (IL-1), siliyer nörotrofik faktör gibi çok çeşitli sitokinler tanımlanmıştır (171, 172).

Leptin, tanımlanan ilk adipokindir ve iştahın ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Kortizol ve insülin, leptin ekspresyonunun güçlü uyarıcılarıdır, leptin ekspresyonu ise beta-adrenerjik agonistler, cAMP ve tiazolidindionlar tarafından baskılanmaktadır. Leptin seviyeleri, enerji alımındaki değişikliklere göre dalgalanır, açlık sırasında belirgin bir düşme; aşırı beslenme ve obezite durumlarda bir artma meydana gelmektedir. Leptin, sirkadiyen bir ritim göstermektedir. Ghrelin, midede üretilen, besin alımını uyaran ve enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan oreksijenik bir hormondur. Ghrelin seviyeleri açlık sırasında yükselir ve besin alımından sonra düşer ve günlük bir profile sahiptir. Genel olarak, obez insanlar zayıf insanlara göre daha düşük ghrelin seviyelerine sahiptir. Leptin, melatonin ve kortizolün sirkadiyen salınımları, gece yiyenlerde sağlıklı deneklerden farklıdır (173).

Randomize bir çalışmada ise, aşırı kilolu 11 bireye, her biri 4 gün boyunca hem erken zaman kısıtlı beslenme (eTRF) (8:00 - 14:00 arası yemek) hem de kontrol programı (08:00 - 20:00 arası yemek) uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, eTRF düzeninin, 24 saatlik enerji harcamasını etkilemediği görülmüştür. Enerji homeostazı üzerinde etkili olan hormonlar incelendiğinde, eTRF'nin aktif ghrelin ve leptin düzeylerinin sabah saatlerinde azaldığı belirlenmiştir. Akşam saatlerinde ise, eTRF aktif ghrelin düzeylerini azaltma eğiliminde iken leptin düzeylerini etkilemediği görülmüştür. eTRF, ortalama ghrelin ve leptin düzeylerinde sırasıyla 32 ± 10 pg/mL ve 5 ± 2 ng/mL azalma yönünde olduğu belirlenmiştir (174).

Yapılan randomize, cross – over bir çalışmada, 6 saatlik yeme periyodu bulunan zaman kısıtlı beslenme düzeninin iştah üzerine etkisi incelendiğinde, ghrelin ve leptin hormon düzeylerinde azalma görülürken, adiponektin düzeyinde artış görülmüştür. Fakat bu değişimler istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (153).

Obez olmayan sağlıklı orta yaş ve yaşlı bireyler üzerinde yapılmış randomize kontrollü bir başka çalışmada ise, bireylerin vücut kompozisyonunda, enerji alımında veya diyet kalitesinde herhangi bir değişiklik olmazken, açlık duygularının azaldığı görülmüştür (175).

Erkek bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, zaman kısıtlı beslenme ve ad libitum beslenme düzeninin metabolik hormonlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Kortizol ve insülin düzeylerine bakıldığında, gruplar arasında zaman ve beslenme düzenine göre önemli bir değişim gözlenmezken, ad libitum beslenen grupta kortizol seviyeleri önemli derece daha yüksek olduğu bulunmuştur. Adiponektin düzeyleri incelendiğinde, ortalama plazma adiponektin düzeyleri üzerinde beslenme düzeni ve zaman etkileşimi arasında önemli bir değişim görülmemiştir. Bununla birlikte, beslenme tedavisi ve zaman için ad libitum grubunda önemli ölçüde daha düşük adiponektin seviyeleri ve gruplar arasında adiponektin için TRF protokolü öncesinden sonrasına önemli bir artış olduğu bulunmuştur (176).

Yapılmış bir rat çalışmasında, TRF müdahalesi uygulanan sıçanlar, belirlenen periyotlarda günde 4 saat yiyeceğe serbestçe erişebilmiştir ve her grupta 6 farenin bulunduğu toplam dört grupta fareler incelenmiştir. Grup I'deki fareler, sabah 8 ile öğlen 12 arasında günde 4 saat TRF'ye, Grup II sıçanları da öğle 12 ve 4 arasında günde 4 saatlik bir TRF'ye, Grup III sıçanları ayrıca akşam 8 ile 12 arasında günde 4 saat TRF'ye yerleştirilirken, Grup IV sıçanlarına ad libitum yiyecek ve su erişimi sağlanmıştır. Grup III ve IV'de vücut ağırlıkları ve leptin konsantrasyonları, Grup I ve II'ye göre önemli artış olduğu görülmüştür (177).

Bu çalışmada da, leptin düzeylerinde ortalama azalma değerleri, zaman kısıtlı beslenme düzeninde 3.9 ± 5.49 ng/mL iken, serbest zamanlı beslenme düzeninde 1.2 ± 7.81 ng/mL olarak bulunmuştur. Beslenme düzenine göre farkların değişiminde gruplar arasında önemli bir fark bulunmasa da, zaman kısıtlı beslenme düzenindeki değişim istatistiksel açıdan önemli olarak saptanmıştır ($p < 0.05$). Leptin, yemek zamanından sonra ve daha çok akşam saatlerinde salınım göstermektedir. Böylelikle, bu zaman dilimindeki kısıtlı beslenme düzeni ile daha az salınım sağlayacak ve leptin düzeylerinde daha fazla azalma gözlemlenecektir. Ghrelin düzeylerindeki ortalama değişimlere bakıldığında, zaman kısıtlı beslenme düzeninde 12.1 ± 233.98 pg/mL; serbest zamanlı beslenme düzeninde 30.3 ± 271.98 pg/mL değerinde bir artış gözlemlenmiştir ($p > 0.05$). Ghrelin, açlık durumunda pik seviyelerde iken; tokluk durumunda daha düşük seviyelere düşmeye başlamaktadır. Beslenme zamanının kısıtlanması günlük alınması gereken enerji miktarının erken saatlerde tamamlanıp, geç saatlerdeki enerji alımını artırmamaktadır. Serbest zamanlı beslenmede ise, günlük alınması gereken miktar gece saatlerine kaymakta ve bu da sabah saatlerindeki

ghrelin üzerinde faz kaymalarına sebep olmakla birlikte kan düzeylerinde artışa sebep olabilmektedir. Zaman kısıtlı beslenme düzeninde adiponektin düzeyinde ortalama 0.2 ± 1.25 ng/mL azalma, serbest zamanlı beslenme düzeninde 0.5 ± 2.53 ng/mL artış bulunmuştur ($p > 0.05$).

5.5. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Kortizol Üzerine Etkisi

Glukokortikoidler, makromoleküllerin parçalanmasını uyarır ve glukoz homeostazını sürdürmek için insülini karşı salınmaktadır. Kan glukokortikoid seviyelerinin sirkadiyen kontrolü, HPA korteks eksenindeki hormonal kaskad, otonom sinir sinyalleri ve adrenal kortekste bulunan yerel saatlerin etkisi olmak üzere birden fazla mekanizma yoluyla gerçekleşmektedir. SCN'den hipotalamik paraventricüler çekirdeğe (PVH) nöral iletiler, kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) salınımını aktive eder. Bu, hipofizi, sonunda adrenal bezden glukokortikoid salgılanmasını indükleyen adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılaması için uyarmaktadır. Bu mekanizmalar uyumlu bir şekilde glukokortikoidleri erken aktivite fazında zirveye çıkarmaktadır. Kemirgenlerde, karanlık döngü başladığında kortikosteron 06:00-18:30'de zirve yaparken; insanlarda kortizol sabah 07:00-08:00 arasında zirveye ulaşır ve gece yarısına kadar kademeli olarak azalmaktadır (178).

Ratlar, 24 saat aç kaldığında kortikosteronun zirveye ulaşmasının 2 saat geciktiği, buna rağmen, tepe büyüklüğü değişmeden kaldığı görülmüştür (179). Birkaç zaman kısıtlı beslenme müdahalesi çalışmasında da, yaygın olarak, kortikosteronun en yüksek zamanının, beslenmenin başladığı zamana taşındığını bildirmiştir. İki hafta boyunca sadece 08:00-16:00 saatleri arasında besin mevcudiyeti, sıçanlarda zirve noktasının 20:00'den öğlene kadar ilerlemesine neden olduğu görülmüştür (180). Sıçanların 20 gün boyunca sadece sabah 09:00-11:00 arasında yemek yemesine izin veren başka bir TRF denemesinde, beslenme başladığında zirvenin sabah 09:00'a kaydığı gözlemlenmiştir (181).

İnsanlarda kortizol, açlık başladıktan hemen sonra yükselmeye başlamaktadır. Beş günlük açlığın kortizol seviyelerini artırdığı ve zirveyi sabah saatlerinden öğleden sonraki saatlere kaydıracağı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, 4 gün boyunca erken TRF'nin (8:00-14:00 arasında beslenme) sabah serum kortizol düzeylerini az miktarda fakat önemli ölçüde artırdığı gözlemlenmiştir (163).

McAllister ve ark. (176), günün istenilen zaman diliminde 8 saat yeme periyodu olan 28 günlük beslenme düzeninin ile bireyleri izokalorik ve ad libitum olmak üzere iki grupta incelemiştir. TRF düzeninin içerisinde izokalorik beslenen grupta kortizol seviyelerinde

artış gözlemlenirken, ad libitum beslenen grupta kortizol seviyelerinde azalmalar saptanmıştır.

Yapılan bir diğer çalışmada ise, 26 erkek bireye, %25 kalori kısıtlaması olan bir beslenme müdahalesi yapılmıştır. Bir grup zaman kısıtlı beslenme olarak beslenirken, bir grup da zaman kısıtlaması bulunmamaktadır. Müdahalenin sonunda, zaman kısıtlaması olan grupta kortizol seviyelerinin azaldığı, zaman kısıtlaması olmayan grupta ise kortizol seviyelerinde artış olduğu gözlemlenmiş ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur (148).

Bu çalışmada, zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzeninde kortizol düzeyleri sırasıyla ortalama 0.4 ± 2.94 ug/dL ve 0.8 ± 3.54 ug/dL değerinde artış göstermiştir. Beslenme düzenine göre kortizol düzeylerindeki değişim istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). Kortizol düzeyleri, açlık durumunda hemen yükselmeye başlamaktadır. Zaman kısıtlı beslenme düzeninde, daha uzun süre açlık görülürken kortizol seviyelerindeki artışın daha düşük seviyelerde olduğu görülmüştür. Bireylerin uyku süresince ortamın ışık durumunun bilinmemesi sonucu melatonin düzeyleri farklılık gösterebilmektedir ve bu durumda kortizol ritminde faz kaymalarına sebep olabilmektedir.

5.6. Zaman Kısıtlı Beslenmenin Tiroid Hormonları Üzerine Etkisi

Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini (HPT eksenini), enerji harcamasını düzenleyen merkezi yollardan biridir. Hipotalamik tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), ön hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormonun (TSH) salgılanmasını desteklemektedir. TSH, daha sonra tip I ve II deiyodinazlar tarafından aktif T3'e dönüştürülen T4'ü serbest bırakmak için tiroidi uyarmaktadır. HPT eksenini, hormonal ve nöral olmak üzere ikili mekanizmalar aracılığıyla SCN tarafından kontrol edilir. Tirotroplardaki yerel saatler, REV-ERB α 'nın ritmik transkripsiyonel salınımları yoluyla TSH'nin sirkadiyen ekspresyonuna katkıda bulunabilmektedir. Sirkadiyen saatlerin kontrolü altında, tiroid hormonları aktif olmayan dönemlerin erken evresinde zirve yapmaktadır. Gece kemirgenlerinde TSH, 10:30 - 12:30 ve T3, 11:00 - 15:00 arasında zirve noktasındadır. Tersine, insanlarda, TSH seviyesi 02:00-04:00 arasında en yüksektir ve T3 sekresyonu 1.5 saat sonra zirve yapmaktadır (03:30-05:30). T3 seviyelerinin en düşük olduğu saatler ise 17:00-18:00 arasında gözlenmektedir (178).

İnsanlarda, açlıktan sonra T3 seviyesi hızla düşmeye başlamaktadır. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylerde, 80 saatlik açlık sırasında değerler ölçüldüğünde, açlığın

başlamısından sonraki 48 saat içinde belirgin şekilde T3 ve TSH düzeylerinde düşüşler belirlenmiştir (182).

Başka bir çalışmada ise, serum T3 düzeyinin 24 saatlik açlıktan sonra %55'e kadar düştüğünü bildirilmiş, fakat açlıktan sonra TSH seviyeleri değişmemiştir (183). Yapılan bir çalışmada, kısa süreli (4 hafta) ve uzun süreli (6 aydan fazla) alternatif gün açlık diyetleri ile, TSH düzeyinde herhangi bir değişiklik olmaksızın dolaşımdaki T3 düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (184). Moro ve ark. (185), 8 saat yeme periyodu olan TRF müdahalesi sonucunda da, T3 düzeyi azaldığını ve TSH düzeylerinde bir değişim olmadığını gözlemlemiştir.

Bu çalışmada, TSH düzeyleri zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzeninde düşük düzeylerde artış göstermiş fakat bu değişiklik istatistiksel açıdan önemli bulunmamıştır ($p>0.05$). TSH düzeylerinin uzun süreli açlık zamanlarından sonra düştüğü gözlemlenmiştir. Çalışmalarda açlık sürelerinin farklılık göstermesi sebebiyle serum TSH düzeylerinde değişimler olmamakta veya artışlar saptanabilmektedir.

6. SONUÇLAR

Randomize ve cross-over dizayn olarak planlanan 9 haftalık müdahale çalışmasını 20 kadın birey tamamlamıştır. Zaman kısıtlı beslenme ve serbest zamanlı beslenme düzeni uygulanan bireylerin sosyodemografik özellikleri açısından aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Zaman kısıtlı beslenme düzeninde bireylerin ortalama vücut ağırlığı 79.4 ± 6.02 kg iken, serbest zamanlı beslenme düzenindeki bireylerin ortalama vücut ağırlığı 78.2 ± 7.86 kg'dir ($p>0.05$). Çalışmanın sonunda; antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıklarının zamana göre grup içindeki değişimlerine bakıldığında, her iki beslenme düzeninde vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/boy oranı, biceps deri kıvrım kalınlığı, triceps deri kıvrım kalınlığı ve vücut yağ kütleindeki ortalama değişim istatistiksel açıdan önemli saptanmış ($p<0.05$), fakat vücut kas kütle ve vücut su kütleindeki ortalama değişimlerin sadece zaman kısıtlı beslenme düzeninde istatistiksel açıdan önemli olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Antropometrik ölçüm, vücut analizi ve deri kıvrım kalınlıklarının farklarının değişimleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlemlenmemiştir ($p>0.05$).

Beslenme düzeninin zaman içinde biyokimyasal bulgular üzerindeki etkisine bakıldığında, sadece zaman kısıtlı beslenme düzeninde başlangıca göre 4 hafta sonra leptin değerlerinde ortalama 5.4 ± 4.95 ng/mL azalma görülmüş ve bu azalma istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmanın sonunda, zaman kısıtlı beslenme düzeninde serum HDL - kolesterol ve leptin düzeylerindeki azalmanın istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenirken; serbest zamanlı beslenme düzeninde ise, serum açlık glukozu düzeyindeki azalmanın istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Zaman kısıtlı beslenme sürecinde, vücut ağırlığının ve BKİ'nin serum leptin, toplam kolesterol, trigliserid düzeyleri üzerinde ve vücut yağ kütleinin ise, serum leptin ve trigliserid düzeyleri üzerinde pozitif yönde bir ilişkisi olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Serbest zamanlı diyet sürecine bakıldığında ise, vücut ağırlığı ve BKİ'nin serum kortizol, açlık insülin ve HOMA - IR düzeyleri üzerinde pozitif yönde bir ilişkisi bulunurken; vücut yağ kütleinin serum leptin ve trigliserid düzeyleri üzerinde pozitif yönde ilişkisi saptanmıştır ($p<0.05$).

Zaman kısıtlı beslenme düzeninde, öğün sayısı ile serum açlık glukoz düzeyi arasında negatif yönde ilişki gözlemlenirken; serum kortizol düzeylerinin pozitif yönde bir ilişki gözlemlenmiştir. Serbest zamanlı beslenme düzeninde ise, trigliserid değerleri ve öğün

sayıları arasındaki negatif yönde bir ilişki görülmüştür ($p < 0.05$). Beslenme düzenlerinin her ikisinde de, öğün sayısı ve serum toplam kolesterol, LDL - kolesterol, ALT, açlık insülini, HOMA - IR, leptin, adiponektin ve ghrelin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p > 0.05$).

7. ÖNERİLER

Son yıllarda obezitenin artması ile vücut ağırlık kaybını sağlamaya yönelik bir çok diyet modeli ortaya çıkmıştır. Ağırlık kaybının sağlanabilmesi için enerji açığı oluşturmanın gerekliliği bilinen en temel yaklaşımdır. Obezite tedavisindeki diyet müdahale süreçlerinde, bireylerin günlük alması gereken enerji miktarının, bazal metabolizma hızından düşük olmayacak şekilde planlanması önem taşımaktadır. Günlük alınması gereken enerjinin yanında uygun beslenme örüntüsünün sağlıklı ağırlık kaybı sağlamada etkili olduğu unutulmamalıdır.

Günümüzde obezite tedavisinde etkili olabileceği düşünülen bir diğer beslenme şekli de beslenmenin belirli zaman kısıtlandığı beslenme müdahalesi uygulamalarıdır. Bireylerin enerji alımlarının yanında beslenme zamanının da günlük metabolik ritimleri etkileyerek, ağırlık kaybını sağlamada etkili olabileceği öngörülmektedir. Bu sebeple, bireylerin sirkadiyen ritimleri ile uyumlu olacak şekilde beslenme zamanının belirlenmesi obezitenin tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bireylerin ağırlık kaybının sağlanmasında, bireysel olmayan standart bir beslenme şeklinin uygulanmaması büyük önem taşımaktadır. Beslenme tarzının sürdürülebilir olması ve diyet planının bireyin sağlık durumları göz önünde bulundurularak beslenme planlanması yapılmalıdır. Ayrıca, metabolizmanın sirkadiyen ritminin göz önüne alınarak, beslenme zamanının düzenlenmesini de sağlıklı ağırlık kaybında yarar sağlayabilecektir. Bireylere, günlük alması gereken enerjinin düzenli bir besin örüntüsü ile verilmesi ve beslenme zamanının sirkadiyen ritim ile paralel olarak diyetisyen tarafından oluşturulması gerekmektedir. Aynı zamanda, bu süreçte bireylerin beslenme düzenine uyumları belirli aralıklarla takip edilmeli ve kalıcı bir ağırlık kaybı sağlanmalıdır.

Sonuç olarak, zaman kısıtlı beslenme düzeni uygulamalarında bireylerin ağırlık kaybetme sürecinde istekli olması ve zamanın kısıtlandığı yeme davranışını sürdürebilir olması önem taşımaktadır. Gelecek çalışmalarda bireylerin bu özellikleri taşımasına dikkat edilerek daha fazla örneklem sayısı, daha uzun takip süresi ve ortam koşullarının daha net sorgulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda hastalıkların tedavisindeki etkisinin de gözlemlenebilmesi için hastalık grupları üzerinde de çalışmaların planlanmalıdır.

Bu çalışma, ülkemizde sirkadiyen ritim belirteçleri üzerine zaman kısıtlı beslenme müdahalesinin etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmanın kısıtlılıklarına bakıldığında, ilk olarak, bireylerin beslenme müdahalesine uyumları beyanlarına dayanarak alınmıştır. Bu sebeple, bireylerin beslenmelerinin kontrolü daha net veriler içererek elde edilebilirse

sonuçlar üzerinde etkinliği daha net gözlemlenebilecektir. Bireylerin bu zaman dilimlerinde uygun Şekilde yeme durumun kontrol edilebilmesi için telefon uygulama programlarının geliŐtirilmesi, gelecek çalışmalar için bireylerin diyet takiplerinin daha hızlı ve düzenli alınması açısından kullanılacak bir yol olarak olabilir.

Bir diğer kısıtlılık ise, bireylerin uyku sırasındaki ışığa maruziyeti baŐta melatonin hormonu olmak üzere bir çok hormonun ritmini etkileyeceği için uyku halinde ortamdaki ışık varlığının sorgulanması diğer çalışmalar da sonuçlar üzerinde karıŐtırıcı etkileri en aza indirerek, sonuçların daha net olmasına katkı sağlayabilecektir.

Yapılan çalışmaların çoğunun diyet müdahale sürelerinin genellikle 4 hafta periyodunda olması çalışmanın sonuçlarının uzun vadedeki etkilerinin ne olacağını yansıtmamaktadır. Ayrıca, beslenme müdahalesinin süresinin kısa olması biyokimyasal bulgular üzerindeki etkisinin tam gözlemlenmemesine sebep olabilmektedir.

Aynı zamanda çalışmadaki örneklem sayısının az olması genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Bu sebeple daha fazla örnek sayısı içeren uzun süreli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sözlü S, Şanlıer N. Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi. Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;2(2):100-9.
2. Onur A, Ayhan NY. Vardiyalı Çalışan Bireylerde Sirkadiyen Ritmin Obezite ile İlişkisi. Third Sector Social Economic Review. 2020;55(1):236-45.
3. Keser A, Karataş E. Sirkadiyen ritim ve metabolizma: Obezite üzerine etkileri. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2015;24(2):113-9.
4. Engin A. Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity. Advances in Experimental Medicine and Biology.2017;960:19-52.
5. Panda S. Circadian physiology of metabolism. Science. 2016;354(6315):1008-15.
6. Pickel L, Sung HK. Feeding Rhythms and the Circadian Regulation of Metabolism. Frontiers in Nutrition. 2020;7:39.
7. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. Annals of Nutrition and Metabolism. 2019;74(4):322-30.
8. Li Y, Ma J, Yao K, Su W, Tan B, Wu X, et al. Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism. Journal of Pineal Research. 2020;69(3):e12682.
9. Challet E. Keeping circadian time with hormones. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015;17:76-83.
10. Güldür T, Otlu HG. Circadian rhythm in mammals: time to eat & time to sleep. Biological Rhythm Research. 2016;48(2):243-61.
11. Tsang AH, Astiz M, Friedrichs M, Oster H. Endocrine regulation of circadian physiology. Journal of Endocrinology. 2016;230(1):R1-R11.
12. Froy O. Metabolism and circadian rhythms--implications for obesity. Endocrine Reviews. 2010;31(1):1-24.

13. Boege HL, Bhatti MZ, St-Onge MP. Circadian rhythms and meal timing: impact on energy balance and body weight. *Current Opinion in Biotechnology*. 2020;70:1-6.
14. Paragliola RM, Corsello A, Troiani E, Locantore P, Papi G, Donnini G, et al. Cortisol circadian rhythm and jet-lag syndrome: evaluation of salivary cortisol rhythm in a group of eastward travelers. *Endocrine*. 2021:1-7.
15. Hassan A, Ahmad J, Ashraf H, Ali A. Modeling and analysis of the impacts of jet lag on circadian rhythm and its role in tumor growth. *PeerJ*. 2018;6:e4877.
16. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity*. 2011;19(7):1374-81.
17. Xiao Q, Garaulet M, Scheer FA. Meal timing and obesity: Interactions with macronutrient intake and chronotype. *International Journal of Obesity*. 2019;43(9):1701-11.
18. Kurt C. Kronobiyoloji ve Fiziksel Performans. *Türkiye Klinikleri Spor Bilimleri Dergisi*. 2010;2(2):103-8.
19. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(8):466-75.
20. Gündüz B. Daily rhythm in serum melatonin and leptin levels in the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2002;132(2):393-401.
21. Chakir I, Dumont S, Pévet P, Ouarour A, Challet E, Vuillez P. Pineal melatonin is a circadian time-giver for leptin rhythm in Syrian hamsters. *Frontiers in Neuroscience*. 2015;9:190.
22. Alonso-Vale MIC, Andreotti S, Mukai PY, Borges-Silva CdN, Peres SB, Cipolla-Neto J, et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *Journal of Pineal Research*. 2008;45(4):422-9.
23. Kalsbeek A, Fliers E, Romijn J, La Fleur S, Wortel J, Bakker O, et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. *Endocrinology*. 2001;142(6):2677-85.

24. Lammert A, Kiess W, Bottner A, Glasow A, Kratzsch J. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochemical and biophysical research communications*. 2001;283(4):982-8.
25. Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, Sharma A, Michael R, Jinagouda SD, et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(2):453-9.
26. Chan JL, Blüher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes*. 2002;51(7):2105-12.
27. Cundrle Jr I, Suk P, Sramek V, Lacinova Z, Haluzik M. Circadian leptin concentration changes in critically ill heart failure patients. *Physiological Research*. 2018;67(3):505-8.
28. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(6):2838-43.
29. Bodosi B, Gardi J, Hajdu I, Szentirmai E, Obal F, Jr., Krueger JM. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;287(5):R1071-9.
30. Koutkia P, Schurgin S, Berry J, Brey J, Lee BS, Klibanski A, et al. Reciprocal changes in endogenous ghrelin and growth hormone during fasting in healthy women. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2005;289(5):E814-22.
31. Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *In European Journal of Endocrinology*. 2005;152(6):845-50.

32. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707-9.
33. Otto B, Cuntz U, Fruehauf Ea, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl R, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *European Journal Of Endocrinology*. 2001;145(5):R5-R9.
34. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50(8):1714-9.
35. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschöp M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology*. 2001;142(10):4163-9.
36. Stenvers DJ, Scheer F, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(2):75-89.
37. Hussain MM, Pan X. Circadian regulation of macronutrient absorption. *Journal of Biological Rhythms*. 2015;30(6):459-69.
38. Van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, Scheer FA, Jörgensen JA, Hoeks J, et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Molecular Metabolism*. 2016;5(8):635-45.
39. Feneberg R, Lemmer B. Circadian rhythm of glucose uptake in cultures of skeletal muscle cells and adipocytes in Wistar-Kyoto, Wistar, Goto-Kakizaki, and spontaneously hypertensive rats. *Chronobiology International*. 2004;21(4-5):521-38.
40. Carrasco-Benso MP, Rivero-Gutierrez B, Lopez-Minguez J, Anzola A, Diez-Noguera A, Madrid JA, et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin sensitivity. *The FASEB Journal*. 2016;30(9):3117-23.
41. Shostak A, Meyer-Kovac J, Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes*. 2013;62(7):2195-203.

42. Jacobi D, Liu S, Burkewitz K, Kory N, Knudsen NH, Alexander RK, et al. Hepatic Bmal1 regulates rhythmic mitochondrial dynamics and promotes metabolic fitness. *Cell Metabolism*. 2015;22(4):709-20.
43. Tong X, Zhang D, Charney N, Jin E, VanDommel K, Stamper K, et al. DDB1-mediated CRY1 degradation promotes FOXO1-driven gluconeogenesis in liver. *Diabetes*. 2017;66(10):2571-82.
44. Perelis M, Marcheva B, Ramsey KM, Schipma MJ, Hutchison AL, Taguchi A, et al. Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science*. 2015;350(6261).
45. Saini C, Petrenko V, Pulimeno P, Giovannoni L, Berney T, Hebrok M, et al. A functional circadian clock is required for proper insulin secretion by human pancreatic islet cells. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(4):355-65.
46. Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M, et al. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(34):12071-6.
47. Yang X, Downes M, Ruth TY, Bookout AL, He W, Straume M, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell*. 2006;126(4):801-10.
48. Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian regulation of metabolism. *The Journal of Endocrinology*. 2014;222(2):R75-96.
49. Sancar G, Brunner M. Circadian clocks and energy metabolism. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(14):2667-80.
50. Froy O, Miskin R. The interrelations among feeding, circadian rhythms and ageing. *Progress in Neurobiology*. 2007;82(3):142-50.
51. Bayram A, Mehri İ. Sirtuin Genleri ve İşlevleri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2013;18(3):136-40.

52. Cantó C, Jiang LQ, Deshmukh AS, Matakı C, Coste A, Lagouge M, et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell metabolism*. 2010;11(3):213-9.
53. Lee Y, Kim E-K. AMP-activated protein kinase as a key molecular link between metabolism and clockwork. *Experimental & Molecular Medicine*. 2013;45(7):e33-e.
54. Hurtado-Carneiro V, Roncero I, Egger SS, Wenger RH, Blazquez E, Sanz C, et al. PAS kinase is a nutrient and energy sensor in hypothalamic areas required for the normal function of AMPK and mTOR/S6K1. *Molecular Neurobiology*. 2014;50(2):314-26.
55. Minokoshi Y, Shiuchi T, Lee S, Suzuki A, Okamoto S. Role of hypothalamic AMP-kinase in food intake regulation. *Nutrition*. 2008;24(9):786-90.
56. Pagano ES, Spinedi E, Gagliardino JJ. White Adipose Tissue and Circadian Rhythm Dysfunctions in Obesity: Pathogenesis and Available Therapies. *Neuroendocrinology*. 2017;104(4):347-63.
57. Akbay GD. Sirkadiyen Ritim ve Obezite. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*.5(2):83-90.
58. Noh J. The effect of circadian and sleep disruptions on obesity risk. *Journal Of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2018;27(2):78.
59. Antunes L, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo M. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutrition Research Reviews*. 2010;23(1):155-68.
60. McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,000 women in the Breakthrough Generations Study. *American Journal Of Epidemiology*. 2014;180(3):245-50.
61. Cheung IN, Zee PC, Shalman D, Malkani RG, Kang J, Reid KJ. Morning and evening blue-enriched light exposure alters metabolic function in normal weight adults. *Plos One*. 2016;11(5):e0155601.

62. Albreiki MS, Middleton B, Hampton SM. A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants. *Endocrine Connections*. 2017;6(2):100-10.
63. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2017;31:91-101.
64. Man AWC, Xia N, Daiber A, Li H. The roles of gut microbiota and circadian rhythm in the cardiovascular protective effects of polyphenols. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(6):1278-93.
65. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, FitzGerald GA. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(9):3450-5.
66. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(11):4453-8.
67. Scott E. Circadian clocks, obesity and cardiometabolic function. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17:84-9.
68. Xie Y, Tang Q, Chen G, Xie M, Yu S, Zhao J, et al. New insights into the circadian rhythm and its related diseases. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:682.
69. Angelousi A, Kassi E, Nasiri-Ansari N, Weickert MO, Randeve H, Kaltsas G. Clock genes alterations and endocrine disorders. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(6):e12927.
70. Tang Q, Cheng B, Xie M, Chen Y, Zhao J, Zhou X, et al. Circadian clock gene Bmal1 inhibits tumorigenesis and increases paclitaxel sensitivity in tongue squamous cell carcinoma. *Cancer Research*. 2017;77(2):532-44.
71. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nature Reviews Neuroscience*. 2019;20(1):49-65.

72. Giachino C, Basak O, Lugert S, Knuckles P, Obernier K, Fiorelli R, et al. Molecular diversity subdivides the adult forebrain neural stem cell population. *Stem Cells*. 2014;32(1):70-84.
73. Zhou X, Yu R, Long Y, Zhao J, Yu S, Tang Q, et al. BMAL 1 deficiency promotes skeletal mandibular hypoplasia via OPG downregulation. *Cell Proliferation*. 2018;51(5):e12470.
74. Zhao J, Zhou X, Tang Q, Yu R, Yu S, Long Y, et al. BMAL1 deficiency contributes to mandibular dysplasia by upregulating MMP3. *Stem Cell Reports*. 2018;10(1):180-95.
75. Bhatnagar A. Environmental determinants of cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2017;121(2):162-80.
76. Caruso CC. Negative impacts of shiftwork and long work hours. *Rehabil Nurs*. 2014;39(1):16-25.
77. Gholami Fesharaki M, Kazemnejad A, Zayeri F, Rowzati M, Akbari H. Relationship between shift work and obesity a retrospective cohort study. *Journal of Military Medicine*. 2012;14(2):93-7.
78. Ko SB. Night shift work, sleep quality, and obesity. *Journal of Lifestyle Medicine*. 2013;3(2):110.
79. Sun M, Feng W, Wang F, Zhang L, Wu Z, Li Z, et al. Night shift work exposure profile and obesity: Baseline results from a Chinese night shift worker cohort. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196989.
80. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(17):E2225-E34.
81. Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, et al. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *International Journal of Obesity*. 2015;39(5):842-8.

82. Mota MC, Silva CM, Balieiro LCT, Gonçalves BF, Fahmy WM, Crispim CA. Association between social jetlag food consumption and meal times in patients with obesity-related chronic diseases. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212126.
83. Islam Z, Akter S, Kochi T, Hu H, Eguchi M, Yamaguchi M, et al. Association of social jetlag with metabolic syndrome among Japanese working population: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Sleep Medicine*. 2018;51:53-8.
84. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014;63(6):1860-9.
85. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *International Journal of Obesity*. 2003;27(4):443-9.
86. Hayat I, Ahmad A, Masud T, Ahmed A, Bashir S. Nutritional and health perspectives of beans (*Phaseolus vulgaris* L.): an overview. *Critical Reviews in Food Science And Nutrition*. 2014;54(5):580-92.
87. Almoosawi S, Palla L, Walshe I, Vingeliene S, Ellis JG. Long sleep duration and social jetlag are associated inversely with a healthy dietary pattern in adults: Results from the UK national diet and nutrition survey rolling programme Y1–4. *Nutrients*. 2018;10(9):1131.
88. Cleator J, Abbott J, Judd P, Sutton C, Wilding JP. Night eating syndrome: implications for severe obesity. *Nutrition and Diabetes*. 2012;2:e44.
89. Stunkard AJ, Allison K, Lundgren J, O'reardon J. A biobehavioural model of the night eating syndrome. *Obesity Reviews*. 2009;10:69-77.
90. Birketvedt GS, Florholmen J, Sundsfjord J, Østerud B, Dinges D, Bilker W, et al. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *Jama*. 1999;282(7):657-63.

91. Goel N, Stunkard AJ, Rogers NL, Van Dongen HP, Allison KC, O'Reardon JP, et al. Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome. *Journal of Biological Rhythms*. 2009;24(1):85-94.
92. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*. 2005;28(10):1289-96.
93. Chaudhari A, Gupta R, Makwana K, Kondratov R. Circadian clocks, diets and aging. *Nutrition and Healthy Aging*. 2017;4(2):101-12.
94. Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, clock genes, and chrononutrition. *Current Nutrition Reports*. 2014;3(3):204-12.
95. Hirota T, Kon N, Itagaki T, Hoshina N, Okano T, Fukada Y. Transcriptional repressor TIEG1 regulates Bmal1 gene through GC box and controls circadian clockwork. *Genes to Cells*. 2010;15(2):111-21.
96. Iwanaga H, Yano M, Miki H, Okada K, Azama T, Takiguchi S, et al. Per2 gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and liver differentially respond to nutrition factors in rats. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2005;29(3):157-61.
97. Oike H, Kobori M, Suzuki T, Ishida N. Caffeine lengthens circadian rhythms in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011;410(3):654-8.
98. Potter GD, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *British Journal of Nutrition*. 2016;116(3):434-42.
99. Oike H, Kobori M. Resveratrol regulates circadian clock genes in Rat-1 fibroblast cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2008;72(11):3038-40.
100. Sun L, Wang Y, Song Y, Cheng X-R, Xia S, Rahman MRT, et al. Resveratrol restores the circadian rhythmic disorder of lipid metabolism induced by high-fat diet in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;458(1):86-91.
101. Ribas-Latre A, Del Bas JM, Baselga-Escudero L, Casanova E, Arola-Arnal A, Salvadó MJ, et al. Dietary proanthocyanidins modulate melatonin levels in plasma and the

expression pattern of clock genes in the hypothalamus of rats. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2015;59(5):865-78.

102. Mi Y, Qi G, Fan R, Ji X, Liu Z, Liu X. EGCG ameliorates diet-induced metabolic syndrome associating with the circadian clock. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(6):1575-89.

103. Mukherji A, Kobiita A, Damara M, Misra N, Meziane H, Champy M-F, et al. Shifting eating to the circadian rest phase misaligns the peripheral clocks with the master SCN clock and leads to a metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(48):E6691-E8.

104. Bray MS, Tsai J-Y, Villegas-Montoya C, Boland BB, Blasier Z, Egbejimi O, et al. Time-of-day-dependent dietary fat consumption influences multiple cardiometabolic syndrome parameters in mice. *International Journal Of Obesity*. 2010;34(11):1589-98.

105. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity*. 2013;21(12):2504-12.

106. Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, Parthasarathy S. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: a review. *Advances in Nutrition*. 2020;11(1):77-91.

107. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metabolism*. 2007;6(5):414-21.

108. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*. 2012;15(6):848-60.

109. 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.

110. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity*. 2009;17(11):2100-2.
111. Bray MS, Ratchliffe WF, Grenett MH, Brewer RA, Gamble KL, Young ME. Quantitative analysis of light-phase restricted feeding reveals metabolic dyssynchrony in mice. *International Journal of Obesity*. 2013;37(6):843-52.
112. Greco JA, Oosterman JE, Belsham DD. Differential effects of omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid and palmitate on the circadian transcriptional profile of clock genes in immortalized hypothalamic neurons. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014;307(8):R1049-R60.
113. Pivovarova O, Jürchott K, Rudovich N, Hornemann S, Ye L, Möckel S, et al. Changes of dietary fat and carbohydrate content alter central and peripheral clock in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(6):2291-302.
114. Cheng H, Liu Z, Wu G, Ho C-T, Li D, Xie Z. Dietary compounds regulating the mammal peripheral circadian rhythms and modulating metabolic outcomes. *Journal of Functional Foods*. 2021;78:104370.
115. Yokota S-I, Nakamura K, Ando M, Haraguchi A, Omori K, Shibata S. A low-protein diet eliminates the circadian rhythm of serum insulin and hepatic lipid metabolism in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2019;63:177-85.
116. Oishi K, Uchida D, Itoh N. Low-carbohydrate, high-protein diet affects rhythmic expression of gluconeogenic regulatory and circadian clock genes in mouse peripheral tissues. *Chronobiology International*. 2012;29(7):799-809.
117. Zerón-Ruggerio MF, Cambras T, Izquierdo-Pulido M. Social jet lag associates negatively with the adherence to the mediterranean diet and body mass index among young adults. *Nutrients*. 2019;11(8):1756.
118. Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, et al. Chronotype and Adherence to the Mediterranean Diet in Obesity: Results from the Opera Prevention Project. *Nutrients*. 2020;12(5):1354.

119. Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, et al. Sleep quality in obesity: does adherence to the mediterranean diet matter? *Nutrients*. 2020;12(5):1364.
120. Walsh ME, Shi Y, Van Remmen H. The effects of dietary restriction on oxidative stress in rodents. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014;66:88-99.
121. Patel SA, Chaudhari A, Gupta R, Velingkaar N, Kondratov RV. Circadian clocks govern calorie restriction-mediated life span extension through BMAL1- and IGF-1-dependent mechanisms. *The FASEB Journal*. 2016;30(4):1634-42.
122. Mendoza J, Drevet K, Pevet P, Challet E. Daily meal timing is not necessary for resetting the main circadian clock by calorie restriction. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008;20(2):251-60.
123. Aslan BA, Karabudak E. Öğün Zamanı Stratejisi: Zaman Kısıtlı Beslenme. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*. 2020;2(3):128-36.
124. Zeb F, Wu X, Chen L, Fatima S, Haq IU, Chen A, et al. Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males. *British Journal of Nutrition*. 2020;123(11):1216-26.
125. 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.
126. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, 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.
127. Pureza IRdOM, da Silva Junior AE, Praxedes DRS, Vasconcelos LGL, de Lima Macena M, de Melo ISV, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3):759-66.

128. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). 2015. [Internet]. [cited September 18, 2021]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/rehberler/2015-beslenme-rehberi.pdf>
129. Human energy requirements, Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, Rome,17–24 October 2001 [Available from: <https://www.fao.org/3/y5686e/y5686e.pdf>].
130. N. Rakıcıoğlu NT, A Ayaz, G Pekcan, N. Rakıcıoğlu, N. Acar, N.D. Ayaz. Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu, Ölçü ve Miktarlar. 2009.
131. WHO, World Health Organization Body Mass Index-BMI [Internet]. [cited September 18, 2021]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
132. WHO, World Health Organization Waist Circumference and Waist-Hip Ratio [Internet]. [cited September 18, 2021]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?sequence=1.
133. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Human kinetics books. Champaign, Illinois 1988.
134. Ashwell M, Gibson S. A proposal for a primary screening tool: Keep your waist circumference to less than half your height'. BMC medicine. 2014;12(1):1-6.
135. Er L-K, Wu S, Chou H-H, Hsu L-A, Teng M-S, Sun Y-C, et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. PLoS One. 2016;11(3):e0149731.
136. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. 2017;29(S1):S3-S14.
137. World Health Organization, Obesity and overweight [Internet]. 2021 [cited October 14, 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

138. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması,2010. [Internet]. 2021 [cited October 14, 2021]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>
139. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması,2019. [Internet]. 2021 [cited October 14, 2021]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/TBSA_RAPOR_KITAP_20.08.pdf
140. Yıldırım A, Erge S. Yeni Bir Yaklaşım Olan Aralıklı Açlık Yöntemleri ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2020;48(3):102-10.
141. Aydoğdu GS, Akbulut G. Aralıklı Açlık Diyetleri ve Düşük Karbonhidratlı Diyetlerin Obezite Tedavisindeki Etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2020;48(1):98-106.
142. 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.
143. Çelik ÖM, Köksal E. Aralıklı açlık uygulamalarının vücut bileşimi ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi: Bir literatür derlemesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*.13(2):249-71.
144. Tatar T, Nilüfer A. Aralıklı Açlık ve İlişkili Bazı Etmenler. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2020;5(2):91-100.
145. de Oliveira Maranhao Pureza IR, da Silva Junior AE, Silva Praxedes DR, Lessa Vasconcelos LG, de Lima Macena M, Vieira de Melo IS, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2021;40(3):759-66.
146. Christensen RAG, High S, Wharton S, Kamran E, Dehlehosseinzadeh M, Fung M, et al. Sequential Diets and Weight loss: Including a Low Carbohydrate High Fat Diet With and Without Time Restricted Feeding. *Nutrition*. 2021.

147. Anton SD, Lee SA, Donahoo WT, McLaren C, Manini T, Leeuwenburgh C, et al. The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients*. 2019;11(7).
148. Stratton MT, Tinsley GM, Alesi MG, Hester GM, Olmos AA, Serafini PR, et al. Four Weeks of Time-Restricted Feeding Combined with Resistance Training Does Not Differentially Influence Measures of Body Composition, Muscle Performance, Resting Energy Expenditure, and Blood Biomarkers. *Nutrients*. 2020;12(4).
149. Schroder JD, Falqueto H, Manica A, Zanini D, de Oliveira T, de Sa CA, et al. Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19(1):3.
150. Currenti W, Buscemi S, Cincione RI, Cernigliaro A, Godos J, Grosso G, et al. Time-Restricted Feeding and Metabolic Outcomes in a Cohort of Italian Adults. *Nutrients*. 2021;13(5).
151. 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.
152. Chow LS, Manoogian ENC, 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 (Silver Spring)*. 2020;28(5):860-9.
153. 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.
154. Browning JD, Baxter J, Satapati S, Burgess SC. The effect of short-term fasting on liver and skeletal muscle lipid, glucose, and energy metabolism in healthy women and men. *Journal of Lipid Research*. 2012;53(3):577-86.
155. Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, Houten SM, Romijn JA. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2012.

156. Hulmán A, Færch K, Vistisen D, Karsai J, Nyári TA, Tabák A, et al. Effect of time of day and fasting duration on measures of glycaemia: analysis from the Whitehall II Study. *Diabetologia*. 2013;56(2):294-7.
157. Pinkhasov B, Selyatinskaya V, Astrakhantseva E, Anufrienko E. Circadian rhythms of carbohydrate metabolism in women with different types of obesity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(3):323-6.
158. Walsh C, Wright A. Diurnal patterns of oral glucose tolerance in diabetics. *Postgraduate Medical Journal*. 1975;51(593):169-72.
159. Wojtczak-Jaroszowa J. Physiological and clinical aspects of circadian variations in glucose tolerance. *Chronobiologia*. 1977;4(4):363-84.
160. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27.
161. Oda H. Chrononutrition. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2015;61(Supplement):S92-S4.
162. Hutchison AT, Regmi P, Manoogian ENC, 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 (Silver Spring)*. 2019;27(5):724-32.
163. 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.
164. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzio 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(1):17-33.
165. Parr EB, Devlin BL, Radford BE, Hawley JA. A delayed morning and earlier evening time-restricted feeding protocol for improving glycemic control and dietary adherence in men with overweight/obesity: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(2):505.

166. Qin L-Q, Li J, Wang Y, Wang J, Xu J-Y, Kaneko T. The effects of nocturnal life on endocrine circadian patterns in healthy adults. *Life Sciences*. 2003;73(19):2467-75.
167. Shi SQ, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Current Biology*. 2013;23(5):372-81.
168. Stucchi P, Gil-Ortega M, Merino B, Guzmán-Ruiz R, Cano V, Valladolid-Acebes I, et al. Circadian feeding drive of metabolic activity in adipose tissue and not hyperphagia triggers overweight in mice: is there a role of the pentose-phosphate pathway? *Endocrinology*. 2012;153(2):690-9.
169. Paschos GK. Circadian clocks, feeding time, and metabolic homeostasis. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6:112.
170. Garaulet M, Gomez-Abellan P, Alburquerque-Bejar JJ, Lee YC, Ordovas JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *International Journal of Obesity (Lond)*. 2013;37(4):604-11.
171. Arusoğlu G, Köksal G. Besin Alımı ve Enerji Dengesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2015;43(1):51-8.
172. Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme Davranışı: Farmakolojik Hedef Moleküller. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2004;13(1):77-87.
173. Racz B, Duskova M, Starka L, Hainer V, Kunesova M. Links between the circadian rhythm, obesity and the microbiome. *Physiological Research*. 2018;67(Suppl 3):S409-S20.
174. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(8):1244-54.
175. 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(2):667-86.

176. McAllister MJ, Pigg BL, Renteria LI, Waldman HS. Time-restricted feeding improves markers of cardiometabolic health in physically active college-age men: a 4-week randomized pre-post pilot study. *Nutrition Research*. 2020;75:32-43.
177. Olamoyegun MA, Ajao FO, Iyedupe MO. Effect of 4-h time restricted feeding on body weight, leptin concentration and lipid profile in healthy non-obese male Wistar rats. *Journal of Obesity and Overweight*. 2021;7(1):105
178. Kim BH, Joo Y, Kim M-S, Choe HK, Tong Q, Kwon O. Effects of Intermittent Fasting on the Circulating Levels and Circadian Rhythms of Hormones. *Endocrinology and Metabolism*. 2021;36(4):745.
179. Bellinger L, Mendel V, Moberg G. Circadian insulin, GH, prolactin, corticosterone and glucose rhythms in fed and fasted rats. *Hormone and Metabolic Research*. 1975;7(02):132-5.
180. Morimoto Y, Arisue K, Yamamura Y. Relationship between circadian rhythm of food intake and that of plasma corticosterone and effect of food restriction on circadian adrenocortical rhythm in the rat. *Neuroendocrinology*. 1977;23(4):212-22.
181. Wilkinson CW, Shinsako J, Dallman MF. Daily rhythms in adrenal responsiveness to adrenocorticotropin are determined primarily by the time of feeding in the rat. *Endocrinology*. 1979;104(2):350-9.
182. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *New England Journal of Medicine*. 1979;300(11):579-84.
183. Merimee TJ, Fineberg E. Starvation-induced alterations of circulating thyroid hormone concentrations in man. *Metabolism*. 1976;25(1):79-83.
184. 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.
185. 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):1-10.

EK 1: Proje Onayı



Sayı : 94603339-604.01.02/ 24456
Konu : Proje Onayı

05/07/2019

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı öğrencisi Emel Aydan Oral tarafından yürütülecek olan KA19/230 nolu "Zayıflama diyeti uygulanan obez bireylerde beslenme zamanının sirkadiyen ritim belirteçleri üzerine etkisi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03/07/2019 tarih ve 19/77 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

e-İmzadır

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Baskent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Baskent Üniversitesi Araştırma Fonu'na desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.



GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI		
PROJE NO	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
KA19/230	19/77	03/07/2019

Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı öğrencisi Emel Aydan Oral tarafından yürütülecek olan KA19/230 nolu "Zayıflama diyeti uygulanan obez bireylerde beslenme zamanının sirkadiyen ritim belirteçleri üzerine etkisi" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

EK 2: Beslenme Takip Formu

..... HAFTA

DİYET TAKİBİNE İLİŞKİN CHECK LİST

Diyete uyumunuzu nasıl buluyorsunuz?

1. İyi
2. Orta (ise neden?.....)
3. Kötü (ise neden?.....)

Sabah:

- 07.00 – 08.00
- 08.00 – 09.00
- 09.00 ve sonrası

Öğle :

- 12.00 – 13.00
- 13.00 – 14.00
- 14.00 ve sonrası

Akşam :

- 18.00- 19.00
- 19.00 – 20.00
- 20.00 ve sonrası

Öğün saatleriniz kaç gibi oldu?

Gece uyanıp yemek yeme isteğiniz oldu mu?

1. Evet
2. Hayır

Bu süreç içerisinde en son saat kaçta bir şeyler tükettiniz?

..... saat

Saat kaçta uyudunuz?

..... saat

Genellikle kaç saat uyudunuz?

..... saat

Bu hafta içerisinde ekstra bir aktivite yaptınız mı?

1. Evet
2. Hayır

24 SAATLİK BESİN TÜKETİM KAYDI

** Gün içerisinde yediğiniz besinlerin mutlaka **SAATİNİ** ve **MİKTARINI** yazarak belirtiniz.

ÖĞÜNLER	BESİNLER/YEMEKLER	BESİNLER VEYA HAZIRLANIRKEN İÇİNE KOYULAN MALZEMELER	MİKTAR	
			ÖLÇÜ	AĞIRLIK (G)
SABAH Saat:				
ARA Saat:				
ÖĞLE Saat:				
ARA Saat:				
AKŞAM Saat:				
ARA Saat:				

Tüketilen su miktarı:..... su bardağı

EK 3: Anket Formu

ZAYIFLAMA DİYETİ UYGULANAN OBEZ BİREYLERDE BESLENME ZAMANININ SİRKADİYEN RİTİM BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hastanesi Beslenme ve Diyet Ünitesi Diyetisyeni Emel Aydan ORAL'ın doktora tez çalışması olarak yürütülmektedir. Anket formundaki soruları doldurmanızı rica ediyoruz. Veriler yalnızca bilimsel amaçlı olarak değerlendirilecek ve etik kurallara özen gösterilecektir. Katılımınız için teşekkür ederiz.

1. Ad – Soyad:
2. Telefon:
3. Cinsiyet:
 1. Erkek
 2. Kadın
4. Yaş:
5. Medeni Durum:
 1. Evli
 2. Bekar
6. Meslek:
 1. Ev Hanımı
 2. Memur
 3. İşçi
 4. Serbest meslek
 5. Emekli
 6. Diğer.....
7. Eğitim Durumu:
 1. Okur-yazar değil
 2. Okuryazar
 3. İlkokul
 4. Ortaokul
 5. Lise
 6. Üniversite ve üzeri

Temel Beslenme Alışkanlıkları

8. Sağlıklı bir şekilde beslendiğinize inanıyor musunuz?
 1. Evet
 2. Hayır
 3. Bazen
 4. Bilgim yok

9. Yemek yeme hızınız nasıldır?

1. Yavaş
2. Orta
3. Hızlı
4. Çok hızlı

10. Günde kaç öğün yemek yersiniz?

Ana Öğün:
Ara öğün:

11. Her gün düzenli olarak kahvaltı yapar mısınız?

1. Evet
2. Hayır

12. Öğün atlar mısınız?

1. Evet
2. Hayır

13. Cevabını evet ise sıklıkla hangi öğün ve öğünleri atlıyorsunuz? (Birden fazla seçeneği seçebilirsiniz.)

1. Sabah
2. Kuşluk
3. Öğle
4. İkinci
5. Akşam
6. Gece

14. Eğer ana öğünü atlıyorsanız nedeni nedir?

1. Zayıflamak için
2. Canım istemediği için
3. Açlık hissetmediğim için
4. Unuttuğum için
5. Zaman yetersizliğinden
6. Üşendiğim için
7. Diğer

15. Akşam yemeğinden sonra bir şey yeme alışkanlığınız var mıdır?

1. Evet
2. Hayır

16. Cevabını evet ise genellikle ne tür şeyler tüketirsiniz?

1. Meyve
2. Kuruyemiş
3. Sandviç
4. Yemek
5. Tatlı türleri

6. Pasta türleri

7. Dondurma

17. Gün içerisinde genellikle en son kaçta bir şey tüketirsiniz?

..... saat

18. Gece uyanıp yemek yeme isteği olabiliyor mu ?

1. Evet

2. Hayır

19. Varsa tükettiğiniz yiyecek nedir?

.....

20. Günde ne kadar su tüketiyorsunuz?

..... bardak VEYA litre

21. Gün içerisinde kahve içer misiniz?

1. Evet

2. Hayır

22. Eğer kahve tüketiyorsanız, günde ne miktarda ve hangi tür tüketiyorsunuz?

Kahve Türleri	Miktar
Türk kahvesi	
Filtre kahve	
Americano	
Latte	

23. Alkol kullanıyor musunuz?

1. Evet

2. Hayır

24. Cevabınız evet ise, ne miktarda, ne sıklıkla ve hangi tür alkolü tüketiyorsunuz?

Alkol çeşitleri	Miktar	Tüketim sıklığı
Bira		
Rakı, votka, cin		
Viski		
Şarap		
Diğer		

25. Vitamin- mineral desteği kullanıyor musunuz?

1. Evet

2. Hayır

26. Eğer kullanıyorsanız hangi desteği alıyorsunuz?

.....

Biyokimyasal Parametreler

Değerler	Başlangıç	4.Hafta	8.Hafta
Açlık kan glukozu			
Total kolesterol			
HDL Kolesterol			
LDL Kolesterol			
Trigliserid			
ALT			
TSH			
Açlık insülini			
HOMA-IR			
Leptin			
Ghrelin			
Adiponektin			
Kortizol			

Antropometrik Ölçümler

Değerler	Başlangıç	4. Hafta	8. Hafta
Vücut ağırlığı			
Boy uzunluğu			
BKI			
Bel çevresi			
Kalça çevresi			
Bel/kalça oranı			
Bel/boy oranı			
Biseps kalınlığı			
Triseps kalınlığı			
Vücut yağ kütlesi			
Vücut kas kütlesi			
Vücut su kütlesi			
Vücut yağ oranı			

EK 4: Biyokimyasal Bulguların Referans Aralığı

Biyokimyasal Bulgular	Referans Aralıkları
Açlık Glukozu	70 – 105 mg/dL
Total Kolesterol	130 – 200 mg/dL
LDL - Kolesterol	< 130 mg/dL
HDL - Kolesterol	45 – 65 mg/dL
Trigliserid	50 – 150 mg/dL
Açlık İnsülin	6 – 27 µU/mL
HOMA - IR	< 2.5
TSH	0.35 – 4.14 µIU/mL
ALT	0 – 55 U/L
Kortizol	3.70 – 19.40 µg/dL

*Kullanılan serum leptin, ghrelin, adiponektin kitlerinde referans aralıkları belirtilmemiştir.