

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA KETOJENİK DİYET İLE ARALIKLI
BESLENMENİN OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra ÖZTÜRK YOZDZHAN

Enstitü Ana Bilim Dalı: Fizyoloji

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Songül DOĞANAY

HAZİRAN-2023

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA KETOJENİK DİYET İLE ARALIKLI
BESLENMENİN OBEZİTE İLE İLİŞKİLİ BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra ÖZTÜRK YOZDZHAN

Enstitü Ana Bilim Dalı: Fizyoloji

“Bu tez/....../201.. tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATİ	İMZA

BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 02/03/2022 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 05/06/2023

Büşra ÖZTÜRK YOZDZHAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında gerek ilgisi ve sabrıyla gerek yol gösterici sevecen tavrıyla, benden bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen sayın tez danışmanım Doç. Dr. Songül DOĞANAY'a sonsuz desteği için çok teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca üzerimde emeği geçen başta Fizyoloji Ana Bilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. Cahit BAĞCI olmak üzere Fizyoloji ana bilim dalının değerli öğretim üyelerine; tez çalışmamın biyokimyasal analizleri aşamalarında yardım ve katkılarını esirgemeyen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU'na; deneyin sonlandırılması ve numunelerin toplanması aşamalarında yardımcı olan Fizyoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Fadime KÖSE'ye ve Fizyoloji Anabilim Dalı doktora öğrencisi Nawar Imad Ahmed AHMED'e teşekkürü borç bilirim.

Bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olduklarını koşulsuz sevgi ve destekleriyle hissettiren kıymetli aileme; hayatıma girdiği günden beri yolumun üzerindeki taşları benden önce temizlemeye çalışan, destek ve motivasyonunu bir an olsun benden esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Akif ÖZCAN'a ve tez hazırlık sürecimde manevi desteklerini her zaman hissettiğim ÖZCAN ailesine çok teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2022-7-24-91.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
RESİMLER.....	xii
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 OBEZİTE	5
2.1.1. Obezite ve Dislipidemi	6
2.1.2. Obezite ve Karaciğerde Oluşabilecek İnflamasyon.....	7
2.1.3. Obezitede Hormonların Rolü.....	8
2.2. ADİPOZ DOKULAR.....	9
2.2.1. Beyaz Adipoz Doku.....	10
2.2.2. Kahverengi ve Bej Adipoz Doku.....	11
2.2.3. Beslenme/Diyetin İnsanlarda Kahverengi Adipoz Doku Üzerindeki Etkileri	12
2.3. GIDA ALIMININ DÜZENLENMESİ- HOMEOSTATİK VE HEDONİK SİSTEMLER	13
2.4 OBEZİTE YÖNETİMİNDE DİYET MÜDAHALELERİ.....	14
2.4.1. Düşük Karbonhidratlı Diyetler: Ketojenik Diyet.....	16
2.4.2. Diyet Zamanlaması Odaklı Yaklaşım: Aralıklı Oruç	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ	21
3.2. HAYVANLARIN TEMİNİ VE BAKIMI	21
3.3. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI ve DENEY PROSEDÜRÜ	22
3.4. UYGULANAN DİYET MÜDAHALESİ	24

3.5. DENEYİN SONLANDIRILMASI KAN VE DOKU ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI, BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER	26
3.5.1. Beden Kitle İndeksi (BKİ) değerlerinin belirlenmesi.....	27
3.5.2. İnsülin direnci (HOMA-IR) değerlerinin belirlenmesi	28
3.5.3. Serum İnsülin, Leptin ve Adiponektin Hormon seviyelerinin belirlenmesi.....	28
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR.....	31
4.1. VÜCUT AĞIRLIĞINA ETKİSİ	31
4.2. BOY UZUNLUĞUNA ETKİSİ	34
4.3. BEDEN KİTLE İNDEKSİ (BKİ) ÜZERİNE ETKİSİ.....	36
4.4. YAĞ DOKUSU AĞIRLIKLARINA ETKİSİ	39
4.5. AÇLIK KAN ŞEKERİ (AKŞ) ÜZERİNE ETKİSİ.....	42
4.6. İNSÜLİN, ADİPONEKTİN, LEPTİN VE HOMA-IR DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ	45
4.7. KAN KETON DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ	49
4.8. SERUM LİPİD DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ	51
4.9. KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİ	54
4.10. DENEY SONU ORGAN AĞIRLIKLARI ÜZERİNE ETKİSİ.....	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	59
KAYNAKLAR	71
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1: Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Araştırma Onay Belgesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR VE SİMGELER

%	: Yüzde
°C	: Santigrat derece
µl	: Mikrolitre
cm	: Santimetre
cm²	: Santimetrekaire
dL	: Desilitre
g	: Gram
kg	: Kilogram
kkal	: Kilokalori
l	: Litre
m	: Metre
m²	: Metrekare
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
n	: Number (sayı)
ng	: Nanogram
pg	: Pikogram
β	: Beta

AcAc	: Asotoasetat
ADA	: Alternatif dönüşümlü açlık
ADP	: Adiponektin
AgRP	: Agouti ilişkili protein
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMP	: Adenozin mono fosfat
ANOVA	: Analysis of varianca (Tek yönlü varyans analizi)
AO	: Aralıklı oruç
Apo AI	: Apoporotein AI
Apo B	: Apoprotein B
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BAP	: Bilimsel araştırma projeleri
BHB	: β -Hidroksibütirat
BKİ	: Beden kitle indeksi
BMI	: Body mass index (Vücut kitle indeksi)

BYD	: Beyaz yağ dokusu
C16:1n-7	: Palmitoleik asit
CCK	: Kolesistokinin
CHO	: Karbonhidrat
coA	: Koenzim A
CRP	: C-reaktif protein
CxCl14	: C-X-C motifi kemokin ligandı-14
diHOME	: Dihidroksi oktadesenoik asit
DNL	: De novo lipogenez
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ELISA	: Enzime bağlı immünosorban yöntemi
FAHFas	: Hidroksi yağ asitlerinin yağ asidi esterleri
FBF	: Fibroblast büyüme faktörü
FFA	: Serbest yağ asitleri
FBG	: Fasting blood glucose (Açlık kan şekeri)
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi
G1	: Grup 1
G2	: Grup 2
G3	: Grup 3
G4	: Grup 4

GABA	: Gama amino bütirik asit
GGT	: Gama-glutamilttransferaz
GLP-1	: Glukagon benzeri peptit – 1
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HDL-C	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-C
HOMA-IR	: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi
HRP	: Horseradish peroksidaz (Bayır turpu peroksidazı)
HSL	: Hepatik duyarlı lipaz
IF	: Intermittent fasting (Aralıklı oruç)
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	: İnterlökin
IL-1Ra	: İnterlökin 1 reseptör antagonisti
IU	: Ünite
KC	: Karaciğer
KD	: Ketojenik diyet
KH	: Karbonhidrat
KYD	: Kahverengi yağ dokusu
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein

LDL-C	: Düşük yoğunluklu lipoprotein-C
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein-K
LPL	: Lipoprotein lipaz
NAYKH	: Non alcoholic fatty liver disease (Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı)
NPY	: Nöropeptit Y
NRG4	: Neurogulin-4
OD	: Optik density (Optik yoğunluk)
Ort	: Ortalama
PYD	: Perivasküler yağ doku
PYY	: Peptit YY
ROS	: Reaktif oksijen türleri
rpm	: Dakikadaki devir sayısı
SD	: Standart diyet
Ss	: Standart sapma
SÜDETAM	: Sakarya üniversitesi deneysel tıp uygulamaları ve araştırmaları merkezi
T2D	: Tip 2 Diyabet
T2-DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TCL	: Total kolesterol
TG	: Trigliserit

TGF-β	: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TMB	: Tetrametil benzidin
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TRL Rm	: Trigliserit açısından zengin lipoprotein kalıntıları
TUKEY HSD	: Tukey's Honestly Significant Difference Test (Tukey Gerçekten Önemli Fark Testi)
UCP-1	: Ayrıştırma proteini – 1
UZYA	: Uzun zincirli yağ asitleri
VA	: Vücut ağırlığı
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
YD	: Yağ dokusu
ZKB	: Zaman kısıtlı beslenme

ŞEKİLLER

Şekil 1: Serbest yağ asitlerinin visseral yağ dokusundan portal dolaşıma salınması.	7
Şekil 2: Sağlıklı koşullar altında kardiyometabolik homeostaz için yağ dokularının rolü. ...	10
Şekil 3: Aralıklı oruç türleri.....	19
Şekil 4: Deney şeması	23
Şekil 5: Deney grupları haftalık vücut ağırlıkları sonuçları.	34
Şekil 6: Deney grupları haftalık boy uzunluğu sonuçları.	36
Şekil 7: Deney grupları haftalık BKİ sonuçları.	39
Şekil 8: Gruplara göre yağ dokusu ağırlıkları..	42
Şekil 9: Gruplara göre açlık kan şekeri değerleri.	45
Şekil 10: Deney grupları adiponektin, leptin hormon sonuçları.....	48
Şekil 11: Deney grupları insülin, HOMA-IR sonuçları.....	48
Şekil 12: Deney grupları kan keton düzeyleri sonuçları.....	51
Şekil 13: Deney grupları serum lipid düzeyleri sonuçları.	54
Şekil 14: Deney grupları karaciğer enzim düzeyleri sonuçları.....	56
Şekil 15: Deney grupları organ ağırlıkları sonucu.....	58

TABLÖLAR

Tablo 1: Çalışmada kullanılan yemlerin kalori değerleri.....	24
Tablo 2: Çalışmada kullanılan özel hazırlanmış sıçan yemlerinin içerikleri	25
Tablo 3: Deney gruplarının haftalık vücut ağırlıkları sonuçları.....	33
Tablo 4: Deney gruplarının boy uzunlukları sonuçları	35
Tablo 5: Deney gruplarının haftalık Beden Kitle İndeksi (BKİ) sonuçları	38
Tablo 6: Deney gruplarının vücut yağ dokusu ağırlık sonuçları	41
Tablo 7: Deney gruplarının haftalık açlık kan şekeri (AKŞ) sonuçları.....	44
Tablo 8: Deney grupları serum insülin, adiponektin, leptin ve HOMA-IR sonuçları.....	47
Tablo 9: Deney grupları kan keton sonuçları	50
Tablo 10: Deney grupları serum lipid sonuçları.....	53
Tablo 11: Deney grupları karaciğer enzim sonuçları	55
Tablo 12: Deney grupları organ ağırlıkları sonuçları	57

RESİMLER

Resim 1: Deney hayvanları bakımı	22
Resim 2: Deney hayvanlarının kafeslerde 2 veya 3 sıçan olacak şekilde gruplanması.....	24
Resim 3: Genel anestezi altındaki sıçanlardan doku örneklerinin alınması	27
Resim 4: Serum örnekleri hormon analizlerinin ELISA yöntemi ile renk değişimi	29



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada aralıklı oruç ve ketojenik diyetin obezite ve metabolik hastalık riskini artırdığı bilinen biyokimyasal parametreler ile ilişkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Yirmi sekiz adet fazla kilolu Wistar Albino erkek sıçan rastgele standart diyet (SD), standart diyet+aralıklı oruç (SD+AO), ketojenik diyet (KD), ketojenik diyet+aralıklı oruç (KD+AO) şeklinde dört gruba ayrılmıştır (n=7). Aralıklı oruç yöntemi olarak alternatif dönüşümlü açlık (ADA) protokolü 30 gün süre ile uygulanmıştır. Sıçanlar standart sıçan yemi ve ketojenik diyetlerle beslenmiş, günlük enerji alımları izokalorik olarak ayarlanmıştır. Deney süresince vücut ağırlıkları, boy uzunlukları, beden kütle indeksleri (BKİ), açlık kan şekerleri (AKŞ) ve keton düzeyleri haftalık olarak kaydedilmiştir. Alınan serum örneklerinde adiponektin, leptin, insülin, açlık glikozu, lipid profili (HDL, LDL, TG, TCL) ve karaciğer enzim (AST, ALT) seviyeleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Deney sonunda kilo alımının en düşük SD+AO grubunda olduğu ve KD+AO grubunun onu takip ettiği gözlemlenmiştir ($p<0,05$). ADA uygulanan grupların BKİ değerleri diğer gruplardan düşük, kahverengi yağ dokuları ise yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). KD+AO grubunun AKŞ değerleri deney süresince diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Serum insülin ve HOMA-IR ve leptin değerlerinin SD grubunda yüksek ($p<0,05$), adiponektin seviyelerinde ise anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$). SD+AO, KD ve KD+AO gruplarının kan keton düzeyleri deney boyunca anlamlı artış göstermiştir ($p<0,05$). SD+AO ve KD+AO gruplarının HDL ve LDL seviyeleri SD grubuna kıyasla düşük bulunmuştur ($p<0,05$). KD uygulanan grupların TG ve TCL değerleri ve testis ağırlığı KD+AO grubunun ALT ve AST değerlerinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,05$).

SONUÇ: Çalışma sonuçlarımız, aralıklı orucun tek başına veya ketojenik diyetle uygulanmasının obezite ve metabolik hastalık ilişkili biyokimyasal parametrelerde ve hormonlarda iyileşme sağladığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aralıklı oruç ve ketojenik diyet, leptin, insülin, obezite, adiponektin

SUMMARY

INTRODUCTION AND AIM: In this study, it was aimed to evaluate the relationship of intermittent fasting and ketogenic diet with biochemical parameters known to increase the risk of obesity and metabolic diseases.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-eight overweight Wistar Albino male rats were randomly divided into four groups: standard diet (SD), standard diet+intermittent fasting (SD+IF), ketogenic diet (KD), ketogenic diet+intermittent fasting (KD+IF) (n=7). An alternative day (ADA) fasting protocol was applied for 30 days as an intermittent fasting method. Rats were fed standard rat chow and ketogenic diets, and daily energy intake was adjusted iso calorically. During the experiment, body weights, heights, body mass indexes (BMI), fasting blood glucose (FBG), and ketone levels were recorded weekly. The serum samples were taken at the end of the experiment and were measured levels of adiponectin, leptin, insulin, fasting glucose, lipid profile (HDL, LDL, TG, TCL), and liver enzyme (AST, ALT)

RESULTS: At the end of the experiment, it was observed that the lowest weight gain was in the SD+IF group, followed by the KD+IF group ($p<0.05$). The BMI values of the ADA-applied groups were lower than the other groups, and the brown adipose tissues were higher ($p<0.05$). FG values of the KD+IF group were found to be lower than the other groups during the experiment ($p<0.05$). Serum insulin and HOMA-IR, and leptin levels were high in the SD group ($p<0.05$), while adiponectin levels were not significant ($p>0.05$). Blood ketone levels of SD+IF, KD, and KD+IF groups increased significantly throughout the experiment ($p<0.05$). HDL and LDL levels of SD+IF and KD+IF groups were lower than SD group ($p<0.05$). The TG and TCL values and testicular weight of the KD-treated groups were higher in the KD+IF group than in the ALT and AST values of the other groups ($p<0.05$).

CONCLUSION: Our study results determined that intermittent fasting alone or with a ketogenic diet improves obesity and metabolic disease-related biochemical parameters and hormones.

Keywords: Adiponectin, intermittent fasting and ketogenic diet, leptin, insulin, obesity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite sağlığı bozacak kadar aşırı ve anormal yağ dokusu birikimidir. Son 50 yıl içerisinde giderek kötüleşen bir halk sağlığı salgınıdır. Obezite karmaşık bir hastalıktır ve multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir (Panuganti et al. 2022). 2021 yılında güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 1975 yılı ile 2016 yılları arasında obezite prevalansı üç kat artmıştır. 2016 yılında 18 yaş ve üzerinde olan 1,9 milyardan fazla yetişkin bireyin şişman sınıfında olduğu; 650 milyon yetişkin nüfusun %13'ünün ise obez olduğu bildirilmiştir (WHO 2021). Türkiye'de ise son 40 yıl içerisinde obez birey sayısı giderek artış göstermektedir. 15 yaş ve üzerindeki obez bireylerin oranı 2016 yılında %19,6 iken, 2019 yılında %21,1 olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyete göre incelendiğinde ise; 2019 yılında kadınların %24,8'inin obez ve %30,4'ünün fazla kilolu, erkeklerin ise %17,3'ünün obez ve %39,7'sinin fazla kilolu olduğu görülmüştür (TÜİK 2019). 2016 yılında ölüm ve sakatlığa sebep olan risk faktörleri araştırılmış ve Türkiye'de en fazla ölüm ve sakatlığa sebep olan risk faktörünün yüksek Beden Kütle İndeksi (BKİ) olduğu bildirilmiştir (Murray et al. 2020). Obez hastalar, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci ve tip-2 diyabet (T2D), sindirim sistemi bozuklukları, böbrek hastalığı, nörolojik hastalıklar (alzheimer, demans), obstrüktif uyku apnesi, astım, doğurganlığın azalması, osteoartiküler sistem bozuklukları, belirli kanser türleri gibi bir dizi komorbidite gelişimi açısından büyük risk altındadırlar (Andersen 2013, Kinlen et al. 2018). Obezite ve obezite kaynaklı oluşan bu patolojik durumlar; sağlık maliyetlerinde, nüfusun üretkenlik kaybında ve bunlara bağlı olarak ekonomik büyüme üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sebep olur (Tremmel et al. 2017). Kişisel olarak %5 ila %10 kilo kaybı, bir bireyin ve bir bütün olarak ülkenin sağlığını, yaşam kalitesini ve ekonomik yükünü önemli ölçüde iyileştirebilir (Panuganti et al. 2022).

Yapılan çalışmalarda, yağ dokusu tarafından 50'den fazla hormon ve adipokinler olarak adlandırılan sinyal moleküllerinin salgılanabildiği gösterilmiştir. Bu adipokinler, bağışıklık ve glikoz metabolizmasında hayati bir rol oynar. (Scheja and Heeren 2019).

Obez insanların sayısının giderek artmasıyla beraber, vücut kütlesini azaltmaya ve alınan enerji ile yakılan enerji arasındaki farkı açmaya yönelik farklı ve etkili diyetetik çözüm arayışları başlamıştır. Aralıklı Oruç (AO) diyeti son zamanlarda popüler bir diyet yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (Johnstone 2015). Kişi oruç tutarken kanda temel enerji substratı olan glikoz konsantrasyonu azalır. Karaciğerdeki glikojen rezervleri tüketilir ve glikoneogenez aktifleşir. Ayrıca kanda insülin ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) miktarı düşer, glukagon miktarı yükselir. Triasilgliserol ve diaçilgliserolün lipoliz aşamasında yağ asitleri kana salınır (Mattson et al. 2018). Daha sonra bu yağ asitleri karaciğere taşınarak ve burada β -oksidasyon aşamasında asetoasetata (AcAc) ve β -hidroksibutirata (BHB) dönüştürülerek tekrar dolaşıma geçer ve beyin de dahil tüm vücut hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır (Camandola and Mattson 2017). Yapılan çalışmalarda bir süre uygulanan AO diyeti sonucunda vücut kompozisyonunda olumlu değişimler yaşanabileceği; glikoz, insülin ve HbA1c düzeylerinde; lipid profillerinde dolayısıyla kardiyovasküler belirteçlerde olumlu değişimler görülebileceği ve bunların sonucunda inflamatuvar faktörlerde azalmalar olabileceği düşünülmektedir (Malinowski et al. 2019, Lu et al. 2011, Carter et al. 2016, Castello et al. 2010). Yetişkin bireyler üzerinde yapılan aralıklı oruç uygulamalarının beyin de dahil olmak üzere dokulardaki oksidatif stres, inflamasyonu ve metabolik risk belirteçlerini azalttığı gözlenmiştir (Johnson et al. 2007, Arumugam et al. 2010, Harvie et al. 2011).

Hızlı kilo kaybı için başvuru bir diğer diyet rejimi ise %55-60 yağ, %30-35 protein ve %5-10 karbonhidrat içeren çok düşük karbonhidratlı ve yüksek yağlı ketojenik diyettir. Gün içerisinde alınan toplam karbonhidrat miktarı 50 g'ın altına düşerse, insülin salınımı önemli düzeyde azalır ve vücudumuzda katabolik bir durum yaşanır. Glikojen depoları tükenir glikoneogenez ve ketogenez başlar (Jagadish et al. 2019, Mohorko et al. 2019). Ketojenik diyet ile beslenme sonrasında insülin üretiminde azalma, glukagon üretiminde artma, kandaki keton cisimciklerinde yükselme ve kilo

kaybı gerçekleşir. (Shi et al. 2019, Berg and Scherer 2005, Wieser et al. 2013, Kelley et al. 2019, Insuela and Carvalho 2017). Düşük karbonhidratlı diyetler kilo kaybının yanında kan basıncının düşürülmesinde, kan şekeri regülasyonunda, trigliserit ve Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) kolesterolün düzeyini iyileştirmede etkilidir. Fakat uzun süre uygulandığında Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi artabilir. Ayrıca ketojenik diyetin epilepsi, travmatik beyin hasarı, akne, kanserler ve çeşitli nörolojik bozukluklarda olumlu sonuçlar verdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Włodarek 2019, Guzel et al. 2019, Armeno et al. 2018).

Adipoz doku artık çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları düzenleyen çok sayıda endokrin faktör salgılayabilen önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Adipoz dokudan Leptin, Adiponektin gibi hormonlar ve bazı biyomoleküller salgılanır. Adipoz dokudan sentezlenen bir hormon olan Leptinin 1994’de ob geninin bir ürünü olarak keşfedilmesinden sonra obezite alanındaki araştırmalar yeni bir boyut kazanmıştır. Serum leptin düzeyleri ile yağ doku kitlesi arasında güçlü bir korelasyon olduğu bilinmektedir (Rosenbaum and Leibel 2014, Trayhurn and Bing 2006). Enerji alımının artması ve diyetteki karbonhidrat miktarının yüksek olması halinde leptin seviyesi artmaktadır. Bunun aksine karbonhidrat alımını azaltan veya diyet yapan hastalarda leptin seviyesi düşmektedir (Wolf et al. 2002). Adiponektin beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan bir adipokin hormonudur (Xie et al. 2008). Adiponektin, iskelet kasında yağ asidi oksidasyonunu uyarır ve karaciğerde glikoz üretimini engeller, bu da tüm vücut enerji homeostazında bir iyileşme ile sonuçlanır. Adiponektinin anti-inflamatuar ve anti-apoptotik özellikleri, vaskülatür, kalp, akciğer ve kolonun korunmasına neden olur (Fang and Judd 2011). İnsülin duyarlılığı, inflamasyonlar, enerji homeostazı ve açlık kontrolünde önemli bir rolü vardır (Lee and Shao 2014, Nigro et al. 2014). Araştırmalar sonucunda çeşitli aralıklı oruç yöntemlerinin serum leptin düzeyini azalttığı (Varady et al. 2013, Bhutani et al. 2010, Catenacci et al. 2016, Carter et al. 2016) ve adiponektin düzeyini artırdığı (Varady et al. 2013) tespit edilmiştir.

Kapsamlı bir literatür taraması yapıldığında aralıklı oruç ve ketojenik diyetin sıklıkla uygulanan diyet yöntemleri olsa da uzun vadede fizyolojik etkilerinin netlik kazanmadığı, kilo kaybı, vücut ağırlığının korunması, metabolik belirteçler üzerindeki

etkisine dair çelişkili sonuçlar olduğu görülmüştür (Astrup et al. 2004, Freedman et al. 2001). Diyet uygulamalarının net etkisini görebilmemiz için diyetle tam uyum gereklidir. Bu yüzden insanlar üzerinde uygulama yapmak güvenilirlik açısından zor olmaktadır (Kennedy et al. 2007). Diyetle tam uyum sağlandığından emin olunabileceği deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aralıklı oruç ve ketojenik diyet tek başına uygulansa da her iki diyet yönteminin beraber uygulandığı deneysel çalışmalara rastlanmamaktadır. Bu nedenle bu tez çalışmasında sıçanlarda aralıklı oruç ve ketojenik diyet ile beslenmenin hem tekil hem de birlikte uygulanmasının obezite ile ilişkili fizyolojik ve biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri değerlendirilerek elde edilen sonuçlar ile obezite ve beraberinde getirdiği metabolik hastalıklar için alternatif diyet yöntemlerinin varlığına ışık tutmak, yetersiz kalan bilimsel kaynaklara katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi “sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi” olarak tanımlamıştır (WHO 2021). Obezite vücudun hemen hemen tüm fizyolojik fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte ve önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Bununla beraber obezitenin sadece hastalıklar için bir risk faktörü oluşturduğu görüşünün aksine, Dünya Obezite Federasyonu obezitenin kendisinin tekrarlayan, kronik ve ilerleyen bir hastalık olduğunu ilan etmiştir (Bray et al. 2017).

Obezite varlığını saptamak için basit bir yöntem olarak; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanan Beden Kitle İndeksi (BKİ) belirteci kullanılır. Bu belirtece göre Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fazla kilo ve obeziteyi şu şekilde sınıflandırır (WHO 2021):

- Fazla kiloluluk: $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$
- Obezite: $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Bu görece basit tanıma rağmen obezite, kronik pozitif enerji dengesinden; yani diyetle alınan enerjinin, harcanan enerjiden daha fazla olmasından kaynaklanan çok faktörlü bir hastalıktır. Fazlaca alınan enerji, yağ dokusu depolarında biriken trigliserite dönüştürülür. Bu şekilde vücut yağı artar ve kilo artışı görülür (Swinburn et al. 2011). Ayrıca yapılan genetik çalışmalar obezitenin yüksek oranda kalıtsal olduğunu, adipozite ve kilo alımı ile tanımlanan çok sayıda gen olduğunu göstermiştir. Azalmış fiziksel aktivite, yüksek şekerli yiyeceklerin erişilebilirliği ve tüketimi, uykusuzluk, endokrin bozukluklar, ilaçlar ve azalmış enerji metabolizması da obezitenin diğer nedenleri arasında sayılabilir (Panuganti et al. 2022).

Obezite; diyabet, kardiyovasküler hastalık, birkaç kanser türü, bir dizi kas-iskelet sistemi bozukluğu ve zihinsel sorunlar gibi çoklu hastalık durumlarının gelişme riskini yükseltir. Tüm bunların iş verimliliği, yaşam kalitesi ve sağlık maliyetleri üzerinde olumsuz etkileri vardır (Singh et al. 2013, Czernichow et al. 2011, Lauby-Secretan et al. 2016, Anandacoomarasamy et al. 2008, Anstey et al. 2011).

2.1.1. Obezite ve Dislipidemi

Obezite, özellikle fazla yağ dokusu üst göğüs veya karın içinde yer aldığı insülin direncine, lipid metabolizmasındaki değişikliklere ve metabolik sendroma neden olabilen bir hastalıktır (Bays et al. 2013, Kyrou et al. 2018). Obezite aynı zamanda kardiyovasküler hastalık oluşumu için de bir risk faktörüdür ancak bu etkinin sebebi genellikle obezite sonucu gelişen dislipidemi, diyabet, hipertansiyon, inflamasyon ve prokoagülandır (Bays et al. 2013, Zalesin et al. 2008). Yüksek Beden Kitle İndeksi (BKİ) sonucu gerçekleşen ölümler, çoğunlukla kardiyovasküler hastalığa bağlıdır (Afshin et al. 2017).

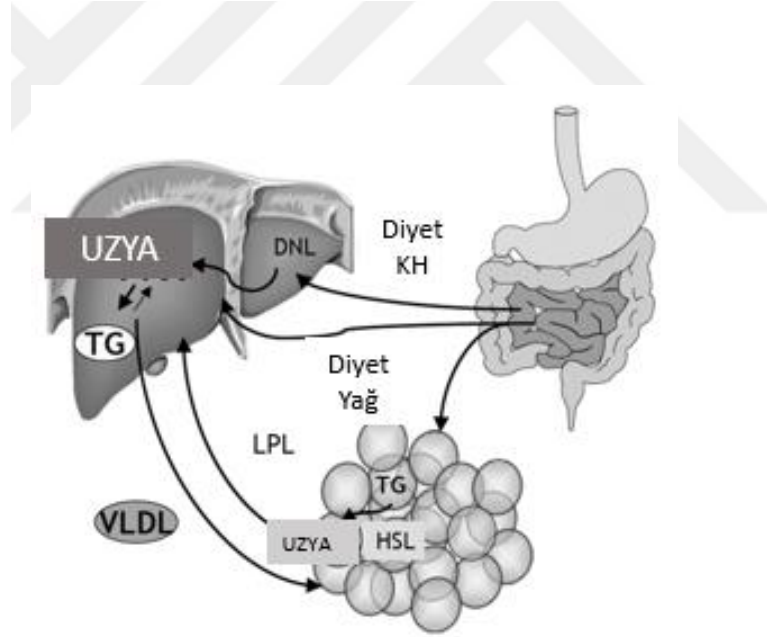
Obez hastalarda çoğunlukla Yüksek trigliserit, yüksek Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL), yüksek Apoprotein B (Apo B) ve aralık dışı Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) gibi lipid anormallikleri görülür. Bu hastalarda Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-C (HDL-C) ve Apoprotein AI (Apo AI) düzeyleri tipik olarak düşüktür. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-C (LDL-C) düzeyi genellikle normal aralıktadır fakat çoğunlukla küçük Düşük Yoğunluklu Lipoproteinde (LDL) bir artış gözlenir ve bu durum LDL parçacıklarının sayısında artışa sebep olur (Bays et al. 2013, Grundy 2004, Franssen et al. 2011, Xiao et al. 2016). Küçük LDL parçacıklarının birçok sebepten dolayı büyük LDL parçacıklarından daha pro-aterojenik olduğu düşünülmektedir (Berneis and Krauss 2002).

BKİ'deki artış ne kadar fazla olursa; lipid düzeylerindeki anormallikler de o kadar fazla olmaktadır. Fazla kilolu hastaların %50-60'ı dislipidemik iken obez olan hastaların yaklaşık %60-70'i dislipidemiktir (Bays et al. 2013). Özellikle çocuklarda ve genç yetişkinlerde, obezite yüksek trigliserit prevalansını artırırken, HDL-C seviyelerinin düşmesine sebep olur (Skinner et al. 2015). Obez hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin artmasının sebebi kısmen bu dislipidemiden kaynaklanır.

Obezitenin lipid metabolizması üzerindeki etkilerinin yağ dokusunun bulunduğu konuma bağlı olduğu vurgulanmaktadır. Artan visseral yağ dokusu ve üst gövde subkutan yağ dokusu daha yüksek trigliserit ve daha düşük HDL-C düzeyleri ile ilişkilidir. Buna karşılık, bacaklarda artan deri altı yağ dokusu, düşük trigliserit seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Cameron et al. 2013).

2.1.2. Obezite ve Karaciğerde Oluşabilecek İnflamasyon

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) patogeneğinde adipoz dokunun; yani artan visseral yağ oranına bağlı olarak gelişen merkezi veya üst vücut obezite fenotipinin etkisi öncüdür. Karaciğerde oluşan yağ birikimi, büyük miktarda adipoz dokulardan dolaşıma serbest olarak salınan yağ asitlerine bağlıdır. Visseral adipoz doku, subkutan adipoz dokuya kıyasla daha fazla lipolitik potansiyele sahiptir. Hepatik hasar mekanizmalarından biri serbest yağ asitlerinin yağ depolarından doğrudan portal dolaşıma salınmasıdır (Şekil 1) (Marchesini et al. 2008).



Şekil 1: Serbest yağ asitlerinin visseral yağ dokusundan portal dolaşıma salınması.

DNL: De novo lipogenez, HSL: Hepatik duyarlı lipaz, KH: Karbonhidrat, LPL: Lipoprotein lipaz, TG: Trigliseritler, UZYA: Uzun zincirli yağ sitleri, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (Marchesini et al. 2008)

Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğerde yağ birikmesi (hepatik steatoz) ile başlar ve yüksek alkol tüketiminin yokluğunda bir hastalık aktivitesi spektrumu kapsar. Hepatik steatoz önce enflamasyona, bunu takiben karaciğer hücre hasarına, fibrozis ve skar oluşumuna sebep olabilir ve siroz gibi son dönem karaciğer hastalığı ile sonuçlanabilir (Moran et al. 1983, Weiß et al. 2014, Bravo et al. 2001). Ayıyeten, siroz olmasa bile hepatoselüler karsinomlar oluşabilir (Rashid and Roberts 2000, Kinugasa et al. 1984). Bu hastalığın geri döndürülemez bir evreye ilerlemesine mâni olmak için karaciğer hasarını hem erken yaşta hem de erken bir aşamada tespit etmek önemlidir (Guzman et al. 2008, Milić et al. 2014).

Karaciğer hasarının belirteçleri olarak günlük klinik uygulamalarda bilirubin ve karaciğer enzimlerinin plazma konsantrasyonları rutin olarak kullanılır. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama-glutamilttransferaz (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH), alkalın fosfataz (ALP) ve bilirubin en sık ölçülen biyokimyasal belirteçler arasındadır. ALT enziminin plazma konsantrasyonları dünya çapında aşırı kilo veya obeziteye sahip bireylerde alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığını tespit etmek için yaygın olarak kullanılır (Weiß et al. 2014, Vos et al. 2017, Koot and Nobili 2017). Bununla beraber, ek biyokimyasal belirteçlerin ve eşik değerlerin incelenip incelenmediğı göz önüne alınarak dünya çapında spesifik tarama metodolojileri değışkenlik gösterir (Weiß et al. 2014, Vos et al. 2017, Koot and Nobili 2017, Manco 2011).

Özetle alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı fazla kiloluluk veya obezite sonucu gelişebilen, başta ALT ve AST olmak üzere bozulmuş karaciğer enzimleri, işlevsiz yağ hücreleri ve adipoz doku insülin direnci ile karakterize, sonucunda hiperglisemi ve dislipidemi oluşabilen bir enflamasyon durumudur (Puri et al. 2007, Dongiovanni et al. 2018).

2.1.3. Obezitede Hormonların Rolü

Yağ dokusu, metabolizmada birçok rolü olan karmaşık bir salgı organı olarak tanımlanır. Enerji harcamasını, insülin duyarlılığını, iştahı, kemik metabolizmasını, üreme ve endokrin fonksiyonlarını, enflamasyonu ve bağışıklığı modüle edebilir ve bir triağılglicerol rezervuarı görevi üstlenebilir (Ashraf et al. 2018).

Birkaç çalışma, yağ dokusunun toplamda elliden fazla hormon ve adipokin olarak adlandırılan sinyal moleküllerini salgılayabildiğini göstermektedir. Bu adipokinler, bağışıklık ve glikoz metabolizmasında oldukça önemli bir role sahiptir (Scheja and Heeren 2019). Zayıf bir kişinin yağ dokusundan; dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-beta), interlökinler (IL-10, IL-4, IL-13, IL-1) reseptör antagonisti (IL-1Ra), adiponektin ve apelin gibi anti-inflamatuar adipokinler salgılanır. Obez bir kişinin adipoz dokusundan ise tümör nekroz faktörleri (TNF'ler), IL-6, resistin, visfatin, leptin, anjiyotensin II ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 gibi proinflamatuar sitokinler salgılanır (Ouchi et al. 2011).

Leptin iştah ve enerji dengesinin düzenlenmesinde rol oynayan bir hormon olarak tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuar sitokinler ile beraber yağ dokusu hücreleri tarafından salgılanır (Teixeira et al. 2021). Leptin, gıda alımını ve dolayısıyla vücut ağırlığını azaltmaya katkıda bulunan bir adiposit hormonudur. Obezite durumunda hücreler leptin direnci geliştirebilir. Adipoz dokudan adipokinler ve serbest yağ asitleri salgılanır ve sistemik enflamasyon oluşturabilir, bu durum daha sonra insülin direnci ve trigliserit seviyelerinde artışla beraber obezite gelişimine katkıda bulunur (Panuganti et al. 2022).

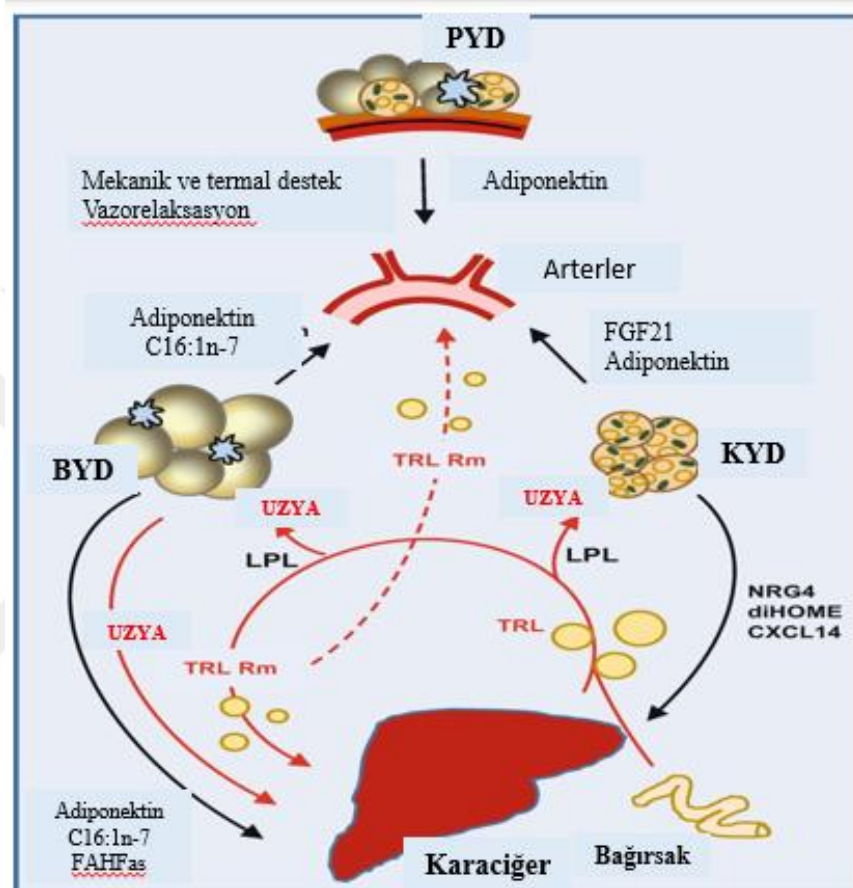
Leptin, yağ dokusunda depolanan yağ miktarı ile orantılı olarak salgılanır. Adiponektin ise yağ dokusu tarafından salgılanan bir diğer hormondur ve yağ dokusunda depolanan yağ miktarı ile ters orantılı salgılanır (Wang and Cheng 2018).

Leptin de adiponektin de kardiyovasküler risk profili ile ilişkilidir. Leptin ve adiponektin oranı yağ dokusu bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Adipoz doku tarafından salgılanan diğer bir hormon olan resistin, insülin antagonisti olarak adlandırılır ve proinflamatuar bir adipokindir (Cobbald 2018).

2.2. ADİPOZ DOKULAR

Adipositler memelilerde anatomik olarak farklı yağ dokularında bulunur ve trigliserit depolar (Cinti 2001). Adipositler, her ikisi de enerji metabolizmasında önemli rol oynayan iki ana alt tipte sınıflandırılmıştır: Beyaz Yağ Dokusu (BYD) ve Kahverengi Yağ Dokusu (KYD).

Beyaz, kahverengi ve bej adipositler vücuttaki tüm enerji metabolizmasını, lipoprotein düzeylerini ve salgıladıkları düzenleyici moleküllerle diğer organlardaki doku homeostazını etkiler (Scheja and Heeren 2016, Scheja and Heeren 2019). Bu durum Şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 2: Sağlıklı koşullar altında kardiyometabolik homeostaz için yağ dokularının rolü. BYD: Beyaz yağ doku, C16:1n-7: Palmitoleik asit, CXCL14: C-X-C motifi kemokin ligandı-14, diHOME: Dihidroksi oktadesenoik asit, FAHFas: Hidroksi yağ asitlerinin yağ asidi esterleri, FGF21: Fibroblast büyüme faktörü, KYD: Kahverengi yağ doku, LPL: Lipoprotein lipaz, NRG4: Neurogulin-4, PYD: Perivasküler yağ doku, TRL Rm: Trigliserit açısından zengin lipoprotein kalıntıları, UZYA: Uzun zincirli yağ asidi (Scheja and Heeren 2022).

2.2.1. Beyaz Adipoz Doku

Vücudumuzdaki trigliseritlerin büyük bir bölümü deri altı ve karın içi beyaz adipoz doku depolarındadır. Depolanan yağ asitleri, hücre içinde gerçekleşen trigliserit lipolizi ile beyaz adipositlerden salınır (Young and Zechner 2013). Beyaz adipositler,

yağ asidi metabolizmasındaki rollerinin yanı sıra, adipoz peptit hormonları olan adipokinler ve diğer salgılanan düzenleyici moleküllerin önemli bir kaynağıdır. Özellikle, leptin ve adiponektin ve benzer birkaçı gerçek bir endokrin hormon olarak hareket eder ve adipoz dokuda özel olarak eksprese edilir. Başka bir şekilde ifade etmek gerekirse, çoğu adipokin, adiposit dışındaki hücreler tarafından eksprese edilir ve ağırlıklı olarak parakrin tarzda hareket eder (Scheja and Heeren 2019).

Uzun süre yüksek kalorili beslenip enerji alımı enerji harcamasını aştığında, beyaz adipoz doku depoları adiposit sayısını ve adiposit boyutunu artırarak genişler. Görülen bu genişleme sonucunda ortaya çıkan aşırı kilo veya obezite zararlıdır (Kloting et al. 2010). Gerçekleşen bu sağlıklı obezite durumunda, beyaz adipoz dokuda kronik düşük dereceli iltihaplanma oluşur (Crewe et al. 2017). Adipositler insüline direnç gösterecek hale gelir ve yağ asitleri artık verimli bir şekilde depolanamaz. Bu yüzden, diğer organlardaki çeşitli lipid türlerinin bir parçası olacak şekilde ektopik olarak depolanır ve bu durum obezite ile ilişkili olarak gelişen sistemik insülin direncine katkıda bulunan bir sürecin gelişmesine neden olur (Petersen and Shulman 2018). Obezite durumunda sınırlı gerçekleşen beyaz adiposit dokudaki lipid depolanmasının bir diğer önemli sonucu da karaciğer yağlanmasıdır. Bu durum birçok etkilerinin yanında çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) salgılanmasını artırır ve bu şekilde diyabetik dislipidemiye sebep olur (Scheja and Heeren 2016).

2.2.2. Kahverengi ve Bej Adipoz Doku

Farklı kahverengi adipoz doku depolarında bulunan kahverengi adipositler, solunum zincirinin bağlantısını kesen mitokondriyal proton taşıyıcı, ayrıştırma proteini-1'e (UCP1) bağlı bir süreç olan titremeyen termojenez ile vücut sıcaklığını korumak için ATP sentezinden ısı üretir (Zhang et al. 2018, Cannon and Nedergaard 2004). Titremeyen termojenez, artan β -adrenerjik sinyalleme ve diğer katabolik uyarılar aracılığıyla lipolizin aktivasyonu ile tetiklenir. Lipid damlacıklarından salgılanan yağ asitleri, allosterik olarak ayrıştırma proteini-1'i (UCP1) aktive eder ve mitokondriyal yakıt olarak görev görür (Bordicchia et al. 2012).

Yanık travması veya soğuğa maruz kalma yoluyla uzun süreli termojenik uyarı gibi devamlı katabolik uyarılar sırasında mitokondri bakımından zengin bej adipositler, beyaz adipoz dokuda beyaz adipoz doku esmerleşmesi adı verilen bir fenomende

görünür (Sidossis et al. 2015, Bartelt and Heeren 2014). Bej adipositler gelişimsel farklılıklar gösterse de gen ekspresyonu, morfolojisi ve işlevi açısından kahverengi adipositlere çok benzerler. Hem bej adipositler hem de kahverengi adipositler yüksek bir metabolik kapasiteye sahiptir. Etkin olduklarında büyük miktarlarda trigliseritleri ve diğer enerji kaynaklarını yakabilirler (Bartelt et al. 2011).

2.2.3. Beslenme/Diyetin İnsanlarda Kahverengi Adipoz Doku Üzerindeki Etkileri

Kahverengi adipoz doku, insanlarda boyun altı, köprücük kemiği, karın ve omurga boyunca yer alır (Lichtenbelt et al. 2009). Sempatik sinir sisteminden norepinefrin salınmasıyla kahverengi adipositlerin yüzeyindeki adrenerjik reseptörler tetiklenir ve aktive olur. Daha sonra ayrışma proteini-1 (UCP1), ısı üretmek amacıyla adenosin trifosfat (ATP) yerine bir proton gradyanı tarafından oluşturulan potansiyel enerjiyi kullanır (Mattson 2010). Bu fenomen, soğuğa maruz kalma sırasında ısı üretimi sağlayan titremeyen termojenez sırasında veya diyetle ilgili termojenezde küçük bir ilave olarak meydana gelir (Lichtenbelt et al. 2009, Mattson 2010, van Marken Lichtenbelt and Schrauwen 2011, Cannon and Nedergaard 2004). Diyetle ilgili termojenez, besinlerin metabolize edilmesi sebebiyle enerji maliyetinin büyük bir bölümünü oluşturan gıda alımına verilen metabolik cevap olarak tanımlanabilir (Westterterp 2004).

Kahverengi adipoz doku aktivitesinin hayvanlarda kilo alımını azalttığı, insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını geliştirdiği, tip 2 diyabet gelişme riskini engellediği, serumdaki serbest yağ asidi seviyelerini düşürdüğü, yüksek trigliserit seviyelerini düşürdüğü, kolesterol yüksekliğini dengelediği ve bahsi geçen tüm hastalıklar için koruma sağlayarak memeli metabolizması için faydalı ve iyileştirici olduğu düşünülmektedir (Kopecky et al. 1995, Kopecky et al. 1996, Cederberg et al. 2001, Tsukiyama-Kohara et al. 2001, Seale et al. 2009, Bartelt et al. 2011, Berbée et al. 2015, Fischer et al. 2020, Stanford et al. 2012). Çoğunlukla insanlarda kahverengi adipoz doku aktivitesi zayıf ve sağlıklı erkeklere kıyasla, aşırı kilolu ve obez erkeklerde daha düşüktür (van Marken Lichtenbelt and Schrauwen 2011). Ayrıca kahverengi adipoz doku aktivitesi yaşlılara kıyasla gençlerde ve kadınlara kıyasla erkeklerde daha aktiftir (Cypess et al. 2009). Yaş, Beden Kitle İndeksi (BKİ) ve yağ kütlesi kahverengi adipoz

doku aktivitesi ile ters orantılıdır (van Marken Lichtenbelt and Schrauwen 2011, Cypess et al. 2009, Dinas et al. 2015).

Kahverengi adipoz doku aktivitesinin memeli sağlığı üzerindeki faydalı etkileri göz önüne alındığında, metabolik sağlığı iyileştirme potansiyeli ve diyetin kahverengi adipoz doku aktivitesinin uzun süreli düzenlenmesindeki olası rolü ilgi çekmektedir (Rothwell et al. 1982). Örnek olarak, karbonhidrat oranı yüksek; protein oranı düşük bir diyetle beslenen farelerde, kahverengi adipoz doku aktivitesi sayesinde dinlenme enerji harcamasını yükseltmiştir (Rothwell et al. 1982, Rothwell et al. 1983). Aynı zamanda, yüksek yağlı diyetle beslenen kemirgenlerin soğuğa karşı toleransı ve sağ kalımı artmıştır (LeBlanc 1957, Yoshimura et al. 1972, Kuroshima et al. 1977).

2.3. GIDA ALIMININ DÜZENLENMESİ- HOMEOSTATİK VE HEDONİK SİSTEMLER

Vücudumuz fizyolojik, metabolik, duyuşal, sindirim sonrası, emilim sonrası ve psikososyal sinyaller de dahil olmak üzere birçok ipucu ile donatılmıştır. Açlık, tokluk ve tokluk hislerinin modülasyonunu sağlayan karmaşık bir düzenleyici sisteme sahiptir. Gıda alımı sonrasında vücutta bir dizi işlem gerçekleşir (Hopkins et al. 2016, Bilman et al. 2017).

Bu sistem, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, adipoz doku ve diğer endokrin dokular arasında; vücut sıcaklığı ve kan basıncı gibi diğer fizyolojik parametrelere benzer biçimde enerji ve vücut ağırlığı homeostazını devam ettirmek amacıyla metabolik tepkileri oluşturan birçok nöroendokrin kaskada sahiptir (Hopkins et al. 2016). Rejim yapmak gibi kısıtlanmış enerji alımı durumunda, bu homeostatik devre iştahı ve yeme isteğini artıran; metabolik hızı, mitokondriyal verimliliği ve enerji harcamasını azaltan ve daha fazla enerji alımı için teşvik eden bir devredir. Bu yüzden diyetle bağlılık sürecinde sorunların çıkmasına neden olarak sonucunda kiloya yol açan ve kalıcı kilo kaybını engelleyen mekanizmaları yeniden ortaya çıkarır (Moehlecke et al. 2016, Sumithran et al. 2011). Bağırsak hormonları, nörotransmitterler, nörepeptidler, adipozite sinyalleri ve endokrin belirteçleri içeren bu sürecin moleküler araçları araştırmacılar tarafından araştırılmış ve çok çeşitli bilgiler ortaya çıkmıştır. Bununla beraber, bu moleküllerin hepsinin arka planındaki kesin roller ve

mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış ve henüz bulunamamıştır (Jain and Singh 2018).

Leptin, kolesistokinin (CCK), peptit YY (PYY), glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) en çok incelenen anoreksijenik araçlardır (Jain and Singh 2018). Leptin, gıda alımında, enerji dengesinde ve dolayısıyla vücut ağırlığının uzun vadeli düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir ve ilgi görmektedir. Leptin adipoz dokudan kütlesiyle orantılı bir şekilde salınır ve anoreksijenik sinyallerin ekspresyonunu uyarıp, oreksijenik yolakları inhibe eder. Obez bireylerde leptinin hipotalamik etkisi leptin direnci sebebiyle azalır (Hopkins et al. 2016). Kilo kaybedilen dönemde leptin düzeyi hızla düşer, bu durum güçlü açlık sinyallerine neden olur ve tekrar gıda alımını ve kilo alımını destekler (Whelan 2018).

Homeostatik kontrolün ötesinde, fizyolojik sistemden bağımsız olarak beynin haz noktalarını uyanan hedonik sisteme dahil birçok sinyal vardır ve bu sinyaller yeme dürtüsünü yükseltir (Yu et al. 2015). Hedonik sistemin homeostatik kontrolü yok sayıp, besinin homeostatik olmayacak şekilde aşırı tüketimini teşvik etme yeteneğine dair pek çok kanıt vardır (Hopkins et al. 2016). Beynin kortiko-limbik bölgelerinde hedonik yolakların temel etmenleri bulunur (Lee and Dixon 2017). İştaha dair yapılan araştırmalarda gıda görüntülerine geliştirilen cevabın fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesinde (fMRI) bu bölgelerin daha fazla aktive olduğu ve besin alımını artırdığı gözlemlenmiştir (Finlayson 2017, Lawrence et al. 2012). Bu durum hem kilo kaybını hem de kilo alımını etkilemektedir (Paolini et al. 2015, Murdaugh et al. 2012). Obezite etiolojisinde yer alan besin alımı ve iştahın düzenlenmesinin arka planındaki mekanizmalar pek çok modülatör ve yolak içeren oldukça karmaşık mekanizmalardır. Obez bireyler üzerinde uygulanacak tüm kilo verme girişimlerinin bu faktörler göz önüne alınarak denemesi gerekmektedir (Hall et al. 2014).

2.4. OBEZİTE YÖNETİMİNDE DİYET MÜDAHALELERİ

Bir bireyde besin alımının ve kilo yönetiminin arka planındaki fizyolojik süreçleri anlamak, obezitenin yönetimi ile son derece alakalıdır. Bu sayede etkili kilo verme stratejilerinin tasarımı gerçekleştirilebilir. Obezite yönetiminin temel taşı, diyet alımının değiştirilmesine yönelik manipülasyonlardır. Obeziteyi önleme ve kilo verme

stratejilerinin temel ilkelerinden biri, enerji alımının sınırlandırılmasıdır. Enerjinin kısıtlandığı diyetler genelde sağlık profesyonelleri ve diyetisyenler tarafından birinci basamak tedavi yöntemi olarak reçete edilir ayrıca diyet kılavuzları ve bilimsel topluluklar tarafından önerilir. Genel olarak bu diyet stratejileri günlük ortalama 500 kalori kısıtlayarak haftalık 0,5 kg; aylık ise 2 kg verdimiye hedefler (Koliaki et al. 2018). Bu hedef genellikle porsiyon kontrolü, karbonhidrat, protein ve yağ alımının düzenlenmesi, doymuş yağ tüketiminin azaltılması ve meyve ve sebzelerden alınan lif oranının yükseltilmesi yoluyla toplam enerji alımının düşürülmesi ve tok tutma süresinin uzatılması amaçlanarak gerçekleştirilir (Katsilambros 2015). Bu yaklaşımın arkasındaki bilimselliğe rağmen uzun süreli araştırmalar, bu yöntemin herkes için farklı sonuçlar doğurduğu ve kaybedilen ağırlığın sürdürölme oranının düşük olduğunu göstermiştir (Langeveld and DeVries 2015). Kilo korumaya yönelik olarak gerçekleştirilen 29 uzun süreli araştırmanın meta-analizinde, diyetten sonraki 5 yıllık sürenin ardından yalnızca %3'lük bir kilo kaybının korunduğunu göstermiştir (Anderson et al. 2001). Ortalama %80'den daha yüksek oranda görölün kaybedilen kilonun korunmasındaki başarısızlık, temelde vücut ağırlığını ve enerji depolarını koruyan metabolik adaptasyonun ve bunu telafi edici mekanizmaların sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir (Hall et al. 2014, Dayan et al. 2019).

Diyette enerji kısıtlanmasına ve kilo kaybına karşı geliştirilen metabolik tepkiler kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ancak bazı bölümler hala belirsizliğini korumaktadır. Açlık hormonları (Ghrelin) ve kortizol seviyelerindeki artış, anoreksijenik hormonlarda (Leptin, insülin, GLP-1, PYY, CCK), tiroit hormonlarında, testosteronda ve enerji harcamasında önemli azalmalar (yaklaşık %28 azalma) ve hatta enerji algısında artış, gıdaların ödöl olarak değeriendirilmesi, kilo kaybından sonra diyet yapanları tekrar enerji alımına karşı teşvik eden ve yeniden kilo vermeye karşı savunmasız bırakan telafi edici mekanizmalar bu metabolik tepkiler arasındadır (Moehlecke et al. 2016). Endokrin profilinde oluşan bu değışikliklerin kilo verme döneminin ilerisinde en az bir yıl boyunca devam ettiği görölümüştür. Özetle anlatılan geri bildirim sistemini etkilemek için farklı beslenme stratejileri önerilmiştir. Bu stratejilerden makrobesin bileşimlerinin metabolizma ve enerji homeostazına katkısını vurgulamak amacıyla düzenlenen diyetler (örn. Düşük karbonhidrat, yüksek protein,

düşük yağ); zaman odaklı yaklaşımlı diyet (örn. Aralıklı Oruç) uygulanabilir (Lam 2019).

2.4.1. Düşük Karbonhidratlı Diyetler: Ketojenik Diyet

Russel Wilder ketojenik diyeti ilk kez 1921 yılında epilepsiyi tedavi etmek amacıyla kullanmıştır. Ayrıca “ketojenik diyet” terimini de bulmuştur. Yaklaşık 10 yıl boyunca ketojenik diyet, tıp dünyasında pediatrik epilepsi tedavisinde kullanılan terapötik bir diyet olarak yer almış ve antiepileptik ajanların piyasaya çıkmasından sonra popülerliği kaybolana dek yaygın olarak kullanılmıştır. Hızlı bir kilo verme yöntemi olarak ketojenik diyetin kullanılması nispeten yeni bir kavramdır ve etkileri kanıtlanmaktadır (Masood et al. 2023).

Ketojenik diyet yüksek yağ, orta düzey protein ve çok düşük karbonhidrata sahiptir. Diyetin makrobesin oranları takribi %55-60 yağ, %30-35 protein ve %5-10 karbonhidratlar şeklindedir. Spesifik olarak, günlük 2000 kalorilik bir diyetle, karbonhidrat miktarı günde 20 ila 50 grama kadar çıkmaktadır (Masood et al. 2023).

Ketojenik diyetler, besin alımını ve iştahı baskılama, yağ oksidasyonunu ve hızlı bir şekilde kilo kaybını tetikleme ve özellikle ketogenez yoluyla metabolik belirteçleri iyileştirme sebebiyle büyük bir popülerlik kazanmıştır. Düşük bir miktarda karbonhidrat tüketimini takiben insülin düzeyinde gerçekleşen düşüş, lipaz hormonunun inhibisyonunu tersine döndürür ve yağ oksidasyonunu ve karaciğerde keton cisimciklerinin oluşumunu yükseltir. Vücuttaki yetersiz glikoz seviyeleri sebebiyle ketonlar vücutta ilk enerji kaynağı haline gelir. Yapılan çalışmalarda keton cisimciklerinin açlık ve tokluk üzerindeki anoreksijenik etkileri geniş çapta araştırılmıştır. Ketojenik diyetlerin kilo kaybından sonra iştah artışı engellediği bildirilmiştir (Gibson et al. 2015). Ketojenik diyet sebebiyle indüklenen ketozu takiben keton cisimciklerinin plazmada yükselmesi, daha az Ghrelin salgılanması ve sübjektif açlığın düşmesi ile ilişkilendirilmiştir (Sumithran et al. 2013). Paoli ve arkadaşlarına göre, keton cisimcikleri yani β -hidroksibütirat oluşumu, hipotalamus seviyesinde Nöropeptit Y (NPY) ve Agouti-ilişkili protein (AgRP) salınımını düşürür; yemeklerden sonra Kolesistokinin düzeyini yükseltir ve Ghrelin düzeyini azaltır (Paoli et al. 2015). Keton esterleri gibi eksojen ketonlar kilo verme amacıyla

kullanılmaktadır. Fakat bu alanın daha fazla araştırılmasına ve güvenliğinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır (Deemer et al. 2020).

Keton cisimciklerinin açlık-tokluk döngüsündeki etkisi hem anoreksijenik hem de oreksijenik olabildiği için çelişkilidir. Oreksijenik etkisine bakıldığında, keton cisimciklerinin γ -aminobütirik asit (GABA), adiponektin ve Adenozin mono fosfat (AMP) ile aktiveleşen protein kinaz fosforilasyon düzeylerini yükselttiği ve beyinde reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu azalttığı bulunmuştur. Bu durumun tokluğu azaltıp, gıda alımını artıracakı düşünülmektedir (Paoli et al. 2015). Hipotalamik ROS enerji homeostazını dengeler, tokluğu yükseltir ve insülinin yemeyi baskılayıcı rolü için gereklidir (Paoli et al. 2015, Jaillard et al. 2009). Ketojenik diyetlerin hızlı kilo kaybına neden olabileceği bir başka sebep ise glikojen tükenmesinin sonucu olan diürezisdir. Bir g glikojen üç g su ile ilişkilidir (Jaillard et al. 2009). Bazı araştırma sonuçları, düşük karbonhidrat alımındansa yüksek protein alımının, proteinlerin sindirimi sonucundaki termojenik etki ve doymaya olan katkıları sebebiyle kilo kaybını destekleyici olduğunu bildirmiştir (Frigolet et al. 2011).

Düşük karbonhidratlı diyetlerde karbonhidrattaki azalmayı telafi etmek için yağ alımı genellikle yükseltilmektedir. Bu durumun etkileri incelendiğinde 3 haftalık bir sürede diyetle yüksek yağ alımıyla karakterize düşük karbonhidratlı bir diyetin fazla kilolu bireylerde kontrol grubu ile kıyaslandığında plazma LDL-K'yi %44 arttırdığı gözlenmiştir. Bu gelişme kardiyovasküler hastalık riskini yükseltebilir (Retterstøl et al. 2018). Bununla beraber düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyetlerin, metabolik etkileri üzerine yapılan çalışmalarda fikir birliğine varılamamıştır. Bazı çalışmalar herhangi bir etki gözlemlemezken; bazı çalışmalarda Hemogloblin A1C (HbA1C) de dahil olmak üzere bir dizi metabolik belirteç üzerinde olumlu etki gözlemlenmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerde daha iyi glisemik kontrol sağlayacağı düşünülmektedir (Brouns 2018, Webster et al. 2019, Ahmed et al. 2020).

Karbonhidrattan düşük beslenmenin, diyet lifinin de az alınması sebebiyle bağırsak işlevi ve genel sağlık üzerine olumsuz etkilerinin olduğu düşünülmektedir (Zong et al. 2016, Brinkworth et al. 2009). Brinkworth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük karbonhidratlı ve düşük enerjili bir diyetin az lif alma sebebiyle fazla kilolu ve obez kişilerde bağırsak aktivasyonu üzerinde olumsuz etki ettiği, uzun vadede kalın

bağırsakta bulunan mikrobiyom tarafından kısa zincirli yağ asitlerinin azalmasıyla ilişkili olarak bağırsak hastalığı geliştirme potansiyeline sahip olduğunu söylenmiştir (Brinkworth et al. 2009). Yapılan bir başka çalışmada farklı diyetlerdeki gıda kalitesi, gıda indeksi skoru ile ölçülmüş ve sağlığa etkileri arasındaki ilişki incelenmiştir. Düşük karbonhidratlı diyetlerin en düşük puanı alarak en düşük diyet kalitesine sahip olduğu bildirilmiştir (Kennedy et al. 2001).

Düşük karbonhidrata sahip diyetlerin kilo kaybındaki etkinliğine ilişkin kanıtlar diyetle alınan karbonhidrat miktarı ve çalışma süresindeki değişkenlik nedeniyle tutarsızlık göstermektedir. Bazı meta-analizler düşük karbonhidrata sahip diyetlerin düşük yağa sahip diyetlere kıyasla avantajlı olduğunu gösterirken (Boaz et al. 2015, Vogels et al. 2005, Hession et al. 2009, Santos et al. 2012, Sackner-Bernstein et al. 2015, Hashimoto et al. 2016) bazı çalışmalar ise benzer kilo kaybının olduğunu vurgulamıştır (Mansoor et al. 2016, Hu et al. 2012, Johnston et al. 2014, Hall et al. 2016). Ketojenik diyetler kısa süreli kilo kaybı için etkili olurken, uzun sürede hem diyetle uyumun zor olduğu hem de potansiyel tehlikelere sahip olduğu vurgulanmıştır. Çünkü düşük karbonhidrat alırken, bir yandan yüksek yağ tüketmek LDL kolesterolün yükselmesine sebep olup mortalite riskini artırmaktadır (Koliaki et al. 2018, Brouns 2018, Noto et al. 2013).

2.4.2. Diyet Zamanlaması Odaklı Yaklaşım: Aralıklı Oruç

Aralıklı oruç üç farklı diyet şeklini kapsayan bir terimdir: Alternatif Dönüşümlü Açlık (ADA), 5:2 diyeti, Zaman Kısıtlı Beslenme (ZKB). ADA yöntemi oruç günü ile dönüşümlü olarak serbest gün, yani bayram günü içerir. Bayram gününde kişilerin tükettikleri yiyecekler ve porsiyon miktarları hakkında herhangi bir kısıtlama olmadan serbest bir şekilde beslenmelerine izin verilir. Oruç günlerinde ise bireyler sadece su tüketerek sıfır kalori alacak şekilde oruç tutabilirler. Bir başka seçenek bu günlerde enerji ihtiyaçlarının %25'i kadar (ortalama 500-800 kkal) tüketim yapmalarıdır. Bu yöntemle Modifiye ADA denir. Modifiye ADA sırasında günlük tüketilecek kalori tek öğünde veya gün içine yayarak tüketilebilir (Hoddy et al. 2014). 5:2 diyeti haftanın 5 gününün serbest bayram günü olarak geçirildiği, haftanın 2 gününün oruç tutulduğu ADA sisteminin değiştirilmiş versiyonudur. Standart ADA diyetine benzer şekilde kişilerin bayram günlerinde tamamen serbest şekilde beslenmelerine izin verilir.

Haftanın 2 günü oruç tutulan günlerde kişinin enerji ihtiyacının %25'i kadar (ortalama 500-800 kkal) enerji tüketmesi sağlanır ve oruç günlerinin birbirini takip etmeyen günlerde yapılması gerektiği bildirilmiştir. Zaman kısıtlı beslenme (ZKB) yönteminde ise günlük olarak oruç tutulması gerektiğinden ADA yönteminden farklıdır. ZKB yönteminde günde belirli saatlerde (genellikle 4 ila 10 saat) yemek yeme kısıtlanır. Bu sürelerde sadece sıfır kalorili içeceklere (örneğin su, şekersiz çay ve kahve vb.) izin vardır. Geri kalan sürede serbest bir şekilde beslenme devam eder (Varady et al. 2021). Tüm aralıklı oruç yöntemleri Şekil 3'de gösterilmiştir.

Alternatif Dönüşümlü Açlık

	Oruç Pazartesi	Bayram Salı	Oruç Çarşamba	Bayram Perşembe	Oruç Cuma	Bayram Cumartesi	Oruç Pazar
00.00							
04.00							
08.00							
12.00							
16.00							
20.00							
00.00							

5:2 Diyeti

	Oruç Pazartesi	Bayram Salı	Oruç Çarşamba	Bayram Perşembe	Bayram Cuma	Bayram Cumartesi	Bayram Pazar
00.00							
04.00							
08.00							
12.00							
16.00							
20.00							
00.00							

Zaman Kısıtlı Beslenme

	Oruç Pazartesi	Oruç Salı	Oruç Çarşamba	Oruç Perşembe	Oruç Cuma	Oruç Cumartesi	Oruç Pazar
00.00							
04.00							
08.00							
12.00							
16.00							
20.00							
00.00							

Şekil 3: Aralıklı oruç türleri. Yiyecek alımı dönemleri bir elma ile simgelenmiştir. (Varady et al. 2021)

Aralıklı oruç, son dönemde hem bilimsel dünyada hem de medyada obezite yönetiminde oldukça popülerlik kazanmıştır. Genel olarak önceden belirlenen süreler (örneğin zaman kısıtlı beslenme, alternatif dönüşümlü açlık) dışında diğer tüm zamanlarda ad libitum yani serbest olarak beslenmeye izin verir. Oruç vaktinde kısmen veya tamamen kısıtlı bir şekilde beslenilir (Harris et al. 2018). Aralıklı açlığın temel hedefi kan basıncı, kan şekeri, insülin duyarlılığı, lipid profili ve inflamatuvar belirteçler gibi metabolik göstergelerde iyileşme sağlayan hormonal salgıların ve metabolik yolların değiştirilmesidir (Patterson et al. 2015). Açlık süresince metabolik değişiklik sağlayan mekanizmaların bağırsak mikrobiyom bileşimi ve aktivasyonu, sirkadiyen ritim ve yaşam tarzı davranış değişiklikleri üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir (Mattson et al. 2018). Hayvanlarda aralıklı orucun diyabette, kanser ve kardiyovasküler hastalıklarda olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Patterson et al. 2015). İnsanlarda ise 12-24 saat arasında oluşan açlık periyodu, kan şekerinde düşüşe ve karaciğerde glikojen deposunda %20'lik bir azalmayla ketojenik duruma ve yağ depolarının enerji için harcanmasına yol açmaktadır (Mattson et al. 2018). Mevcut kanıtlara göre herhangi bir aralıklı oruç yönteminin bir miktar kilo kaybı sağlayıp önemli yan etkiler olmaksızın insülin direnci ve kardiyovasküler belirteçler dahil olmak üzere metabolik belirteçleri olumlu bir şekilde etkileyeceği gösterilmiştir. Aşırı kilolu ve obez bireylerde 4-24 haftalık aralıklı oruç uygulamasından sonra kilo kaybı ortalama %4-10 civarında olmuştur (Freire 2020).

Bununla beraber yapılan çalışmalarda sonuçlarda aralıklı oruç yönteminin uzun vadeli etkinliği ve güvenilirliğinin çok az incelenmesi veya hiç incelenmemesi ile küçük örneklem büyüklüğüne sahip gözlemsel veya kesitsel çalışmaların yapılması sebebiyle tutarsızlıklar olabilir. Oruç diyetlerinin yorgunluk ve halsizlik gibi yan etkileri olabileceğinden bu diyetlerin herkese uygun olmayacağı vurgulanmalıdır (Freire 2020). Aralıklı oruç yöntemi kısa sürede kilo kaybı sağlasa da bunu gerçekleştiren mekanizmanın enerji açığı yaratmak olduğu düşünülmektedir ve uzun süreli kullanımının önerilmesi için daha yüksek kalitede kanıtlara ihtiyaç vardır. Hastalıklar üzerinde veya metabolik olarak faydaları konusunda mevcut kanıtlar umut vericidir ve daha büyük çalışma planlamaları için bir gerekçe sağlamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Sakarya Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırmaları Merkezi (SÜDETAM) laboratuvarlarında yapılmıştır. Çalışma, Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 02.03.2022 tarihinde 15 sayılı karar ile araştırma projesi olarak onaylanmış (EK-1) ve çalışmanın tüm aşamaları Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu esaslarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın bütçesi Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından karşılanmıştır (Proje No: 2022-7-24-91).

3.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Her bir grupta araştırmaya alınacak sıçan sayısı G* Power 3.1 programı kullanılarak yapılan güç analizinde etki büyüklüğü: 0,68, hata payı: 0,05, güç: 0,80 ile toplam hayvan sayısı 28 olarak belirlenmiştir.

3.2. HAYVANLARIN TEMİNİ VE BAKIMI

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırma Merkezi Laboratuvarından temin edilen 300-310 g aralığında hafif kilolu 10-12 haftalık Wistar Albino erkek sıçanlar alınmış ve rastgele gruplandırılmıştır. Tüm hayvanlar deney süresince Tarım ve Orman Bakanlığı deneysel ve diğer amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ve deney yapılan laboratuvarların kuruluş çalışma denetlemesi amacıyla oluşturulan usul ve esaslarda belirtildiği şekilde, türüne uygun boyutlarda tel kafeslerde her bir kafeste aynı gruptaki sıçanlarla 2 veya 3 sıçan olacak şekilde gruplanarak muhafaza edilmiştir (Resim 1).

Sıçanlar deney boyunca, oda sıcaklığı 23 ± 2 °C, bağıl nem % 40-60, ışık periyodu 12 saat aydınlık ve karanlık, hava değişimi 16/saat olacak şekilde havalandırma sisteminin olduğu bir ortamda bakılmıştır. Hayvan altlığı olarak kemirilebilir koçan granülü kullanılmıştır (Resim 2).



Resim 1: Deney hayvanları bakımı

3.3. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI ve DENEY PROSEDÜRÜ

Çalışmada kullanılan 28 adet Wistar Albino erkek sıçanlar her grupta 7 adet hayvan olacak şekilde rasgele 4 gruba ayrılmıştır (Resim 2, Şekil 4).

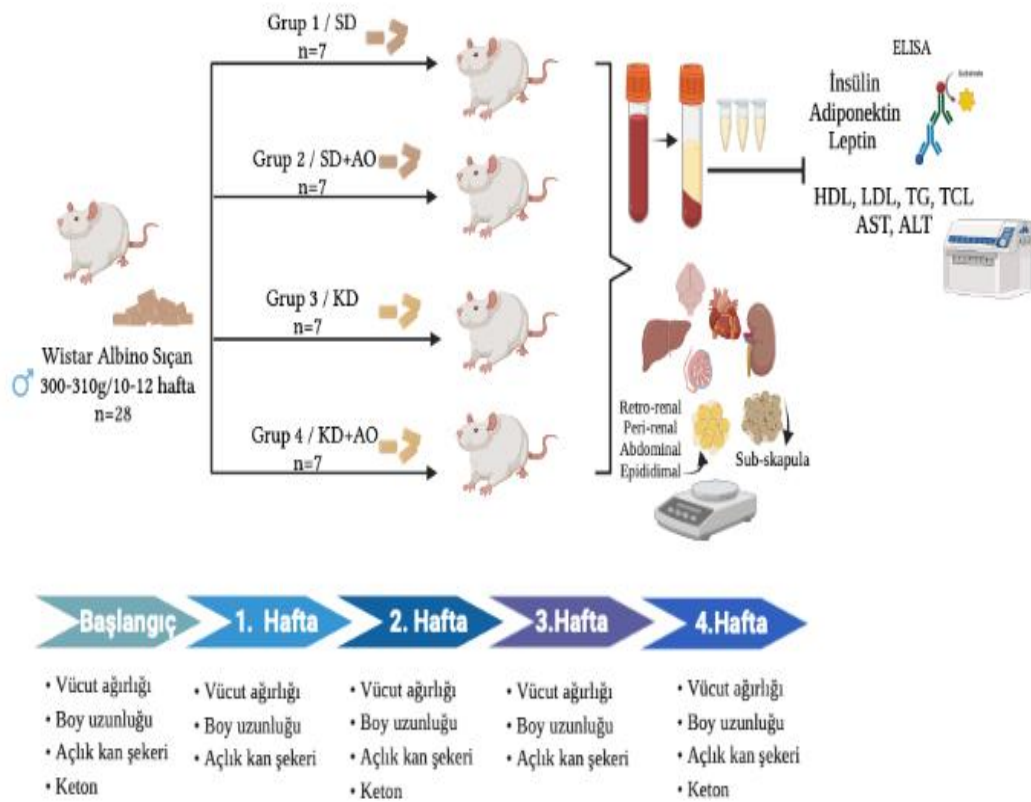
Grup 1 (Kontrol Grubu; SD, n=7): Bu gruptaki hayvanlar deney süresince standart pelet yemle, günde 75 kalori alacak şekilde serbest olarak beslenmiştir.

Grup 2 (Standart Diyet+Aralıklı Oruç Grubu; SD+AO, n=7): Bu gruptaki hayvanlar deney süresince haftada art arda olmayacak iki gün 24 saat oruç tutacak şekilde aralıklı olarak beslenmiştir. Hayvanlar oruç tuttuğu süre boyunca suya serbest olarak erişim sağlamış, oruç tutulmayan günlerde standart pelet yemle günde 75 kalori alacak şekilde serbest (ad libitum) olarak beslenmiştir.

Grup 3 (Ketojenik Diyet Grubu; KD, n=7): Bu gruptaki hayvanlar deney süresince yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı özel yemle günde 75 kalori alacak şekilde serbest olarak (ad libitum) beslenmiştir.

Grup 4 (Ketojenik Diyet+Aralıklı Oruç Grubu; KD+AO, n=7): Bu gruptaki hayvanlar deney süresince haftada art arda olmayacak iki gün 24 saat oruç tutacak şekilde aralıklı olarak beslenmiştir. Hayvanlar oruç tuttuğu süre boyunca suya serbest olarak erişim sağlamış, oruç tutulmayan günlerde yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı özel yemle günde 75 kalori alacak şekilde serbest olarak (ad libitum) beslenmiştir.

Deney prosedürümüzün başlangıcından itibaren tüm gruplardaki sıçanların her hafta aynı gün, aynı saat aralığında vücut, boy uzunlukları (nazo-anal) ölçülmüştür. Açlık kan glukoz seviyeleri 12 saat açlıktan sonra kuyruktan alınan kan ile glikometri (Optima kmeter) cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Ayrıca kan keton düzeyleri ise kuyruk venininden alınan kan ile deney başlangıcında, deneyin 14. ve 28. günlerinde keton ölçüm cihazıyla (One Call GK Dual, San Diago, CA 92121, USA) strip aracılığı ile ölçülmüştür.



Şekil 4: Deney şeması (Deney şeması BioRender programı ile tasarlanmıştır).



Resim 2: Deney hayvanlarının kafeslerde 2 veya 3 sıçan olacak şekilde gruplanması

3.4. UYGULANAN DİYET MÜDAHALESİ

Sıçanlar 4 haftalık (30 gün) deney süresince Tablo 1 ve Tablo 2’de verilen özel hazırlanmış ketojenik yem ve standart yem ile olarak beslenmiştir. Standart pelet yemle beslenen gruplara enerjinin %70,5’i karbonhidratlardan, %24’ü proteinlerden ve %5,5’i yağlardan sağlanacak şekilde üretilmiş 3000 kkal/kg sıçan yemi ile, Ketojenik diyetle beslenen gruplar ise enerjinin %74,24’ü yağlardan, %19,53’ü proteinlerden ve %4,95’i karbonhidratlardan sağlanacak şekilde üretilmiş 4095 kkal/kg özel yem ile beslenmişlerdir.

Tablo 1: Çalışmada kullanılan yemlerin kalori değerleri

<u>Ketojenik Yem</u>	<u>Kcal (%)</u>		<u>Standart Yem</u>	<u>Kcal (%)</u>
Protein	19,53		Ham Protein (%)	24
Karbonhidrat	4,95		Ham Karbonhidrat (%)	70,5
Yağ	74,24		Ham Yağ (%)	5,5
Diğer	1,28			

Tablo 2: Çalışmada kullanılan özel hazırlanmış sıçan yemlerinin içerikleri

<u>Ketojenik yem</u>					<u>Standart yem</u>	
<u>Yem İçeriği</u>	<u>g</u>		<u>kkal</u>		<u>Yem İçeriği</u>	<u>g</u>
Casein 90 Mash	200	1000	800	4400	Rutubet (%)	12
DI-Methionin+Lsistein	3	15	12	66	Ham Selüloz (%)	2,8
Corn Strach	0	0	0	0	Ham Kül (%)	7,4
Inülin	50,7	253,5	202,8	1115,4	Kalsiyum (%)	1,1
Selüloz	50	250	0	0	Fosfor (%)	0,76
Zeytin Yağı	337,8	1689	1013,4	2447,2	Lizin (%)	1,38
Di Calcium Phosphate	13	65	0	286	Metionine (%)	0,63
Calcium Carbonate	5,5	27,5	0	121	Sistin (%)	0,41
Potasium Citrate	16,5	82,5	0	363	Vitamin A (IU/kg)	35000
Kolin Klorür	2	10	0	44	Vitamin D (IU/kg)	6500
Vitamin Mix	10	50	40	220	Vitamin E (mg/kg)	90
Mineral Mix	10	50	0	220	Hammadeler: Soya Küspesi, Bonkalit, Mısır, Pirinç kepeği, Bitkisel yağ, Melas, Kalsiyum karbonat, DCP, Vitamin mineral premiksi, Tuz, Toksin bağlayıcı, Küf önleyici, Maya	
Metil Paraben	1	5	0	22		
Sitrik Asit	5	25		110		
Toplam	705	3525	4095	14309		

Deney hayvanlarının diyet içeriklerini izokalorik olarak düzenlemek amaçlandığından hayvanların günlük beslenme miktarını belirlemek için deney süreci tam olarak başlatılmadan önce alıştırma ve gözlem yapılmıştır. İlk birkaç gün standart beslenecek gruplara pelet yem, ketojenik olarak beslenecek gruplara ise özel ketojenik yem ad libitum olarak verilmiştir. Gün sonunda tüketilen yem miktarları tartılarak belirlenmiştir. İlk birkaç gün standart yem ile beslenen sıçanlar ortalama 20 g, ketojenik yem ile beslenenler ise ortalama 15 g yem tüketimi yapmıştır. Yem tüketim oranları net olarak belirlendikten sonra deney süreci başlatılmıştır.

180-200 g civarında ağırlığa sahip olan bir sıçanın günlük enerji ihtiyacı yaklaşık olarak 70 kcal/kg olduğundan (McCracken 1975) izokalorik düzenleme için sıçanların ortalama ağırlıklarına göre bir yem miktarı belirlenmiştir. 3000 kcal/kg içeren standart yem ile beslenen sıçanlara 25 g; 5800 kcal/kg içeren ketojenik yem ile beslenen sıçanlara 13 g yem verildiğinde her ikisi de günlük yaklaşık 75 kalori alarak eşit kalori değerine sahip yem miktarı ile beslenmiştir. İzokalorik beslenme bu şekilde sağlanmıştır. Deney hayvanları deney boyunca suya serbest olarak ulaşabilmişlerdir.

3.5. DENEYİN SONLANDIRILMASI KAN VE DOKU ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI, BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Deney prosedürünün tam olarak uygulandığı 30 günlük deney sonunda, deney hayvanlarına 10 mg/kg ksilazin ve 100 mg/kg ketamin intraperitoneal yoldan uygulanarak anestezisi yapılmıştır. Hayvanların yeterli cerrahi anestezisi seviyesine ulaşip ulaşmadıkları geri çekme refleksi ile kontrol edilmiştir. Derin anestezisi sağlanan sıçanlardan intrakardiyak kan örnekleri alınarak ekssanguinasyon yöntemi ile hayvanlar sakrifiye edilmiş ve deney hayvanlarının karaciğer, böbrek, kalp, testis, beyin organları çıkarılmıştır (Resim 3).



Resim 3: Genel anestezi altındaki sıçanlardan doku örneklerinin alınması

Subkutan, epididimal, retroperitoneal ve visseral bölgelerden beyaz yağ dokuları ile skapulalar arası bölgeden subkutan kahverengi yağ dokuları izole edilmiştir. İzole edilen yağ dokuları ve organlar her biri için ayrı ayrı tartılarak dokuların ağırlıkları belirlenmiştir. Kuru biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 30 dakika oda ısısında bekletilerek pıhtılaşması sağlandıktan sonra soğutmalı santrifüj cihazında 4°C de 2500 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serum kısımları ayrılmıştır. Ayrılan serum örnekleri eppendorf tüplere yedeklenerek ölçümler yapılincaya kadar organlar ile beraber -20 C° de buzdolabında saklanmıştır.

Alınan serum örneklerinde insülin, leptin, adiponektin hormon düzeyleri ELISA kitleri ile, karaciğer enzimleri AST, ALT ve HDL, LDL, total trigliserit ve kolesterol seviyeleri ise biyokimya analizörü kullanılarak analiz edilmiştir.

3.5.1. Beden Kitle İndeksi (BKİ) değerlerinin belirlenmesi

Elde edilen vücut ağırlığı (g) ve boy uzunluğu (cm) verileri ile $BKİ = [vücut\ ağırlığı\ (g)/boy\ uzunluğu\ (cm)^2]$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Deney hayvanlarında ideal antropometrik parametrelerin nasıl olması gerektiğine dair yeterli çalışma mevcut değildir ve bu hayvanlar için obezite tanımı tam olarak yapılamamıştır. Genellikle vücut ağırlığındaki artış obezite değerlendirmesinde öne çıkmaktadır (Rothwell and Stock 1981). Bu tanımla beraber normal, zayıf, fazla kilolu gibi değerlendirmeler daha çok varsayım üzerine yapılmaktadır. Konuya dair daha ayrıntılı

ve net sonuçlar elde edebilmek için birden fazla parametrenin birlikte değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Novelli ve ark.'nın çalışmasında 0,45-0,68 g/cm² arasında değişen BKİ değerleri normal ve 0,68 g/cm²'nin üzerindeki değerler ise obez olarak değerlendirilmiştir (Novelli et al. 2007).

3.5.2. İnsülin direnci (HOMA-IR) değerlerinin belirlenmesi

Elde edilen AKŞ (mg/dL) ve açlık serum insülin (pg/dL) değerleri ile insülin direnci belirteci olan HOMA-IR = [Açlık Kan Şekeri (mg/dL) x Açlık İnsülin Düzeyi (pg/mL) / 405] formülü kullanılarak hesaplanmıştır (Guo et al. 2021).

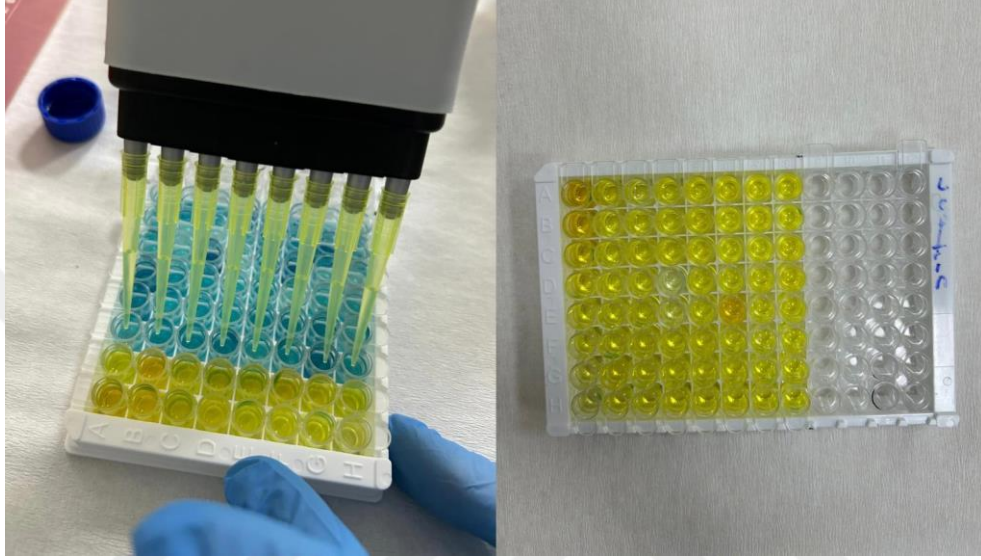
3.5.3. Serum İnsülin, Leptin ve Adiponektin Hormon seviyelerinin belirlenmesi

Serum insülin, leptin ve adiponektin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (Nepenthe araştırma teknolojileri; Leptin Katalog No: NE010056103, Adiponektin Katalog No: NE010075803, İnsülin Katalog No: NE010070703) kullanılmış ve kit prosedürü doğrultusunda aşamalı olarak ayrı ayrı adımlar takip edilerek gerçekleştirilmiştir.

Öncelikle kit prosedüründe anlatıldığı şekilde standartlar hazırlanmış ve sırasıyla sonraki işlemler yapılmıştır.

- Kör için 100 µl numune, standart ve standart seyreltici tamponu eklenmiş. 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir.
- 3 kez yıkama yapılmıştır.
- Her kuyucuğa 100 µl x biotinylated-conjugate eklenmiş ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir.
- 3 kez yıkama yapılmıştır.
- Her kuyuya 100 µl 1X streptavidin-HRP eklenmiş ve 37 °C'de 50 dakika inkübe edilmiştir.
- 5 kez yıkama yapılmıştır.
- Her kuyucuğa 90 µl TMB substrat solüsyonu eklenmiş ve rat insülin, leptin ve adiponektin miktarı ile orantılı olarak serumda mavi renk gelişmiştir. Karanlıkta 20 dakika 37 °C'de inkübe edilmiştir.

- Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyon eklenmiş ve serum mavi rengi, sarı renge dönüştürülmüştür (Resim 4).
- 450 nm’de 10 dakika içinde OD değeri ölçülerek hesaplanmıştır.



Resim 4: Serum örnekleri hormon analizlerinin ELISA yöntemi ile renk değişimi

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 28.0.1.0 paket programı (SPSS Inc. ve Lead Tech. Inc. Chicago. ABD) programı kullanılmıştır. Öncelikle elde edilen verilerin normallik dağılımları incelenmiştir. Grup sayısı, normallik dağılımı ve homojenlik durumuna göre parametrik veya parametrik olmayan test seçimi yapılmıştır. Verilerin normallik dağılımları denek sayısı 30’dan az olduğu için Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda çalışmamızda veriler normal dağılım gösterdiği için tüm analizlerde parametrik test olan One-way ANOVA testi ile kullanılmıştır. ANOVA sonucu anlamlı olan verilere homojenlik durumuna göre POST-HOC testler uygulanmıştır. Homojen dağılan verilere TUKEY HSD, homojen olmayan verilerde ise Tamhane’s T2 testi yapılarak

analizler tamamlanmıştır. Tekrarlı ölçümlerin grup içi zamana göre değişimlerinin değerlendirilmesini tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Analiz sonucunda $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. VÜCUT AĞIRLIĞINA ETKİSİ

Deney gruplarına ait haftalık vücut ağırlıkları Tablo 3 ve Şekil 5’de gösterilmiştir. Deney öncesi tüm grupların vücut ağırlık ortalamaları birbirlerine yakındı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Deney süresince, deney gruplarımızdaki tüm sıçanların gelişim ve büyüme süreçleri devam ettiğinden kilo artışı tüm gruplarda gözlemlenmiştir. Fakat uygulanan diyet yöntemine göre sıçanların vücut ağırlıklarında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşmuştur.

Çalışmanın ilk iki haftasında gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmezken ($p < 0,05$) 3.Hafta vücut ağırlığında; SD+AO grubunda SD ve KD gruplarına kıyasla ağırlık artışının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu gözlemlenmiştir (SD için $p = 0,038$; KD için $p = 0,030$). Çalışmanın son haftası olan 4.hafta gruplar arası vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında yine SD+AO grubunda SD ve KD gruplarına kıyasla (SD için $p = 0,032$; KD için $p = 0,005$); KD+AO grubunda KD grubuna kıyasla ağırlık artışının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu belirlenmiştir ($p = 0,046$).

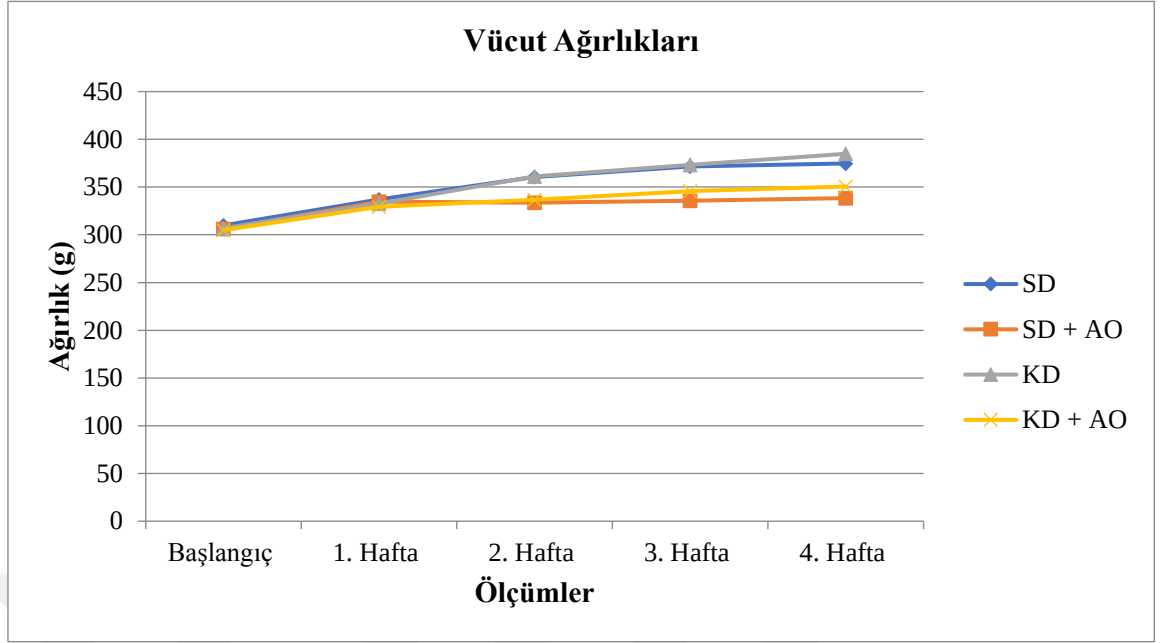
Yapılan grup içi karşılaştırmada SD grubunda ortalama vücut ağırlıklarının başlangıç ve 2. 3. 4. haftalar arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. 1. Hafta vücut ağırlığı ile 2., 3., ve 4. hafta arasında; 2. hafta ile ve 3. ve 4. hafta arasında; 3. hafta ile 4. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış gözlemlenmiştir (B ve 2 için $p = 0,010$; B ve 3 için $p = 0,004$; B ve 4 için $p = 0,003$; 1 ve 2 için $p < 0,001$; 1 ve 3 için $p < 0,001$; 1 ve 4 için $p < 0,001$; 2 ve 3 için $p < 0,001$; 2 ve 4 için $p < 0,001$; 3 ve 4 için $p < 0,001$).

SD+AO grubundaki sıçanların haftalık ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında deney başlangıcı ile 1. ve 2. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış saptanmıştır (B ve 1 için $p=0,005$; B ve 2 için $p=0,021$).

KD grubu karşıştırmalarında başlangıç ortalama vücut ağırlığı ile ve 3. ve 4. Hafta arasında; 1. hafta ve 2. 3. 4. haftalar arasında; 2. hafta ile 4. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış bulunmuştur (B ve 3 için $p=0,046$; B ve 4 için $p=0,006$; 1 ve 2 için $p<0,001$; 1 ve 3 için $p=0,17$; 1 ve 4 için $p<0,001$; 2 ve 4 için $p=0,010$) KD+AO grubu haftalık ortalama vücut ağırlıkları başlangıç ve 3. 4. hafta arasında; 1. hafta ile 2., 3., 4. haftalar arasında; 2. hafta ile 3. 4. haftalar arasında; 3.hafta ile de 4. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış olduğu gözlemlenmiştir (B ve 3 için $p=0,033$; B ve 4 için $p=0,023$; 1 ve 2 için $p=0,029$; 1 ve 3 için $p<0,001$; 1 ve 4 için $p<0,001$; 2 ve 3 için $p<0,001$; 2 ve 4 için $p<0,001$; 3 ve 4 için $p<0,001$).

Tablo 3: Deney gruplarının haftalık vücut ağırlıkları sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	Başlangıç Ort. $\pm$ Ss	1.Hafta Ort. $\pm$ Ss	2. Hafta Ort. $\pm$ Ss	3. Hafta Ort. $\pm$ Ss	4. Hafta Ort. $\pm$ Ss	Grup içi P değeri	Grup içi anlamlılık
SD	309,857 $\pm$ 30,808	337,142 $\pm$ 28,053	360,428 $\pm$ 26,576	371,714 $\pm$ 26,267	374,714 $\pm$ 26,662	P<0,005	B - 2, 3, 4 1 - 2, 3, 4 2 - 3, 4 3 - 4
SD + AO	306,285 $\pm$ 26,430	334,714 $\pm$ 28,881	333,714 $\pm$ 30,181	335,571 $\pm$ 31,350 ^a	338,428 $\pm$ 32,480 ^a	P<0,003	B - 1, 2
KD	306,857 $\pm$ 27,014	332,5 $\pm$ 16,795	361,142 $\pm$ 18,533	373,214 $\pm$ 18,131	384,851 $\pm$ 10,542 ^b	P<0,001	B - 3, 4 1 - 2, 3, 4 2 - 4
KD + AO	304,857 $\pm$ 18,783	329,357 $\pm$ 16,514	336,571 $\pm$ 14,093	345,714 $\pm$ 14,232	350,571 $\pm$ 14,819	P<0,001	B - 3, 4 1 - 2, 3, 4 2 - 3, 4 3 - 4
p değeri (One -Way Anova)	0,987	0,934	0,058	*0,012	*0,030		
SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. *Aynı sütunda gruplar arası anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir (p<0,05). ^a p: SD ve KD grubu ile anlamlı değişim (p<0,05). ^b p: KD+AO grubu ile anlamlı değişim (p<0,05).							



Şekil 5: Deney grupları haftalık vücut ağırlıkları sonuçları. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup.

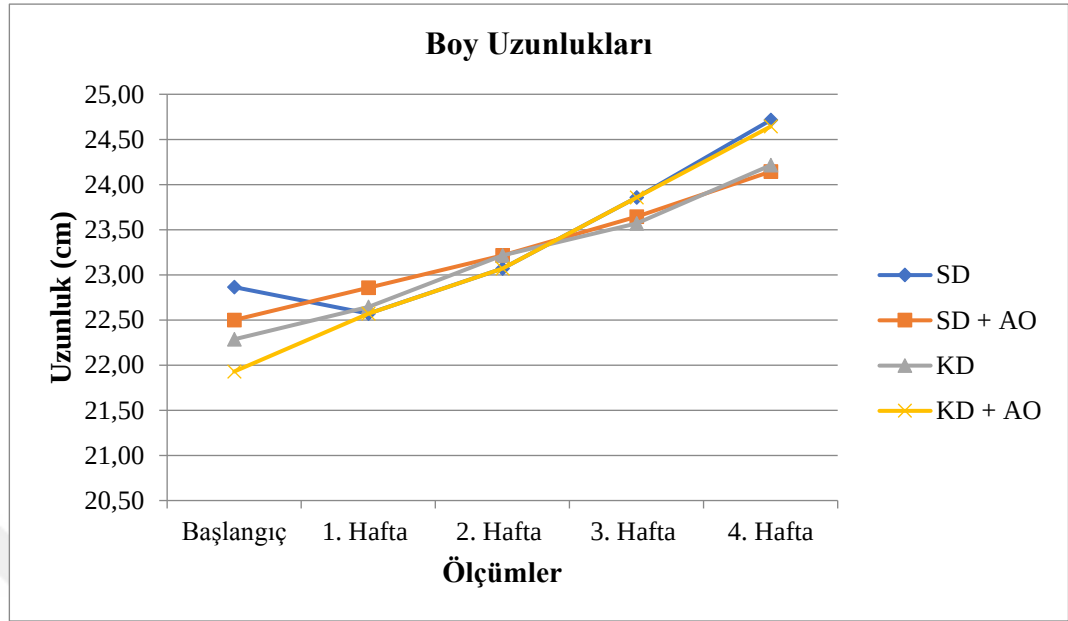
4.2. BOY UZUNLUĞUNA ETKİSİ

Deney gruplarına ait haftalık ortalama boy uzunlukları Tablo 4 ve Şekil 6'da gösterilmiştir. Deney süresince boy uzunlukları açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı, sonuçların birbirine yakın olduğu gözlemlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4: Deney gruplarının boy uzunlukları sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	Başlangıç Ort. $\pm$ Ss	1. Hafta Ort. $\pm$ Ss	2. Hafta Ort. $\pm$ Ss	3. Hafta Ort. $\pm$ Ss	4. Hafta Ort. $\pm$ Ss	Grup içi p değeri	Grup içi anlamlılık
SD	22,864 $\pm$ 0,739	22,571 $\pm$ 0,450	23,071 $\pm$ 0,673	23,857 $\pm$ 0,476	24,714 $\pm$ 0,567	p<0,001	B - 4 1 - 3, 4 2 - 4
SD + AO	22,50 $\pm$ 0,866	22,857 $\pm$ 0,748	23,214 $\pm$ 0,809	23,643 $\pm$ 0,748	24,143 $\pm$ 0,69	p<0,001	B - 3, 4 1 - 3, 4 2 - 4
KD	22,286 $\pm$ 0,809	22,643 $\pm$ 0,556	23,214 $\pm$ 0,699	23,571 $\pm$ 0,838	24,214 $\pm$ 1,113	P<0,002	B - 4 1 - 4
KD + AO	21,929 $\pm$,886	22,571 $\pm$ 0,45	23,071 $\pm$ 0,535	23,857 $\pm$ 0,556	24,643 $\pm$ 0,378	P<0,001	B - 3, 4 1 - 3, 4 2 - 4
p değeri (One -Way Anova)	0,222	0,753	0,959	0,798	0,371		

SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. p>0,05.



Şekil 6: Deney grupları haftalık boy uzunluğu sonuçları. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup.

4.3. BEDEN KİTLE İNDEKSİ (BKİ) ÜZERİNE ETKİSİ

Deney gruplarına ait BKİ değerleri Tablo 5 ve Şekil 7’de gösterilmiştir. Deney süresince ilk iki hafta gruplar arası BKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmamıştır ($p>0,005$). Deney gruplarının 3. ve 4. hafta ölçümlerinde BKİ değerleri karşılaştırıldığında; KD grubunun, SD+AO ve KD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek BKİ değerlerine sahip olduğu bulunmuştur (3. hafta: SD+AO ve KD için $p=0,015$; KD+AO ve KD için $p=0,032$; 4. hafta: SD+AO ve KD için $p=0,008$; KD+AO ve KD için $p=0,005$).

Grup içi haftalık ortalama BKİ değerleri karşılaştırıldığında SD grubunda 3. ve 4. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma olduğu saptanmıştır ($p=0,007$). SD+AO grubunda ortalama BKİ değerinde 1. ve 2. 4. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur (1 ve 2 için $p=0,012$; 1 ve 4 için $p=0,005$).

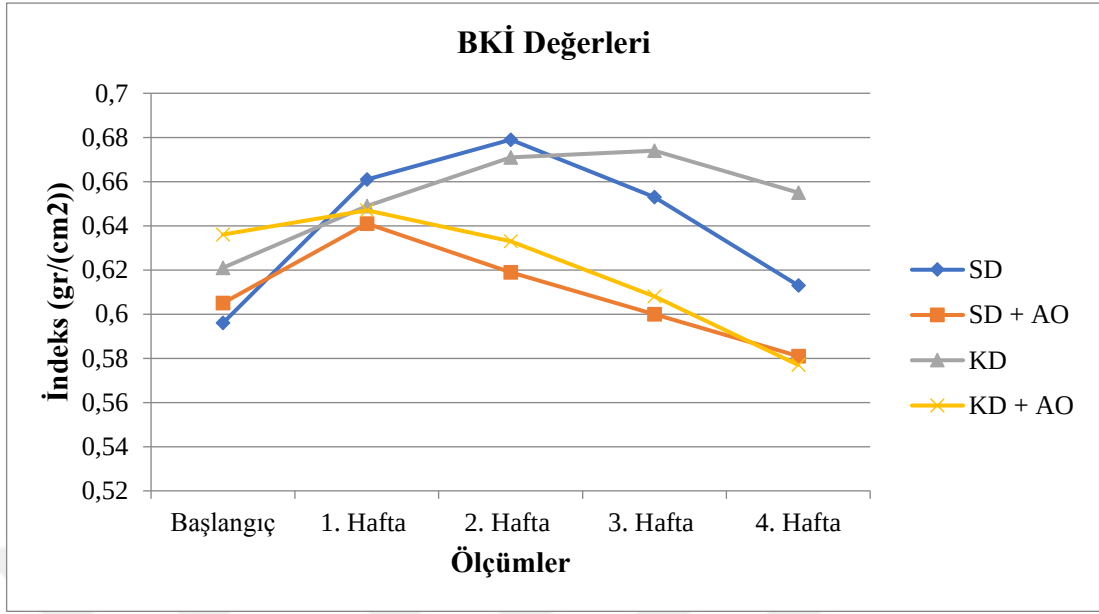
$p=0,009$). KD grubu haftalık ortalama BKİ değerleri 1.ve 2. hafta artış 3. ve 4. haftalarda azalma göstermiş ancak bu değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,005$). KD+AO grubu 1. hafta ve 4. hafta arasında; 2. hafta ve 4. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma olduğu saptanmıştır (1 ve 4 için $p=0,021$; 2 ve 4 için $p=0,013$).



Tablo 5: Deney gruplarının haftalık Beden Kitle İndeksi (BKİ) sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	Başlangıç Ort. $\pm$ Ss	1. Hafta Ort. $\pm$ Ss	2. Hafta Ort. $\pm$ Ss	3. Hafta Ort. $\pm$ Ss	4. Hafta Ort. $\pm$ Ss	Grup içi p değeri	Grup içi anlamlılık
SD	0,596 $\pm$ 0,084	0,661 $\pm$ 0,037	0,679 $\pm$ 0,065	0,653 $\pm$ 0,043	0,613 $\pm$ 0,033	p<0,008	1- 4
SD + AO	0,605 $\pm$ 0,039	0,641 $\pm$ 0,05	0,619 $\pm$ 0,043	0,6 $\pm$ 0,048 ^a	0,581 $\pm$ 0,052 ^a	P<0,004	1 - 2, 4
KD	0,621 $\pm$ 0,08	0,649 $\pm$ 0,029	0,671 $\pm$ 0,034	0,674 $\pm$ 0,046	0,655 $\pm$ 0,043	P<0,003	-
KD + AO	0,636 $\pm$ 0,058	0,647 $\pm$ 0,032	0,633 $\pm$ 0,033	0,608 $\pm$ 0,026 ^a	0,577 $\pm$ 0,021 ^a	P<0,015	1 - 4 2 - 4
p değeri (One -Way Anova)	0,698	0,794	0,062	*0,007	*0,003		

SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma.
*Aynı haftada gruplar arası anlamlı düzeyde değişimi göstermektedir (p<0,05).
^ap: KD grubu ile anlamlı değişim (p<0,05).



Şekil 7: Deney grupları haftalık BKİ sonuçları. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup.

4.4. YAĞ DOKUSU AĞIRLIKLARINA ETKİSİ

Deney sonunda hayvanların epididimal, retroperitoneal, visseral (batın içi serbest yağ) ve kahverengi yağ doku ortalama ağırlıkları Tablo 6 ve Şekil 8’de gösterilmiştir. Deney gruplarının deney sonundaki epididimal yağ doku ağırlıkları karşılaştırıldığında; SD+AO grubunda, SD ve KD+AO gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı (SD için $p=0,007$; KD+AO için $p<0,001$), retroperitoneal yağ doku ağırlıkları karşılaştırıldığında; SD+AO grubunda, KD ve KD+AO gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma olduğu saptanmıştır (KD için $p=0,002$; KD+AO için $p=0,001$).

Deney gruplarının ortalama visseral batın içi yağ doku ağırlıkları karşılaştırıldığında; SD+AO grubunun diğer tüm deney gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu (SD, KD, KD+AO gruplarının hepsi için $p<0,001$), KD grubunun diğer

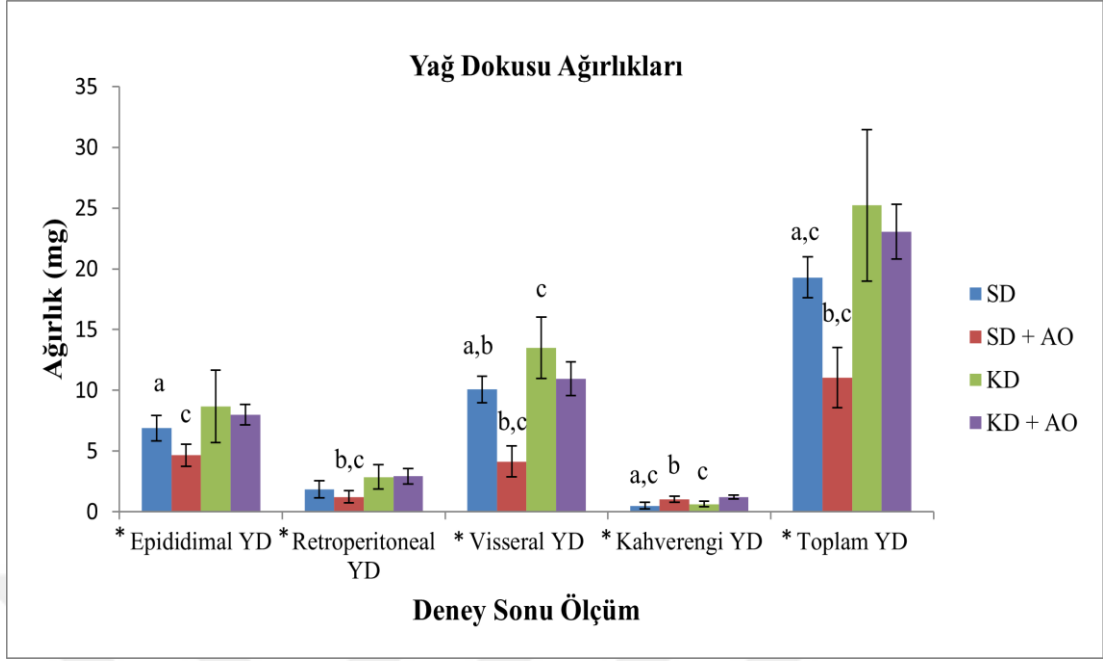
tüm deney gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır (SD için $p=0,004$; SD+AO için $p<0,001$; KD + AO için $p=0,042$).

Deney gruplarının ortalama kahverengi yağ dokusu ağırlıkları karşılaştırıldığında; SD grubunun SD+AO ve KD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu gözlemlenmiştir (SD+AO için $p<0,001$; KD+AO için $p<0,001$). Aynı şekilde KD grubunun SD+AO ve KD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu saptanmıştır (SD+AO için $p=0,016$; KD + AO için $p<0,001$).

Deney gruplarının deney sonundaki toplam yağ dokusu ağırlıkları karşılaştırıldığında; SD grubunun SD+AO grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu, KD+AO grubundan ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (SD+AO için $p<0,001$; KD+AO için $p=0,028$). Aynı zamanda SD+AO grubunun KD ve KD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu saptanmıştır (KD için $p=0,003$; KD+AO için $p<0,001$).

Tablo 6: Deney gruplarının vücut yağ dokusu ağırlık sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	Epididimal YD Ort. $\pm$ Ss	Retroperitoneal YD Ort. $\pm$ Ss	Visseral YD Ort. $\pm$ Ss	Kahverengi YD Ort. $\pm$ Ss	Toplam YD Ort. $\pm$ Ss
SD	6,886 $\pm$ 1,055 ^a	1,856 $\pm$ 0,709	10,059 $\pm$ 1,0762 ^{a,b}	0,492 $\pm$ 0,265 ^{a,c}	19.295 $\pm$ 1.685 ^{a,c}
SD + AO	4,653 $\pm$ 0,91 ^c	1,213 $\pm$ 0,498 ^{b,c}	4,137 $\pm$ 1,275 ^{b,c}	1,037 $\pm$ 0,25 ^b	11.043 $\pm$ 2.491 ^{b,c}
KD	8,659 $\pm$ 2,975	2,857 $\pm$ 0,998	13,48 $\pm$ 2,527 ^c	0,635 $\pm$ 0,221 ^c	25.225 $\pm$ 6.242
KD + AO	7,983 $\pm$ 0,857	2,929 $\pm$ 0,638	10,943 $\pm$ 1,4	1,196 $\pm$ 0,169	23.053 $\pm$ 2.261
p değeri (One -Way Anova)	*0,001	*<0,001	*<0,001	*<0,001	*<0,001
SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. YD: Yağ dokusu. *Aynı sütunda kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir (p<,05). ^a p: SD + AO grubu ile anlamlı değişim (p<,05). ^b p: KD grubu ile anlamlı değişim (p<,05). ^c p: KD + AO grubu ile anlamlı değişim (p<,05).					



Şekil 8: Gruplara göre yağ dokusu ağırlıkları. Sonuçlar medyan ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. *Aynı haftada gruplar arası anlamlı düzeyde değişimi göstermektedir ($p<0,05$). ^ap: SD + AO grubu ile anlamlı değişim ($p<0,05$). ^bp: KD grubu ile anlamlı değişim $p<0,05$. ^cp: KD + AO grubu ile anlamlı değişim ($p<0,05$).

4.5. AÇLIK KAN ŞEKERİ (AKŞ) ÜZERİNE ETKİSİ

Deney gruplarına ait haftalık ortalama açlık kan şekeri değerleri Tablo 7 ve Şekil 9’da gösterilmiştir. Deney başlangıcında deney grupları ortalama AKŞ değerleri birbirine yakındı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Deneyin 1. hafta AKŞ değerleri karşılaştırıldığında, KD ve KD+AO gruplarının SD ve SD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde düşük olduğu gözlemlenmiştir (KD ve SD için $p<0,001$; KD ve SD+AO için $p=0,030$; KD+AO ve SD için $p<0,01$; KD+AO ve SD+AO için $p=0,037$). İkinci hafta ortalama AKŞ değerlerinde, KD+AO grubunda SD ve SD+AO gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma olduğu bulunmuştur (SD için $p=0,005$; SD+AO için $p=0,013$).

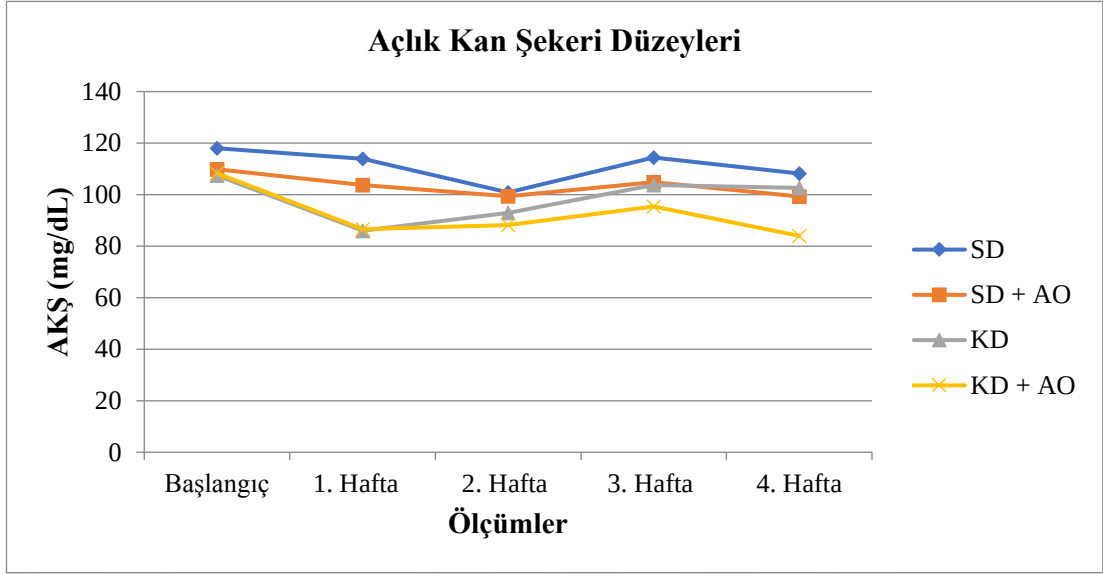
Çalışmanın üçüncü haftasında gruplar arası anlamlı bir farklılık görülmezken ($p<0,05$); dördüncü hafta AKŞ ölçümünde, KD+AO grubunun SD ve KD gruplarından

istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir (KD+AO için $p=0,002$; KD+AO için $p=0,023$).

Grup içi haftalık ortalama AKŞ değerleri karşılaştırıldığında SD grubunda başlangıç ve 2. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma; 2. hafta ve 3. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (B ve 2 için $p=0,045$; 2 ve 4 için $p=0,031$). SD+AO grubunda haftalar arasında AKŞ değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,005$), KD grubunda başlangıç ve 1. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p=0,032$), KD+AO grubunda başlangıç ve 1. ve 2. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (1 için $p=0,006$; 2 için $p=0,002$).

Tablo 7: Deney gruplarının haftalık açlık kan şekeri (AKŞ) sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	Başlangıç Ort. $\pm$ Ss	1. Hafta Ort. $\pm$ Ss	2. Hafta Ort. $\pm$ Ss	3. Hafta Ort. $\pm$ Ss	4. Hafta Ort. $\pm$ Ss	Grup içi p değeri	Grup içi anlamlılık
SD	118 $\pm$ 9,504	113,857 $\pm$ 11,524 ^{a,b}	100,857 $\pm$ 5,843 ^b	114,428 $\pm$ 7,913	108,142 $\pm$ 7,967 ^b	P<0,003	B - 2 2 - 3
SD + AO	109,857 $\pm$ 5,899	103,714 $\pm$ 11,571 ^{a,b}	99,428 $\pm$ 8,638 ^b	104,857 $\pm$ 18,39	99,285 $\pm$ 7,016	P<0,295	-
KD	107,428 $\pm$ 8,847	86 $\pm$ 13,613	92,857 $\pm$ 6,011	103,714 $\pm$ 15,228	102,571 $\pm$ 12,946 ^b	P<0,003	B - 1
KD + AO	108,285 $\pm$ 9,655	86,571 $\pm$ 6,214	88,142 $\pm$ 3,625	95,428 $\pm$ 9,795	84 $\pm$ 14,685	P<0,001	B - 1, 2
p değeri (One -Way Anova)	0,112	*0,001	*0,003	0,100	*0,003		
SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. *Aynı sütunda gruplar arası anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05). ^ap: KD grubu ile anlamlı değişim (p<0,05). ^bp: KD + AO grubu ile anlamlı değişim (p<0,05).							



Şekil 9: Gruplara göre açlık kan şekeri değerleri. Sonuçlar medyan ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup.

4.6. İNSÜLİN, ADİPONEKTİN, LEPTİN VE HOMA-IR DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Deney gruplarına ait insülin, adiponektin, leptin ve HOMA-IR değerleri Tablo 8 ve Şekil 10'da gösterilmiştir.

Deney sonu açlık insülin hormon düzeyi ölçümünde deney gruplarının insülin değerleri karşılaştırıldığında, SD grubu ortalama insülin değerlerinin diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek olduğu (SD + AO için $p < 0,001$; KD için $p = 0,005$; KD+AO için $p = 0,010$); SD+AO grubunun ortalama insülin değerlerinin ise en düşük olduğu ancak KD ve KD+AO grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$).

Deney sonu AKŞ ve açlık insülin değerlerine göre hesaplanan insülin direnci (HOMA-IR) değerlerine göre deney grupları karşılaştırıldığında, SD grubunun diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek HOMA-IR değerlerine

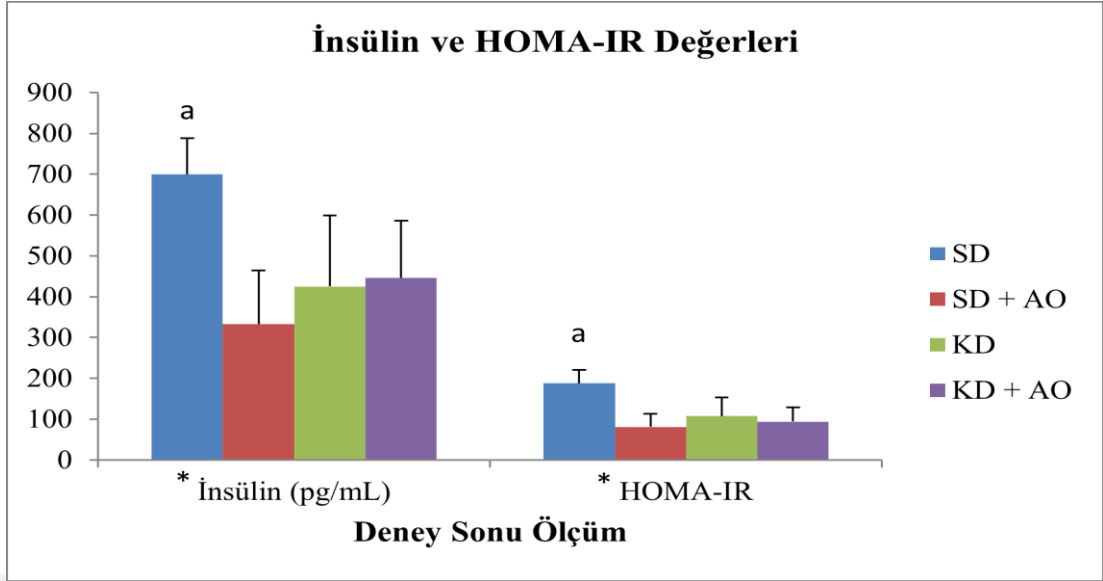
sahip olduğu gözlemlenmiştir (SD+AO için $p<0,001$; KD için $p=0,002$; KD+AO için $p<0,001$).

Deney sonu leptin ölçümünde deney gruplarının leptin değeri karşılaştırıldığında, SD grubunun SD+AO ve KD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek değere sahip olduğu saptanmıştır (SD+AO için $p=0,004$; KD için $p=0,006$).

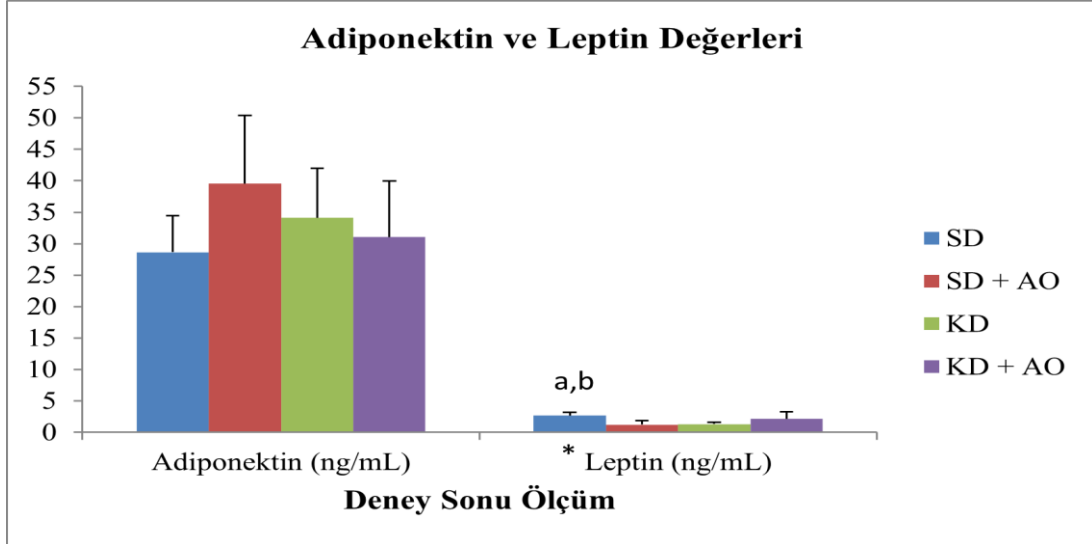
Deney grupları ortalama serum adiponektin değeri karşılaştırıldığında, SD+AO grubunda en yüksek; SD grubunda ise en düşük olduğu ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). KD ile KD+AO grubu karşılaştırıldığında KD+AO grubu ortalama insülin değeri daha düşük olduğu ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 8: Deney grupları serum insülin, adiponektin, leptin ve HOMA-IR sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	İnsülin (pg/mL) Ort. ± Ss	ADP (ng/mL) Ort. ± Ss	Leptin (ng/mL) Ort. ± Ss	HOMA-IR Ort. ± Ss
SD	699,526 ± 87,838 ^{a,b,c}	28,634 ± 5,838	2,684 ± 0,530 ^{a,b}	187,577 ± 33,455 ^{a,b,c}
SD + AO	332,195 ± 131,759	39,551 ± 10,791	1,247 ± 0,660	81,154 ± 31,891
KD	425,316 ± 173,447	34,093 ± 7,850	1,303 ± 0,320	107,474 ± 45,103
KD + AO	445,842 ± 140,541	31,047 ± 8,887	2,170 ± 1,056	93,708 ± 34,626
p değeri (One -Way Anova)	*<0,001	0,122	*0,001	*<0,001
SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. ADP: Adiponektin. HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirmesi-İnsülin direnci. *Aynı sütunda gruplar arası anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir (p<0,05). ^a p: SD + AO grubu ile anlamlı değişim (p<0,05). ^b p: KD grubu ile anlamlı değişim (p<0,05). ^c p: KD+AO grubu ile anlamlı değişim (p<0,05).				



Şekil 11: Deney grupları insülin, HOMA-IR sonuçları. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. *Aynı sütunda kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir ($p<0,05$). ^ap: SD+AO, KD, KD+AO grubu ile anlamlı değişim ($p<0,05$).



Şekil 10: Deney grupları adiponektin, leptin hormon sonuçları. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. *Aynı sütunda kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir ($p<0,05$). ^ap: SD+AO grubu ile anlamlı değişim ($p<0,05$). ^bp: KD grubu ile anlamlı değişim ($p<0,05$).

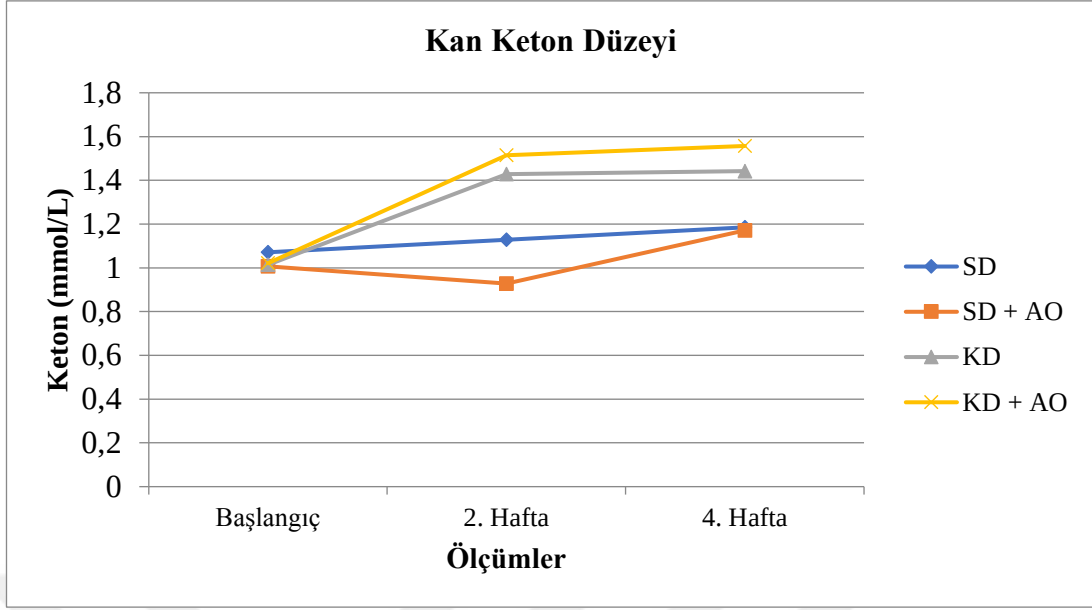
4.7. KAN KETON DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

Deney gruplarına ait başlangıç, 2. Hafta ve 4. Hafta ortalama kan keton değerleri Tablo 9 ve Şekil 12’de gösterilmiştir. Deney başlangıcında kan keton seviyelerinde istatistiksel bir farkın olmadığı ancak ikinci haftadan itibaren gruplar arası farklılıklar oluşmaya başladığı görülmüştür. İkinci hafta kan keton düzeyleri ölçümünde, SD+AO grubu ile KD ve KD+AO grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır (KD için $p=0,003$; KD + AO için $p<0,001$). Aynı zamanda, KD+AO grubunun, SD grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (SD için $p=0,26$). Dördüncü hafta ortalama kan keton düzeyleri karşılaştırıldığında SD+AO grubu ortalama değerlerinin KD+AO grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (SD+AO ve KD+AO için $p=0,043$).

Grup içi haftalık kan keton düzeyleri karşılaştırıldığında SD grubunda haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,005$), SD+AO grubunda 2. Hafta ve 4. Hafta arasında ($p=0,022$), KD grubunda başlangıç ve 4. Hafta arasında ($p=0,010$), KD+AO grubunda ise başlangıç keton düzeyleri ile 2. Ve 4. Haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede artış olduğu saptanmıştır (2 için $p=0,010$; 4 için $p=0,013$)

Tablo 9: Deney grupları kan keton sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	Başlangıç Ort. ± Ss	2. Hafta Ort. ± Ss	4. Hafta Ort. ± Ss	Grup içi p değeri	Grup içi anlamlılık
SD	1,071 ± 0,162	1,128 ± 0,111 ^a	1,185 ± 0,254	P<0,280	-
SD + AO	1,007 ± 0,083	0,928 ± 0,16 ^{a,b}	1,171 ± 0,138 ^a	P<0,002	2 - 4
KD	1,014 ± 0,146	1,428 ± 0,335	1,442 ± 0,282	P<0,003	B - 4
KD + AO	1,021 ± 0,186	1,514 ± 0,267	1,557 ± 0,31	P<0,002	B - 2,4
p değeri (One -Way Anova)	0,850	*<0,001	*0,020		
SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. *Aynı sütunda gruplar arası anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05). ^a p: KD + AO grubu ile anlamlı değişim (p<0,05). ^b p: KD grubu ile anlamlı değişim (p<0,05).					



Şekil 12: Deney grupları kan keton düzeyleri sonuçları. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup.

4.8. SERUM LİPİD DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

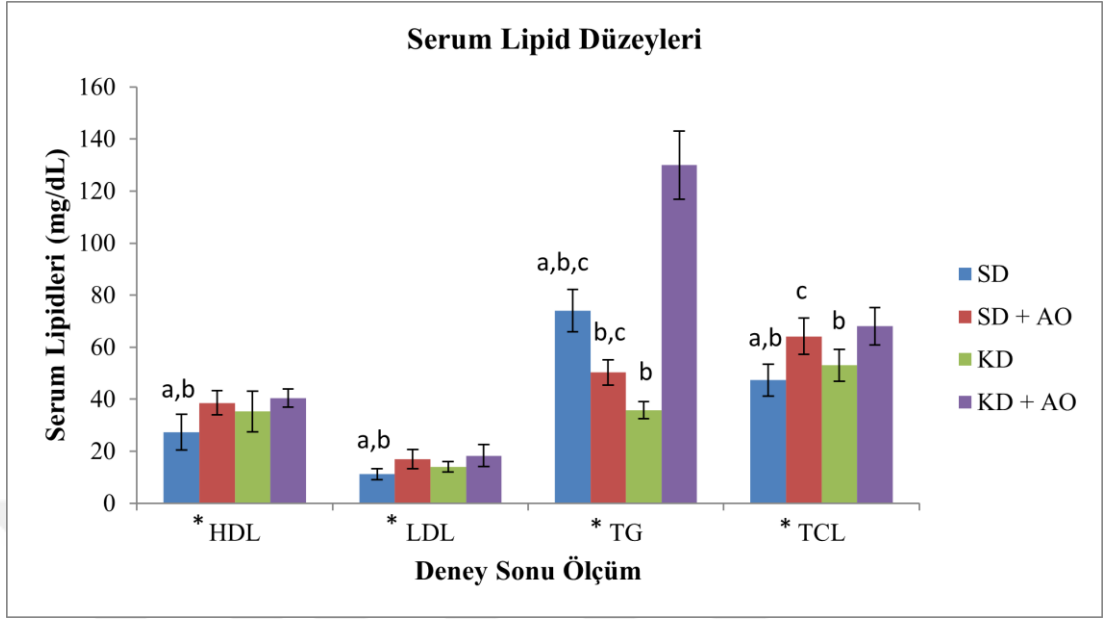
Deney gruplarına ait ortalama serum lipid değerleri Tablo 10 ve Şekil 13’de gösterilmiştir. Deney gruplarının ortalama HDL ve LDL değerleri karşılaştırıldığında, SD grubunda SD+AO ve KD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (HDL: SD+AO için $p=0,008$; KD+AO için $p=0,002$; LDL: SD+AO için $p=0,011$; KD+AO için $p=0,002$). Deney gruplarının ortalama serum TG değerleri karşılaştırıldığında, SD grubunda SD+AO ve KD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek (SD+AO için $p<0,001$; KD için $p<0,001$); KD+AO grubundan ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır (KD+AO için $p<0,001$). SD+AO grubu ortalama TG değerleri KD grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0,016$); KD+AO grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). KD grubunda ise KD+AO grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Deney grupları ortalama serum TCL değerleri karşılaştırıldığında, SD grubunun, SD+AO ve KD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük (SD+AO için $p<0,001$; KD+AO için $p<0,001$); SD+AO grubunda KD grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0,021$); KD grubunun KD+AO grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0,002$).



Tablo 10: Deney grupları serum lipid sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	HDL (mg/dL) Ort. ± Ss	LDL (mg/dL) Ort. ± Ss	TG (mg/dL) Ort. ± Ss	TCL (mg/dL) Ort. ± Ss
SD	27,271±6,911 ^{a,b}	11,142±2,193 ^{a,b}	74 ± 8,124 ^{a,b,c}	47,285±6,102 ^{a,b}
SD + AO	38,6±4,674	17±3,651	50,285±4,855 ^{b,c}	64,142±6,986 ^c
KD	35,3±7,81	14±2,081	35,857±3,287 ^b	53±6,191 ^b
KD + AO	40,4±3,5	18,285±4,27	130±13,106	68±7,094
p değeri (One -Way Anova)	*0,002	*0,001	*<0,001	*<0,001
SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit, TCL: Total kolesterol *Aynı sütunda grular arası anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05). ^a p: SD + AO grubu ile anlamlı değişim (p<0,05). ^b p: KD + AO grubu ile anlamlı değişim (p<0,05). ^c p: KD grubu ile anlamlı değişim (p<0,05).				



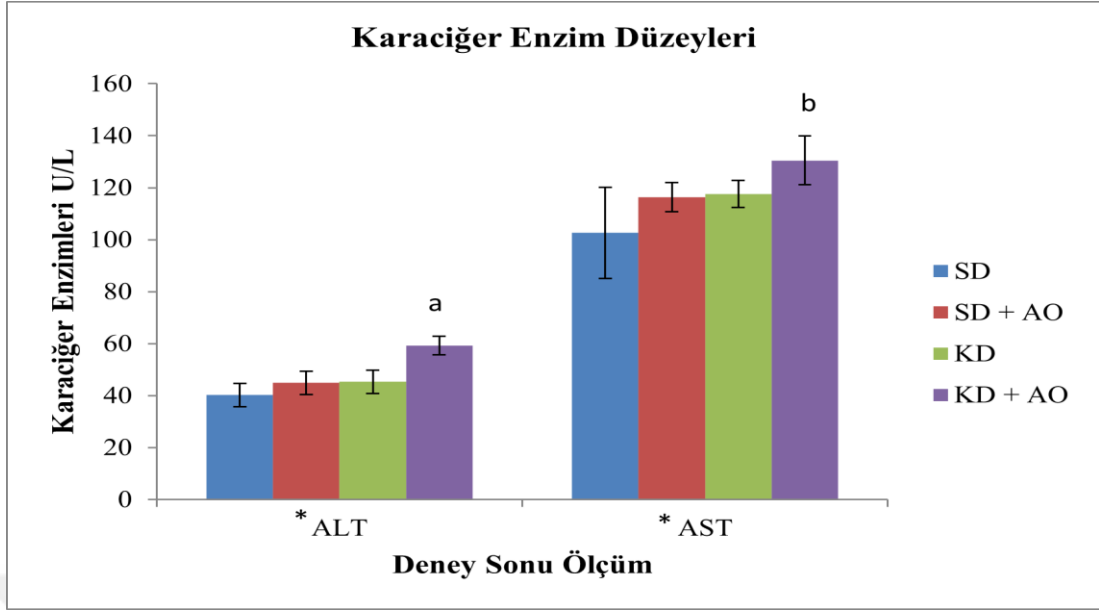
Şekil 13: Deney grupları serum lipid düzeyleri sonuçları. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit, TCL: Total kolesterol *Aynı sütunda kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir ($p<0,05$). ^ap: SD + AO grubu ile anlamlı değişim ($p<0,05$). ^bp: KD + AO grubu ile anlamlı değişim ($p<0,05$). ^cp: KD grubu ile anlamlı değişim ($p<0,05$).

4.9. KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Deney gruplarına ait ortalama karaciğer enzimlerinden AST ve ALT değerleri Tablo 11 ve Şekil 14’de gösterilmiştir. Deney gruplarının ortalama ALT değerleri karşılaştırıldığında; KD+AO grubuna kıyasla SD, SD+AO ve KD gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir (hepsi için $p<0,001$). Deney gruplarının deney sonundaki AST değerleri karşılaştırıldığında ise; SD ve SD+AO gruplarında KD+AO grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (SD için $p=0,027$; SD + AO için $p=0,040$).

Tablo 11: Deney grupları karaciğer enzim sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	ALT (IU/L) Ort. $\pm$ Ss	AST (IU/L) Ort. $\pm$ Ss
SD	40,185 $\pm$ 4,497 ^a	102,571 $\pm$ 17,453 ^a
SD + AO	44,914 $\pm$ 4,469 ^a	116,285 $\pm$ 5,648 ^a
KD	45,285 $\pm$ 4,542 ^a	117,571 $\pm$ 5,126
KD + AO	59,242 $\pm$ 3,602	130,428 $\pm$ 9,396
p değeri (One -Way Anova)	*<0,001	*<0,001
SD: Standart diyet uygulanan kontrol grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet uygulanan grup, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz. *Aynı sütunda gruplar arası anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir (p<0,05). ^a p: KD+AO grubu ile anlamlı değişim (p<0,05).		



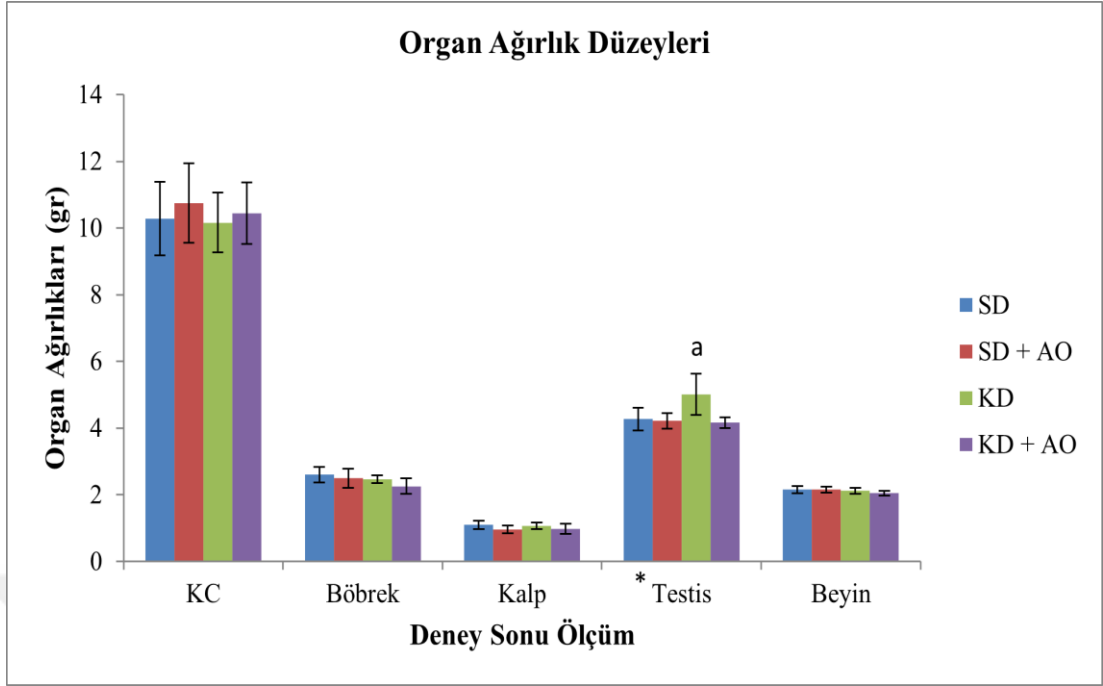
Şekil 14: Deney grupları karaciğer enzim düzeyleri sonuçları. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. SD: Standart diyet uygulanan kontrol grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet uygulanan grup, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz. *Aynı sütunda kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir ($p<0,05$). ^ap: SD, SD+AO ve KD grupları ile anlamlı değişim ($p<0,05$). ^bp: SD ve SD+AO grupları ile anlamlı değişim. ($p<0,05$).

4.10. DENEY SONU ORGAN AĞIRLIKLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Deney gruplarına ait karaciğer, böbrek, kalp, testis ve beyin organları ortalama ağırlık değerleri Tablo 12 ve Şekil 15’de gösterilmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda gruplar arası karaciğer, böbrek, kalp ve beyin dokuları ortalama ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0,05$), testis dokusu ortalama ağırlıkları ise; KD grubunda SD, SD+AO ve KD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğu saptanmıştır (SD için $p=0,007$; SD + AO için $p=0,004$; KD + AO için $p=0,002$).

Tablo 12: Deney grupları organ ağırlıkları sonuçları

Gruplar Her grup (n=7)	Karaciğer (mg) Ort. ± Ss	Böbrek (mg) Ort. ± Ss	Kalp (mg) Ort. ± Ss	Testis (mg) Ort. ± Ss	Beyin (mg) Ort. ± Ss
SD	10,286 ± 1,1	2,6 ± 0,24	1,101 ± 0,123	4,272 ± 0,338 ^a	2,154 ± 0,108
SD + AO	10,743 ± 1,194	2,498 ± 0,283	0,956 ± 0,117	4,218 ± 0,234 ^a	2,16 ± 0,09
KD	10,161 ± 0,892	2,473 ± 0,117	1,07 ± 0,092	5,009 ± 0,625	2,121 ± 0,093
KD + AO	10,444 ± 0,92	2,258 ± 0,226	0,975 ± 0,155	4,165 ± 0,164 ^a	2,048 ± 0,076
P (One -Way Anova)	0,746	0,059	0,106	*0,001	0,120
SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. *Aynı sütunda gruplara arası anlamlı farklılığı göstermektedir (p<0,05). ^a p: KD grubu ile anlamlı değişim (p<0,05).					



Şekil 15: Deney grupları organ ağırlıkları sonucu. Sonuçlar ortalama ve standart sapma değerlerine göre grafiklenmiştir. SD: Standart diyet grubu, SD+AO: Standart diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup, KD: Ketojenik diyet grubu, KD+AO: Ketojenik diyet ile aralıklı oruç uygulanan grup. KC: Karaciğer. *Aynı sütunda kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılığı göstermektedir ($p<0,05$). ^ap: SD, SD+AO ve KD grupları ile anlamlı değişim ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obezite, giderek yaygınlaşan küresel bir sağlık problemidir. Obez bireyler, gastrointestinal bozukluklar, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, solunum problemleri, eklem ve kas hastalıkları gibi birçok komorbidite açısından büyük risk taşırlar (Fruh 2017). Kanıtlar, %5-10'luk bir kilo kaybının komorbiditelerin risk faktörlerini düşürmek ve sağlıksal klinik olarak anlamlı iyileşmeleri gözlemlemek için gerekli olduğunu savunmaktadır (Jensen et al. 2014). “Beslenme Akademisi” başarılı bir kilo kaybı elde etmek ve bunu uzun süre sürdürebilmek için yaşam tarzında değişiklikler yapmayı önermektedir; harcanan enerjiyi yükseltmek için fiziksel aktiviteyi artırmak, alınan enerjiyi düşürmek için diyet programı uygulamak ilk önerilerdendir. Birçok diyet yaklaşımı, enerji dengesinde bu farkı yaratabilir. Tarihsel olarak, birçok diyet popüler olmuştur. Bu diyetler genellikle üç başlık altında sınıflandırılır: Zaman değişikliğine dayalı diyetler, makro besin ögesi bileşimi değişimine dayalı diyetler ve belirli yiyecek ve içecek gruplarının kısıtlandığı diyetler. Öğün zamanı değişikliğine dayalı diyetlere örnek olarak “Aralıklı Oruç” diyetini; makro besin ögesi değişimine dayalı diyetlere ise yüksek yağlı düşük karbonhidratlı “Ketojenik Diyeti” örnek verebiliriz. Bu örnekler günümüzde yaygın bir şekilde uygulanmaktadır (Freire 2020).

Biz çalışmamızda “Aralıklı Oruç” ve “Ketojenik Diyeti” sıçanlar üzerinde ayrı ayrı ve beraber uygulayarak elde ettiğimiz sonuçları obezite ile ilişkili biyokimyasal parametreler ile değerlendirmeyi hedefledik. Bu hedef kapsamında deney sonunda tüm sıçanların; kilogramları, boy uzunlukları, BKİ değerleri, deney sonu yağ dokusu ağırlıkları, AKŞ değerleri, HOMA-IR değerleri, açlık-tokluk mekanizması ile ilişkili hormon düzeyleri, kan keton düzeyleri, kan lipidleri, karaciğer enzimleri, deney sonu organ ağırlıkları incelenmiş ve bazı sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışma başlangıcında, deney sürecimize dâhil olan tüm sıçanların gelişim ve büyüme çağında olması sebebiyle, deney sonunda tüm deney hayvanlarımızda kilo artışı gözlemlenmiştir (Sengupta 2013). Uygulanan diyet yöntemine göre sıçanların vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmuştur.

Dört hafta uygulanan deney süresince vücut ağırlığı ölçümlerinde 3. ve 4. haftalarda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmuştur. Üçüncü hafta vücut ağırlığı ölçümünde SD+AO grubu SD ve KD grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az kilo almıştır. Deney sonu yapılan vücut ağırlığı ölçümünde ise KD+AO grubu KD grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha az kilo aldığı gözlemlenmiştir. Her iki ölçümde aralıklı oruç uygulanan grubun daha az kilo alması dikkat çekmektedir.

Kim ve ark. yaptığı bir çalışmada farelerde 2:1 (2 beslenme gününün ardından 1 oruç günü) izokalorik AO rejimi uygulanmış ve serbest beslenen farelere kıyasla oruç tutan farelerde önemli bir şekilde kilo kaybı indüksiyonunu takiben %21'lik kalori alımı azalmasıyla hiperfajik davranışların azaldığı gözlemlenmiştir (Kim et al. 2019). Geçmişte 6 aydan uzun bir süre alternatif gün orucu uygulayan bireyler üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada 4 haftalık AO uygulamasının bireylerde vücut ağırlığını yaklaşık %5 azaltacağı vurgulanmıştır (Stekovic et al. 2019). Literatürdeki bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları gösteriyor ki aralıklı oruç vücut ağırlığının kontrolü ve kilo vermede etkili olmaktadır.

Çalışmamızda deney süresince sıçanların boy uzamalarında herhangi bir anlamlı istatistiksel farkın oluşmadığı gözlemlenmiştir. Bu, bize adölesan dönemde boy uzamasını etkileyecek herhangi bir olumsuz diyet müdahalesinin yapılmadığını göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda düşük protein oranına sahip diyetlerin yan etkisi olarak büyüme ve gelişmede yavaşlamalar dikkat çekmektedir (Bielohuby et al. 2010).

BKİ değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında 3. ve 4. hafta elde edilen verilerde SD+AO ve KD+AO gruplarının BKİ değerlerinin KD grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Grup içi ölçümlerde ise SD, SD+AO ve KD+AO gruplarının deney sonuna doğru BKİ değerlerinin istatistiksel

olarak anlamlı bir şekilde düşmesi dikkat çekmektedir. Deney hayvanlarının daha az kilo alması ve boy uzamasının devam etmesi bunun sebeplerindendir. KD grubunda beklenenin aksine BKİ değerinde haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır. Bu durumun sebebi, merkezde yeterli sayıda metabolik kafes olmadığından deney süresinde barınma için tel kafeslerin kullanılmış olması ve hayvanlara günlük belirli kaloride yem verilmesi ve uzun açlıklar sebebiyle kendi dışkıları ve kafeslerde altlık olarak kullanılan mısır koçanı ile beslenme ihtimalleri olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda vücut ağırlığı farkı, boy uzunluğu, BKİ değerleri gibi antropometrik değerler; vücut yağ kompozisyonu ile beraber değerlendirilmektedir. Biz de çalışmamızda bunu tespit edebilmek için sıçanların epididimal, retroperitoneal, visseral ve subskapular kahverengi yağ dokularını deney sonunda tartarak bir çıkarıma varmayı hedefledik. Bu bağlamda, SD+AO grubunun toplam (epididimal, retroperitoneal, visseral, kahverengi yağ dokusu) yağ miktarında diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmuştur. Batın içi visseral yağ ölçümünde ise KD grubunun diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek batın içi visseral yağa sahip olduğu görülmüştür.

Visseral obezite karın boşluğu ve vücudun orta kısmında yağ birikiminden kaynaklanmaktadır. Visseral yağ dokusu karaciğer, mide, bağırsaklar gibi önemli organların çevresinde bulunur ve arterlerde yağ birikimine sebep olabilir (Zang et al. 2022). ADA'nın abdominal obeziteyi azaltmak için etkili bir diyet yöntemi olduğu literatürde desteklenmiştir. Park ve ark. ADA'nın obez ve fazla kilolu erişkin bireylerde BKİ, vücut ağırlığı, bel çevresi değerlerini azalttığına dair bir meta-analiz yayınlamıştır (Park et al. 2020). Fareler üzerinde yapılan bir ketojenik diyet çalışmasında, KD ile beslenen farelerin normal beslenen farelere göre daha az kilo aldığı ancak yağ kütlesinde önemli bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Yağ kütlesi/vücut ağırlığı oranı karşılaştırılmış ve tedavinin ilk haftasından sonra ketojenik ve kontrol fareleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmuştur ve ketojenik farelerde bu oran 2,4 kat daha yüksek bulunmuştur (Ribeiro et al. 2008). Bu da ketojenik diyetin hayvanlarda tek başına etkili olamayacağını veya deney süresinin kısa olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

“Alternatif Dönüşümlü Açlık” diyetinin normal kilolu veya hafif kilolu deneklerde (BKİ 26 ± 1 kg/m²; on iki hafta) veya obez deneklerde (BKİ $33,8 \pm 1$ kg/m²; sekiz hafta, BKİ 34 ± 1 kg/m²; altı ay) etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sonunda deneklerin vücut ağırlığı karşılaştırıldığında sekiz haftalık denek grubunda %5,8, on iki haftalık denek grubunda %6,5, altı aylık denek grubunda %7,8 oranında bir fark meydana gelmiştir. Yağ kütlesinde ise sekiz haftalık denek grubunda 5,4 kg; on iki haftalık denek grubunda 3,6 kg; altı aylık denek grubunda 6,3 kg fark olduğu bildirilmiştir. Genellikle ADA süresi uzadıkça, farkın arttığı, yağsız vücut kütlesi ve kemik mineral yoğunluğunun değişmediği rapor edilmiştir (Barnosky et al. 2017, Varady et al. 2009, Varady et al. 2013).

Kahverengi yağ doku ağırlıkları değerlendirildiğinde SD+AO ve KD+AO gruplarında SD ve KD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek kahverengi yağa sahip olması dikkat çekmektedir. Kahverengi yağ dokusunun etkin hale getirilmesi ve beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştürülmesi obezite ve komorbiditeleri için umut verici bir tedavi olarak görülmektedir (Li et al. 2017). Çalışmamızda hem ketojenik diyetin hem de aralıklı orucun böyle bir potansiyel etkisinin olduğu görülmüştür.

AKŞ ölçümünde deney grupları arasında KD+AO grubunun 4 hafta boyunca çoğunlukla diğer deney gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük AKŞ değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Grup içi zamana bağlı değişimler incelendiğinde ise KD+AO grubunun 1. ve 2. Haftalarda AKŞ değerinin, başlangıç AKŞ değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha düşük olduğu göze çarpmaktadır. SD+AO grubunda haftalar arasında AKŞ değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır. Serum insülin düzeyi ölçümünde SD kontrol grubunun diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek değerlere sahip olduğu saptanmıştır.

İnsülin direnci ve bozulmuş glikoz homeostazı, tip 2 diyabetin patogenezinde önemli kilometre taşlarıdır (Zhu et al. 2020). Biz de çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle insülin direncini tespit edebilmek amacıyla HOMA-IR düzeylerini inceledik ve serum insülin düzeyi ölçümüne paralel olarak SD grubunun diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek insülin direnci değerlerine sahip olduğu

gözlemlendi. Çalışmamızda aralıklı oruç ve ketojenik diyetin hem tek başına hem de beraber uygulanmasının kontrol grubuna kıyasla serum insülin ve HOMA-IR değerlerinde düşüş sağladığı saptanmıştır. Obeziteden kaynaklanan diyabet; insülin direnci, hiperglisemi ve ilerleyici beta hücre yetmezliğiyle karakterizedir. Literatürde aralıklı oruç ve ketojenik diyetin diyabet belirteçleri üzerinde birçok olumlu etkisine dair çalışmalar mevcuttur (Arnason et al. 2017, Saslow et al. 2017). Yapılan bir çalışmada, fazla kilolu veya obez ve insülin direncine sahip yetişkinlerde ADA denenmiş ve günlük kalori kısıtlı diyetle etkisi karşılaştırılmıştır. 12. Hafta sonunda her iki grupta kilo kaybının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. BKİ ve yağ kütlesi ise her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Ancak açlık insülin ve insülin direnci değerlerinde ADA uygulayan bireylerde, günlük kalori kısıtlı diyet uygulayan bireylere kıyasla daha büyük düşüşler gözlemlenmiştir. Yağsız kütle, visseral yağ kütlesi, HDL ve LDL kolesterol, trigliseritler, kan basıncı ve CRP her iki diyet grubunda da değerleri değişmeden kalmıştır (Gabel et al. 2019). Sağlıklı zayıf deneklerde yağ ve rafine karbonhidrat içeriği yüksek bir öğünden sonra lif ve meyveler açısından yüksek bir öğün tüketimine kıyasla postprandiyal insülin salgılanmasının arttığı ve inflamasyonun yükseldiği tespit edilmiştir (Ghanim et al. 2009). Buna paralel olarak, aşırı kilolu yetişkinlerde 12 haftalık bir KD diyet uygulamasının insülin direnci ve birkaç serum inflamatuvar belirteç seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir (Forsythe et al. 2008). Başka bir çalışmada 12 hafta boyunca ketojenik diyet ile beslenen fareler öglisemik (kan şekeri değeri sıklıkla 250 <mg/dl) kalsa da ortalama insülin seviyeleri ve HOMA-IR düzeyleri azalmıştır ve intraperitoneal glikoz tolerans testleri ile değerlendirildiğinde glikoz intoleransı sergilemiştir (Garbow et al. 2011). T2DM hastalarının dahil edildiği bir pilot çalışmada 5:2 şeklinde uygulanan ADA diyeti sonucunda on iki hafta sonra HbA1c düzeyi %7,4 ve insülin konsantrasyonları %0,9 oranında düşüş göstermiştir (Carter et al. 2016).

Visseral yağ dokusundan leptin, adiponektin gibi adipokinler salgılanır (López-Jaramillo et al. 2014). Leptinin, hipotalamusa ve beynin diğer bölgelerine sinyal göndererek gıda alımını baskıladığı ve enerji harcamasını yükselttiği bilinmektedir (Minokoshi et al. 2012). Leptin ve insülin, enerji homeostazının nörohormonal regülasyonunda önemli rollere sahiptir. 19 obez ve 18 anoreksik yetişkinin dahil

olduğu bir çalışmada açlık ve tokluk leptin ve insülin düzeyleri incelenmiş ve bazal insülin düzeyinin anoreksik hastalarda en düşük, obez bireylerde ise en yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Açlık leptin seviyesi ise obezlerde daha yüksek anoreksik bireylerde daha düşüktür. Obezitede BKİ ve bazal leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda yemekten 2 saat sonrasında leptin seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Obez hastalarda ise yemek sonrasında leptin seviyesi düşmüştür (Korek et al. 2013). Yapılan farklı çalışmalarda yüksek BKİ seviyelerine ve insülin direncine sahip hastaların leptine de direnç gösterdiği ve leptin seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (López-Jaramillo et al. 2014). Adiponektin, hepatik yağ asidi ve iskelet kası oksidasyonunda artış; hepatik glikoneogeneze azalma ve glikoz alımında artış ile sonuçlanan farklı reseptörler üzerinde etki gösterir. Adiponektin seviyelerinin visseral yağ artışı ile azaldığı gözlemlenmektedir. Obezite ve insülin direncine sahip hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada leptin ve adiponektin düzeylerinde oluşan dengesizliğin Tip 2 Diyabet riskini yükselten metabolik değişikliklere sebep olduğu bulunmuştur (López-Jaramillo et al. 2014). Biz de çalışmamızda bozulmuş açlık-tokluk mekanizmasını tespit edebilmek için adiponektin ve leptin hormon düzeylerini inceledik ve istatistiksel değerlendirmelere baktığımızda adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın oluşmadığı; Leptin seviyelerinde ise SD grubunun, SD+AO ve KD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek değerlere sahip olduğu saptanmıştır. Literatürde adiponektinin insülin aktivitesini düzenlediği, insülin seviyesini azalttığı ve beta hücre fonksiyonlarını iyileştirdiği vurgulanmıştır (Turner et al. 2014). Bizim çalışmamızda adiponektin düzeyleri SD+AO grubunda en yüksek ortalamaya sahip olduğunu daha sonra sırasıyla KD ve KD+AO gruplarında olduğunu SD grubunda ise en düşük olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımızdan da görüldüğü gibi ketojenik diyet ve aralıklı oruç müdahalelerinin adiponektin düzeylerini artırdığı aşıkardır. Birkaç çalışmada aralıklı orucun yağ kaybı olmasa bile leptin seviyelerini azalttığı; adiponektin seviyelerini yükselttiği ve bunun sonucunda insülin direncinde iyileşme sağladığı vurgulanmıştır (Cho et al. 2019). Adiponektin seviyesindeki artış, doku ve organların insülin duyarlılığının yükselmesine ve sonucunda insülin direncinin düşmesine sebep olur. Ghrelin seviyesi azalarak iştah düşer ve erken tokluk sağlayan leptin seviyeleri yükselir (Feizollahzadeh et al. 2014, Turner et al. 2014). Bir başka çalışmada leptin:

insülin oranında ortaya çıkan değişikliğin daha yavaş kilo alımında rol oynayabileceği çünkü her iki hormonun aynı yönde değişebileceği vurgulanmaktadır (Havel 2001). Bizim çalışmamızda SD grubunun insülin ve leptin seviyelerinin birbirine paralel olarak diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olması dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde çeşitli aralıklı oruç yöntemlerinin serum leptin düzeyini azalttığı tespit edilmiştir (Varady et al. 2013, Carter et al. 2016, Catenacci et al. 2016, Bhutani et al. 2010). Bu durum, bizim çalışmamızda SD grubuna kıyasla SD+AO grubunun serum leptin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha düşük olmasını destekler niteliktedir.

Keton cisimleri hepatositlerde, adipositler tarafından dolaşıma katılan ketojenik aminoasitlerin dönüştürülmesinden ve yağ asitlerinin β oksidasyonundan oluşan asetil-CoA'dan üretilir (Eichhorn et al. 2011). Toplam alınan enerji ve karbonhidrat miktarının büyük oranda azaltılması, insülin ve glikoz seviyelerinin düşerek iç veya dış yağlardan keton cisimleri üretmeye zorlar. Üretilen keton cisimleri beyin için alternatif bir enerji kaynağı olur. Hatta glikozdan daha verimli olabilir (Veech et al. 2001). Deney süresince belirli aralıklarla sıçanların kan keton düzeyleri ölçülmüştür. Bu ölçümler sonucunda SD+AO grubunun KD ve KD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha düşük keton seviyelerine sahip olduğu; KD+AO grubunun ise SD grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek keton seviyelerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Deney sonu kan keton düzeyi ölçümünde ise benzer şekilde SD+AO grubunun KD+AO grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük keton seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır. Grup içi analizler incelendiğinde SD + AO, KD ve KD+AO gruplarında başlangıç ve deney sonu arasında keton seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış grafiğinin olması dikkat çekmektedir. Uygulanan oruç diyetlerinin ana sebebi, bir enerji kaynağı olarak glikoz yerine yağ asitleri ve keton cisimlerinin oksidasyonunu en yüksek seviyeye çıkarmaktır (Templeman et al. 2017). Ketojenik diyet hızlı ve etkili bir kilo verme yöntemi olarak ilgi görmektedir. Ketojenik diyetin ana amaçlarından biri beslenme ketozisini indükleyerek hastada iştahı kapatmaktır (Sumithran et al. 2013). Çalışmamızda literatüre paralel olarak aralıklı oruç ve ketojenik diyet uygulanan grupların kan keton düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hem ketojenik diyet hem de aralıklı oruç kan keton düzeyinin yükselmesini tetiklemiş olsa da bu yükselişin KD ve

KD+AO gruplarında serbest yağ asitlerinin keton cisimlerine dönüşerek enerji için kullanılmasını sağlayacak düzeyde olmadığını düşündürmektedir.

Diyet türlerinin kan lipid seviyelerine etkisi sıklıkla araştırılmaktadır. Çalışmamızda deney sonu elde ettiğimiz verilere göre SD+AO ve KD+AO grupları SD grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek HDL ve LDL seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. TG değerleri karşılaştırıldığında ise KD+AO grubu istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde SD, SD+AO ve KD gruplarından daha yüksek olması dikkat çekmektedir. KD grubunun SD ve SD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük TG seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır. TCL değerlerinin analizinde KD+AO grubu TCL değeri SD ve KD gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir. SD+AO grubunun ise KD grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek TCL değerlerine sahip olduğu saptanmıştır.

Yayınlanan bir derlemede 3-12 haftalık ADA diyetleri incelenmiş ve bu diyetlerin normal kilolu, fazla kilolu ve obez yetişkinlerde vücut ağırlığını ve yağ kütlelerini, LDL kolesterolü, trigliseriti, total kolesterolü ve kan basıncı düzeylerini düşürmekte etkili olduğu saptanmıştır (Tinsley and La Bounty 2015). İncelenen sekiz adet ADA çalışmasının üçünde bu diyetlerin LDL kolesterol veya trigliseritte iyileşmeler sağladığı görülmüştür (Patterson and Sears 2017). Yapılan çalışmalar kapsamlı bir şekilde incelendiğinde ADA uygulamasının total kolesterol, trigliseritte azalmaya (Johnson et al. 2007, Varady et al. 2009) ve aynı şekilde LDL kolesterolde de düşüşe (Varady et al. 2009) sebep olduğu belirtilmiştir. Literatür ve çalışmamız karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilememiştir ancak literatür çalışmalarının çoğunun obez veya fazla kilolu insanlar üzerinde yapıldığı atlanmamalıdır. Yapılan bir çalışmada sıçanların uyku periyodunda beslenmelerinin lipid yapımını ve trigliserit depolamasını yükselttiği, lipid profilini olumsuz etkilediği vurgulanmıştır (Yoshida et al. 2012). Bizim çalışmamızda da tüm gruplar uyku periyodunda beslenmiştir ve bu durum kan lipidlerinde olumsuzluklara sebebiyet vermiş olabileceğini düşündürmüştür. Ketojenik diyet çalışmalarının diyet içerikleri ve süresi oldukça önem taşımaktadır. Ketojenik diyet ile beslenen fareler ile 14 günlük bir çalışmada yağ lipidleri ve trigliserit düzeylerinde hiçbir değişim saptanmamıştır (Murata et al. 2013).

Ancak dört haftalık bir çalışmada standart diyet ve iki adet farklı içeriğe sahip ketojenik diyet karşılaştırılmış ve çok yüksek yağa sahip ketojenik diyet grubunun HDL seviyesi düşerken, trigliserit seviyeleri yükselmiştir. Ancak üç grup arasında kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Bielohuby et al. 2013). Daha uzun süreli (28-80 hafta) çalışmalarda ketojenik diyetle beslenen farelerin plazma toplam kolestrol ve trigliserit düzeylerinde iki kat artış saptanmıştır (Ellenbroek et al. 2014, Dashti et al. 2006). Ketojenik diyetin etkilerinin çoğu, organizma metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkilidir. Diyet karbonhidratlarının eksikliği veya azalması nedeniyle, plazmada insülin düşüşü ve glukagon artışı gözlenir, bu da hepatik glikojenoliz ve glikoneogenezi ve ayrıca hormona duyarlı lipazın artmasıyla adipoz dokusunun lipolizini destekler. Dört-yedi gün boyunca karbonhidrat kısıtlaması, glikojenolizin tükenmesine ve serbest yağ asitleri (FFA), asetil-CoA (mitokondriyal beta-oksidasyon yoluyla) ve keton cisimlerinin düzeylerinin yükselmesiyle birlikte ketogenezde artışa yol açar (Yakupova et al. 2022). Keton cisimleri sadece KD ile değil aynı zamanda oruç tutarak da arttırılabilir. Normal olarak, keton cisimcikleri insan karaciğeri tarafından günde yaklaşık 300 g miktarında üretilir ve ketonlar tok durumda enerji gereksinimlerinin yaklaşık %5'ini sağlayabilir, uzun süreli açlıkta %20'ye yükselir. Bu nedenle, uzun süreli açlık veya şiddetli egzersiz, keton fazlalığına yol açabilir ve ketozise neden olabilir. Açlık sırasında, hepatik glikojen rezervleri önce glikojenoliz ile parçalanarak glikozu dolaşıma verir. 1-2 günlük açlıktan sonra, glikoz büyük ölçüde glikoneogenez yoluyla elde edilirken, daha sonra glikojen depoları tükenir ve glikoneogenez, organizmanın enerji gereksinimlerini karşılamak için glikojenoliz ile birlikte çalışır. Bu durumda, glukoneogenez için ana substrat, adipoz dokuda trigliseritlerin hidrolizi ile üretilen 3-monoasilgliseroldür. Açlık sırasında, karaciğer tercihen yağ asitlerini keton cisimlerine dönüştürür. Bu metabolik değişim keton cisim sentezi ve β -oksidasyonun yeri olan hepatik mitokondri seviyesinde meydana gelmektedir (McPherson and McEneny 2012, Wang et al. 2008). Çalışmamızda KD+AO uygulanan grubun LDL, TG ve TCL düzeylerinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olması ancak KD grubunda böyle bir yükselmenin görülmemesi literatürden farklı sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Ancak çalışmamızın kısa süreli olması ve hem ketojenik diyet hem de açlık ile lipolizin tetiklenmesi sonucunda kan lipid profilinin

yükselmesi; kan keton seviyelerinde artışa neden olsa bile bu artışın ketozisi tetikleyecek kadar yüksek olmaması sonucunda serbest yağ asitlerinin keton cisimlerine dönüşerek enerji için kullanılmamasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda aralıklı oruç ve ketojenik diyetin karaciğer enzim düzeylerine etkisi incelendiğinde ALT düzeyinin, KD+AO grubunda diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; benzer şekilde AST düzeyinin, KD+AO grubunda SD ve SD+AO gruplarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek değerlere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada yetişkin bireylerde ADA egzersizle veya tek başına uygulanarak, intrahepatik trigliserit düzeyine etkisi karşılaştırılmıştır. ADA ve egzersizin beraber uygulandığı grupta kontrol grubuna göre vücut ağırlığı, yağ kütlesi, bel çevresi ve ALT düzeyi önemli oranda azalmış; insülin duyarlılığı anlamlı bir derecede artmıştır. AST düzeyinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Ezpeleta et al. 2023). 12 haftalık ketojenik diyet ile beslenen farelerde hepatik trigliserit oranı yükselmiş ve bu artış ALT seviyelerinin yükselmesi ile korele bulunmuştur. Bu durum kronik bir ketojenik diyet uygulamasının karaciğerde olumsuz durumlar yaratabileceğini düşündürmüştür (Garbow et al. 2011). Bizim çalışmamızda KD+AO grubunun diğer gruplara kıyasla daha yüksek ALT ve AST seviyelerine sahip olmasının sebebinin ketojenik diyetin kan lipid profilindeki artış ile paralel olarak karaciğer üzerindeki yükü artırıp olumsuz bir etkiye sebep olabileceği düşünülmektedir.

Deney sonunda tüm grupların karaciğer, böbrek, kalp, testis, beyin ağırlıkları ölçülmüş ve testis harici tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır. Testis ağırlığında ise KD grubunun diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek ağırlığa sahip olması dikkat çekmektir. Literatürde ketojenik diyet ve testis ağırlığı ilişkisine dair çalışma oldukça azdır. Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı ve yüksek kolesterolü diyetle bağlı obez fare modelinde ketojenik diyetin, metabolik işlev bozukluğu, testis antioksidan kapasitesi, apoptoz, iltihaplanma ve spermatogenez üzerindeki etkileri araştırılmış ve gruplar arasında testis ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Liu et al. 2022). Testis ağırlığındaki artışın nedeninin ketojenik diyetin sperm üretimindeki artışı tetikleyebileceği gibi olumlu etkisinin yanı sıra, dokuda

inflamasyon oluşturarak doku ağırlığında artışa yol açacak olumsuz etkiye sebep olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Bununla ilgili daha kapsamlı araştırmaların yapılarak bu konunun aydınlatılması gerekmektedir.

Ketojenik diyet ile aralıklı beslenmenin obezite ile ilişkili bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırıldığı tez çalışmamızda elde edilen sonuçlar;

- 5:2 Alternatif Dönüşümlü Açlık (ADA) aralıklı oruç yönteminin hem tek başına hem Ketojenik Diyet (KD) ile beraber vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinde azalma sağladığı,
- Yağ dokularının azalmasında tek başına ADA yönteminin daha etkili olduğu, KD'nin visseral batin içi yağ dokusunda artışa neden olabileceği,
- Özellikle ADA başta olmak üzere, KD'nin de kahverengi yağ dokusu oluşumunu yükseltebileceği,
- ADA ve KD beraber uygulandığında AKŞ'yi düşürebileceği,
- ADA ve KD'nin tek başına veya beraber insülin, HOMA-IR düzeylerini yükseltmediği,
- ADA veya KD'nin 30 günlük süre ile uygulanmasının serum adiponektin seviyelerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı,
- ADA ve KD'nin serum leptin düzeyini kontrol grubuna kıyasla düşürdüğü,
- ADA ve KD beraber uygulandığında kan keton düzeyini anlamlı bir şekilde yükselttiği,
- Sadece ADA veya sadece KD uygulanırsa yine haftalar içerisinde kan keton düzeyinde anlamlı bir yükselmenin olduğu,
- Sıçanların sirkadiyen ritimlerinden farklı şekilde beslenmelerinin kan lipid seviyelerinde farklılıklara yol açabileceği,
- KD'nin kan lipidlerinde yükselmeye sebep olabileceği,
- ADA ve KD beraber uygulandığında karaciğer enzim düzeylerini yükseltebildiği ve bunun literatüre dayanarak KD'den kaynaklanabileceği,
- Deney sonu tartılan testis ağırlıklarının KD uygulanan grupta daha yüksek olduğu ancak bu durumun henüz literatürle desteklenemediği sonuçlarına ulaşılmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda, aralıklı orucun hem standart hem de ketojenik diyet ile beraber uygulanmasının obezite ile ilişkili biyokimyasal belirteçleri iyileştirmede başarılı olabileceği, ketojenik diyetin ise tek başına etkili olmadığı görölmektedir. Ancak bu çalışmanın insanlar değil hayvanlar üzerinde yapılmasının buna neden olabileceği göz ardı edilmemelidir. Sonuç olarak hem hayvanlar hem de insanlar üzerinde daha fazla diyet çalışmalarının yapılarak literatüre katkı sağlanmasını önermekteyiz.



KAYNAKLAR

Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, Salama JS, Vos T, Abate KH, Abbafati C, Ahmed MB, Al-Aly Z, Alkerwi A, Al-Raddadi R, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini E, Amrock SM, Anjana RM, Ärnlöv J, Asayesh H, Banerjee A, Barac A, Baye E, Bennett DA, Beyene AS, Biadgilign S, Biryukov S, Bjertness E, Boneya DJ, Campos-Nonato I, Carrero JJ, Cecilio P, Cercy K, Ciobanu LG, Cornaby L, Damtew SA, Dandona L, Dandona R, Dharmaratne SD, Duncan BB, Eshrati B, Esteghamati A, Feigin VL, Fernandes JC, Fürst T, Gebrehiwot TT, Gold A, Gona PN, Goto A, Habtewold TD, Hadush KT, Hafezi-Nejad N, Hay SI, Horino M, Islami F, Kamal R, Kasaeian A, Katikireddi SV, Kengne AP, Kesavachandran CN, Khader YS, Khang YH, Khubchandani J, Kim D, Kim YJ, Kinfu Y, Kosen S, Ku T, Defo BK, Kumar GA, Larson HJ, Leinsalu M, Liang X, Lim SS, Liu P, Lopez AD, Lozano R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Mazidi M, Mcalinden C, Mccarvey ST, Mengistu DT, Mensah GA, Mensink GBM, Mezgebe HB, Mirrakhimov EM, Mueller UO, Noubiap JJ, Obermeyer CM, Ogbo FA, Owolabi MO, Patton GC, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rai RK, Ranabhat CL, Reinig N, Safiri S, Salomon JA, Sanabria JR, Santos IS, Sartorius B, Sawhney M, Schmidhuber J, Schutte AE, Schmidt MI, Sepanlou SG, Shamsizadeh M, Sheikhabaei S, Shin MJ, Shiri R, Shiue I, Roba HS, Silva DaS, Silverberg JI, Singh JA, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadese F, Tedla BA, Tegegne BS, Terkawi AS, Thakur JS, Tonelli M, Topor-Madry R, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman OA, Vaezghasemi M, Vasankari T, Vlassov VV, Vollset SE, Weiderpass E, Werdecker A, Wesana J, Westerman R, Yano Y, Yonemoto N, Yonga G,

- Zaidi Z, Zenebe ZM, Zipkin B & Murray CJL (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*, 377, 13-27.
- Ahmed SR, Bellamkonda S, Zilbermint M, Wang J & Kalyani RR (2020). Effects of the low carbohydrate, high fat diet on glycemic control and body weight in patients with type 2 diabetes: Experience from a community-based cohort. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8, e000980.
- Anandacoomarasamy A, Caterson I, Sambrook P, Fransen M & March L (2008). The impact of obesity on the musculoskeletal system. *International journal of obesity*, 32, 211-222.
- Andersen DK (2013). Diabetes and cancer: Placing the association in perspective. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 20, 81-86.
- Anderson JW, Konz EC, Frederich RC & Wood CL (2001). Long-term weight-loss maintenance: A meta-analysis of us studies. *The American journal of clinical nutrition*, 74, 579-584.
- Anstey K, Cherbuin N, Budge M & Young J (2011). Body mass index in midlife and late- life as a risk factor for dementia: A meta- analysis of prospective studies. *Obesity reviews*, 12, e426-e437.
- Armeno M, Araujo C, Sotomontesano B & Caraballo RH (2018). Update on the adverse effects during therapy with a ketogenic diet in paediatric refractory epilepsy. *Revista de Neurologia*, 66, 193-200.
- Arnason TG, Bowen MW & Mansell KD (2017). Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World journal of diabetes*, 8, 154.
- Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP & Wan R (2010). Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Annals of neurology*, 67, 41-52.

- Ashraf H, Laway BA & Wani AI (2018). Evaluation of proinflammatory cytokines in obese vs non-obese patients with metabolic syndrome. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 22, 751-7.
- Astrup A, Larsen TM & Harper A (2004). Atkins and other low-carbohydrate diets: Hoax or an effective tool for weight loss? *The Lancet*, 364, 897-899.
- Barnosky A, Kroeger CM, Trepanowski JF, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, Gabel K, Shapses SA & Varady KA (2017). Effect of alternate day fasting on markers of bone metabolism: An exploratory analysis of a 6-month randomized controlled trial. *Nutrition and healthy aging*, 4, 255-263.
- Bartelt A & Heeren J (2014). Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 24-36.
- Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, Hohenberg H, Ittrich H, Peldschus K, Kaul MG, Tromsdorf UI, Weller H & Waurisch C (2011). Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature medicine*, 17, 200-205.
- Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, Gonzalez-Campoy JM, Jones SR, Kumar R, La Forge R & Samuel VT (2013). Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the national lipid association. *J Clin Lipidol*, 7, 304-83.
- Berbée JF, Boon MR, Khedoe PPS, Bartelt A, Schlein C, Worthmann A, Kooijman S, Hoeke G, Mol IM & John C (2015). Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. *Nature communications*, 6, 6356.
- Berg AH & Scherer PE (2005). Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation research*, 96, 939-949.
- Berneis KK & Krauss RM (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*, 43, 1363-79.

- Bhutani S, Klempel MC, Berger RA & Varady KA (2010). Improvements in coronary heart disease risk indicators by alternate- day fasting involve adipose tissue modulations. *Obesity*, 18, 2152-2159.
- Bielohuby M, Matsuura M, Herbach N, Kienzle E, Slawik M, Hoeflich A & Bidlingmaier M (2010). Short-term exposure to low-carbohydrate, high-fat diets induces low bone mineral density and reduces bone formation in rats. *J Bone Miner Res*, 25, 275-84.
- Bielohuby M, Sisley S, Sandoval D, Herbach N, Zengin A, Fischereder M, Menhofer D, Stoehr BJ, Stemmer K & Wanke R (2013). Impaired glucose tolerance in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 305, E1059-E1070.
- Bilman E, Van Kleef E & Van Trijp H (2017). External cues challenging the internal appetite control system—overview and practical implications. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57, 2825-2834.
- Boaz M, Raz O & Wainstein J (2015). Low fat vs. low carbohydrate diet strategies for weight reduction: A meta-analysis. *J Obes Weight Loss Ther*, 5, 2.
- Bordicchia M, Liu D, Amri E-Z, Ailhaud G, Dessì-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R & Collins S (2012). Cardiac natriuretic peptides act via p38 mapk to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *The Journal of clinical investigation*, 122, 1022-1036.
- Bravo AA, Sheth SG & Chopra S (2001). Liver biopsy. *New England Journal of Medicine*, 344, 495-500.
- Bray G, Kim K, Wilding J & Federation WO (2017). Obesity: A chronic relapsing progressive disease process. a position statement of the world obesity federation. *Obesity reviews*, 18, 715-723.
- Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM & Bird AR (2009). Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss

- diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *British journal of nutrition*, 101, 1493-1502.
- Brouns F (2018). Overweight and diabetes prevention: Is a low-carbohydrate–high-fat diet recommendable? *European journal of nutrition*, 57, 1301-1312.
- Camandola S & Mattson MP (2017). Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *The EMBO journal*, 36, 1474-1492.
- Cameron AJ, Magliano DJ & Söderberg S (2013). A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. *Obes Rev*, 14, 86-94.
- Cannon B & Nedergaard J (2004). Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiological reviews*.
- Carter S, Clifton P & Keogh J (2016). The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes research and clinical practice*, 122, 106-112.
- Castello L, Froio T, Maina M, Cavallini G, Biasi F, Leonarduzzi G, Donati A, Bergamini E, Poli G & Chiarpotto E (2010). Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and nf-kb activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 48, 47-54.
- Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, Martin B, Maclean PS, Melanson EL & Troy Donahoo W (2016). A randomized pilot study comparing zero- calorie alternate- day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity*, 24, 1874-1883.
- Cederberg A, Grønning LM, Ahrén B, Taskén K, Carlsson P & Enerbäck S (2001). Foxc2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance. *Cell*, 106, 563-573.

- Cho Y, Hong N, Kim K-W, Cho SJ, Lee M, Lee Y-H, Lee Y-H, Kang ES, Cha B-S & Lee B-W (2019). The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*, 8, 1645.
- Cinti S (2001). The adipose organ: Morphological perspectives of adipose tissues. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60, 319-328.
- Cobbold C (2018). Type 2 diabetes mellitus risk and exercise: Is resistin involved? *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 59, 290-297.
- Crewe C, An YA & Scherer PE (2017). The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *The Journal of clinical investigation*, 127, 74-82.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng Y-H & Doria A (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England journal of medicine*, 360, 1509-1517.
- Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, Hamer M & Batty GD (2011). Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: Which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual- participant meta- analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obesity reviews*, 12, 680-687.
- Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK & Behbahani AI (2006). Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Molecular and cellular biochemistry*, 286, 1-9.
- Dayan PH, Sforzo G, Boisseau N, Pereira-Lancha LO & Lancha Jr AH (2019). A new clinical perspective: Treating obesity with nutritional coaching versus energy-restricted diets. *Nutrition*, 60, 147-151.

- Deemer SE, Plaisance EP & Martins C (2020). Impact of ketosis on appetite regulation—a review. *Nutrition Research*, 77, 1-11.
- Dinas PC, Nikaki A, Jamurtas AZ, Prassopoulos V, Efthymiadou R, Koutedakis Y, Georgoulas P & Flouris AD (2015). Association between habitual physical activity and brown adipose tissue activity in individuals undergoing pet- ct scan. *Clinical endocrinology*, 82, 147-154.
- Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, Mancina R, Cespiati A, Petta S, Pelusi S, Pingitore P, Badiali S & Maggioni M (2018). Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *Journal of internal medicine*, 283, 356-370.
- Eichhorn G, Groscolas R, Le Glaunec G, Parisel C, Arnold L, Medina P & Handrich Y (2011). Heterothermy in growing king penguins. *Nature communications*, 2, 435.
- Ellenbroek JH, Van Dijck L, Töns HA, Rabelink TJ, Carlotti F, Ballieux BE & De Koning EJ (2014). Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced β -and α -cell mass but no weight loss in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*.
- Ezpeleta M, Gabel K, Cienfuegos S, Kalam F, Lin S, Pavlou V, Song Z, Haus JM, Koppe S, Alexandria SJ, Tussing-Humphreys L & Varady KA (2023). Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Cell Metab*, 35, 56-70.e3.
- Fang H & Judd RL (2011). Adiponectin regulation and function. *Comprehensive Physiology*, 8, 1031-1063.
- Feizollahzadeh S, Rasuli J, Kheirouri S & Alizadeh M (2014). Augmented plasma adiponectin after prolonged fasting during ramadan in men. *Health promotion perspectives*, 4, 77.

- Finlayson G (2017). Food addiction and obesity: Unnecessary medicalization of hedonic overeating. *Nature Reviews Endocrinology*, 13, 493-498.
- Fischer AW, Behrens J, Sass F, Schlein C, Heine M, Pertzborn P, Scheja L & Heeren J (2020). Brown adipose tissue lipoprotein and glucose disposal is not determined by thermogenesis in uncoupling protein 1-deficient mice. *Journal of Lipid Research*, 61, 1377-1389.
- Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, Kraemer WJ, Feinman RD & Volek JS (2008). Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids*, 43, 65-77.
- Franssen R, Monajemi H, Stroes ES & Kastelein JJ (2011). Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am*, 95, 893-902.
- Freedman MR, King J & Kennedy E (2001). Popular diets: A scientific review.
- Freire R (2020). Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition*, 69, 110549.
- Frigolet M-E, Barragán V-ER & González MT (2011). Low-carbohydrate diets: A matter of love or hate. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 58, 320-334.
- Fruh SM (2017). Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long- term weight management. *Journal of the American association of nurse practitioners*, 29, S3-S14.
- Gabel K, Kroeger CM, Trepanowski JF, Hoddy KK, Cienfuegos S, Kalam F & Varady KA (2019). Differential effects of alternate-day fasting versus daily calorie restriction on insulin resistance. *Obesity*, 27, 1443-1450.
- Garbow JR, Doherty JM, Schugar RC, Travers S, Weber ML, Wentz AE, Ezenwajiaku N, Cotter DG, Brunt EM & Crawford PA (2011). Hepatic steatosis, inflammation, and er stress in mice maintained long term on a very low-

carbohydrate ketogenic diet. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 300, G956-G967.

Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM & Dandona P (2009). Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: Implications for insulin resistance. *Diabetes care*, 32, 2281-2287.

Gibson AA, Seimon RV, Lee CM, Ayre J, Franklin J, Markovic T, Caterson I & Sainsbury A (2015). Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta- analysis. *Obesity reviews*, 16, 64-76.

Grundy SM (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2595-600.

Guo S, Wang G & Yang Z (2021). Ligustilide alleviates the insulin resistance, lipid accumulation, and pathological injury with elevated phosphorylated ampk level in rats with diabetes mellitus. *J Recept Signal Transduct Res*, 41, 85-92.

Guzel O, Uysal U & Arslan N (2019). Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A single center experience from turkey. *European journal of paediatric neurology*, 23, 143-151.

Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, Chejfec G, Layden TJ & Cotler SJ (2008). Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? *Archives of pathology & laboratory medicine*, 132, 1761-1766.

Hall KD, Chen KY, Guo J, Lam YY, Leibel RL, Mayer LE, Reitman ML, Rosenbaum M, Smith SR & Walsh BT (2016). Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *The American journal of clinical nutrition*, 104, 324-333.

- Hall KD, Hammond RA & Rahmandad H (2014). Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight. *American journal of public health*, 104, 1169-1175.
- Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, Whittaker V, Sharp T, Lean M & Hankey C (2018). Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: A systematic review and meta-analysis. *JBIC Evidence Synthesis*, 16, 507-547.
- Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, Cuzick J, Jebb SA, Martin B & Cutler RG (2011). The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women. *International journal of obesity*, 35, 714-727.
- Hashimoto Y, Fukuda T, Oyabu C, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M & Fukui M (2016). Impact of low- carbohydrate diet on body composition: Meta-analysis of randomized controlled studies. *Obesity Reviews*, 17, 499-509.
- Havel PJ (2001). Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: Short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Experimental biology and medicine*, 226, 963-977.
- Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A & Broom J (2009). Systematic review of randomized controlled trials of low- carbohydrate vs. low- fat/low- calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obesity reviews*, 10, 36-50.
- Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S & Varady KA (2014). Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity*, 22, 2524-2531.
- Hopkins M, Blundell J, Halford J, King N & Finlayson G (2016). The regulation of food intake in humans. *Endotext [internet]*.

- Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy Jr WS, Kelly TN, He J & Bazzano LA (2012). Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *American journal of epidemiology*, 176, S44-S54.
- Insuela DB & Carvalho VF (2017). Glucagon and glucagon-like peptide-1 as novel anti-inflammatory and immunomodulatory compounds. *European journal of pharmacology*, 812, 64-72.
- Jagadish S, Payne ET, Wong-Kisiel L, Nickels KC, Eckert S & Wirrell EC (2019). The ketogenic and modified atkins diet therapy for children with refractory epilepsy of genetic etiology. *Pediatric neurology*, 94, 32-37.
- Jaillard T, Roger M, Galinier A, Guillou P, Benani A, Leloup C, Casteilla L, Pénicaud L & Lorsignol A (2009). Hypothalamic reactive oxygen species are required for insulin-induced food intake inhibition: An nadph oxidase-dependent mechanism. *Diabetes*, 58, 1544-1549.
- Jain S & Singh SN (2018). Regulation of food intake: A complex process. *Defence Life Science Journal*, 3, 182-189.
- Jensen M, Ryan D, Apovian C, Ard J, Comuzzie A, Donato K, Hu F, Hubbard V, Jakicic J & Kushner R (2014). 2013 Aha/Acc/Tos Guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society.
- Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun D-H, Dixit VD, Pearson M, Nassar M, Tellejohan R & Maudsley S (2007). Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radical Biology and Medicine*, 42, 665-674.
- Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, Ball GD, Busse JW, Thorlund K & Guyatt G (2014). Comparison of weight loss among

- named diet programs in overweight and obese adults: A meta-analysis. *Jama*, 312, 923-933.
- Johnstone A (2015). Fasting for weight loss: An effective strategy or latest dieting trend? *International Journal of Obesity*, 39, 727-733.
- Katsilambros N (2015). Nutritional treatment of obesity in adults. What is certain and what uncertain. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 32.
- Kelley N, Jeltema D, Duan Y & He Y (2019). The Nlrp3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *International journal of molecular sciences*, 20, 3328.
- Kennedy E, Bowman SA, T Spence J, Freedman M & King J (2001). Popular diets: Correlation to health, nutrition, and obesity. *Journal of the American Dietetic Association*, 101, 411-420.
- Kim RY, Lee JH, Oh Y, Sung HK & Kim KH (2019). Assessment of the metabolic effects of isocaloric 2:1 intermittent fasting in mice. *J Vis Exp*.
- Kinlen D, Cody D & O'shea D (2018). Complications of obesity. *QJM: An International Journal of Medicine*, 111, 437-443.
- Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T & Shimada N (1984). Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 3, 408-414.
- Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schon M & Kern M (2010). Insulin-sensitive obesity. *Ajp: Endocrinology and metabolism* 299 (3): E506ee515.
- Koliaki C, Spinos T, Spinou M, Brinia M-E, Mitsopoulou D & Katsilambros N. (Year) Published. Defining the optimal dietary approach for safe, effective and sustainable weight loss in overweight and obese adults. Healthcare, 2018. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 73.

- Koot B & Nobili V (2017). Screening for non- alcoholic fatty liver disease in children: Do guidelines provide enough guidance? *Obesity Reviews*, 18, 1050-1060.
- Kopecky J, Clarke G, Enerbäck S, Spiegelman B & Kozak L (1995). Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the Ap2 gene promoter prevents genetic obesity. *The Journal of clinical investigation*, 96, 2914-2923.
- Kopecky J, Rossmeisl M, Hodny Z, Syrový I, Horáková M & Kolarová P (1996). Reduction of dietary obesity in Ap2-Ucp transgenic Mice: Mechanism and adipose tissue morphology. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 270, E776-E786.
- Korek E, Krauss H, Gibas-Dorna M, Kupsz J, Piątek M & Piątek J (2013). Fasting and postprandial levels of ghrelin, leptin and insulin in lean, obese and anorexic subjects. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, 8, 383-389.
- Kuroshima A, Doi K, Yahata T & Ohno T (1977). Improved cold tolerance and its mechanism in cold-acclimated rats by high fat diet feeding. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 55, 943-950.
- Kyrou I, Randeva HS, Tsigos C, Kaltsas G & Weickert MO (2018). Clinical problems caused by obesity. *Endotext [Internet]*.
- Lam C-C-BL (2019). Obesity updates: Understanding obesity as a disease and intermittent fasting. *The Singapore Family Physician*, 16-19.
- Langeveld M & Devries JH (2015). The long- term effect of energy restricted diets for treating obesity. *Obesity*, 23, 1529-1538.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F & Straif K (2016). Body fatness and cancer—viewpoint of the iarc working group. *New England journal of medicine*, 375, 794-798.

- Lawrence NS, Hinton EC, Parkinson JA & Lawrence AD (2012). Nucleus accumbens response to food cues predicts subsequent snack consumption in women and increased body mass index in those with reduced self-control. *Neuroimage*, 63, 415-422.
- Leblanc J (1957). Prefeeding of high fat diet and resistance of rats to intense cold. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*, 35, 25-30.
- Lee B & Shao J (2014). Adiponectin and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 15, 149-156.
- Lee PC & Dixon JB (2017). Food for thought: Reward mechanisms and hedonic overeating in obesity. *Current obesity reports*, 6, 353-361.
- Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, Patel D, Ma Y, Brouwer CN & Yan T (2017). Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell metabolism*, 26, 672-685. e4.
- Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, Drossaerts J, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P & Teule G (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *New England Journal of Medicine*, 360, 1500-1508.
- Liu C-Y, Chang T-C, Lin S-H & Tsao C-W (2022). Is a ketogenic diet superior to a high-fat, high-cholesterol diet regarding testicular function and spermatogenesis? *Frontiers in Nutrition*, 9, 805794.
- López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A & Triana-Cubillos S (2014). The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 18, 37-45.
- Lu J, E L, Wang W, Frontera J, Zhu H, Wang WT, Lee P, Choi IY, Brooks WM & Burns JM (2011). Alternate day fasting impacts the brain insulin- signaling pathway of young adult male C57bl/6 mice. *Journal of neurochemistry*, 117, 154-163.

- Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, Pawlak-Osińska K & Wiciński M (2019). Intermittent fasting in cardiovascular disorders—an overview. *Nutrients*, 11, 673.
- Manco M (2011). Metabolic syndrome in childhood from impaired carbohydrate metabolism to nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 30, 295-303.
- Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB & Retterstøl K (2016). Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 115, 466-479.
- Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S & Forlani G (2008). Obesity-associated liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, s74-s80.
- Masood W, Annamaraju P & Uppaluri KR (2023). Ketogenic diet. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Mattson MP (2010). Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing research reviews*, 9, 69-76.
- Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M & Cheng A (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, 19, 81-94.
- Mccracken K (1975). Effect of feeding pattern on the energy metabolism of rats given low-protein diets. *British Journal of Nutrition*, 33, 277-289.
- Mcperson PaC & Mceneny J (2012). The biochemistry of ketogenesis and its role in weight management, neurological disease and oxidative stress. *Journal of physiology and biochemistry*, 68, 141-151.

- Milić S, Lulić D & Štimac D (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20, 9330.
- Minokoshi Y, Toda C & Okamoto S (2012). Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16, S562.
- Moehlecke M, Canani LH, Silva LOJ, Trindade MRM, Friedman R & Leitão CB (2016). Determinants of body weight regulation in humans. *Archives of endocrinology and metabolism*, 60, 152-162.
- Mohorko N, Černelič-Bizjak M, Poklar-Vatovec T, Grom G, Kenig S, Petelin A & Jenko-Pražnikar Z (2019). Weight loss, improved physical performance, cognitive function, eating behavior, and metabolic profile in a 12-week ketogenic diet in obese adults. *Nutrition research*, 62, 64-77.
- Moran JR, Ghishan FK, Halter SA & Greene HL (1983). Steatohepatitis in obese children: A cause of chronic liver dysfunction. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, 78.
- Murata Y, Nishio K, Mochiyama T, Konishi M, Shimada M, Ohta H & Itoh N (2013). Fgf21 Impairs adipocyte insulin sensitivity in mice fed a low-carbohydrate, high-fat ketogenic diet. *PloS one*, 8, e69330.
- Murdaugh DL, Cox JE, Cook Iii EW & Weller RE (2012). fMRI reactivity to high-calorie food pictures predicts short-and long-term outcome in a weight-loss program. *Neuroimage*, 59, 2709-2721.
- Murray CJ, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M & Abdollahpour I (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *The lancet*, 396, 1223-1249.

- Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, Bianco A & Daniele A (2014). New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *BioMed research international*, 2014.
- Noto H, Goto A, Tsujimoto T & Noda M (2013). Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS one*, 8, e55030.
- Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, Fernandes AA, Cicogna AC & Novelli Filho JL (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim*, 41, 111-9.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ & Walsh K (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology*, 11, 85-97.
- Panuganti KK, Nguyen M & Kshirsagar RK (2022). Obesity. In *Statpearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Paoli A, Bosco G, Camporesi EM & Mangar D (2015). Ketosis, ketogenic diet and food intake control: A complex relationship. *Frontiers in psychology*, 6, 27.
- Paolini BM, Laurienti PJ, Simpson SL, Burdette JH, Lyday RG & Rejeski WJ (2015). Global integration of the hot-state brain network of appetite predicts short term weight loss in older adult. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 70.
- Park J, Seo Y-G, Paek Y-J, Song HJ, Park KH & Noh H-M (2020). Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 111, 154336.
- Patterson RE & Sears DD (2017). Metabolic effects of intermittent fasting. *Annual review of nutrition*, 37.
- Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, Lacroix AZ, Marinac C, Gallo LC, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM & Martínez ME (2015). Intermittent fasting and

- human metabolic health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115, 1203.
- Petersen MC & Shulman GI (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*, 98, 2133-2223.
- Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O, Sargeant C, Contos MJ & Sanyal AJ (2007). A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 46, 1081-1090.
- Rashid M & Roberts EA (2000). Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 30, 48-53.
- Retterstøl K, Svendsen M, Narverud I & Holven KB (2018). Effect of low carbohydrate high fat diet on ldl cholesterol and gene expression in normal-weight, young adults: A randomized controlled study. *Atherosclerosis*, 279, 52-61.
- Ribeiro LC, Chittó AL, Müller AP, Rocha JK, Castro Da Silva M, Quincozes- Santos A, Nardin P, Rotta LN, Ziegler DR & Gonçalves CA (2008). Ketogenic diet-fed rats have increased fat mass and phosphoenolpyruvate carboxykinase activity. *Molecular nutrition & food research*, 52, 1365-1371.
- Rosenbaum M & Leibel RL (2014). Role of leptin in energy homeostasis in humans. *The Journal of endocrinology*, 223, T83.
- Rothwell N & Stock M (1981). Regulation of energy balance. *Annual review of nutrition*, 1, 235-256.
- Rothwell NJ, Stock MJ & Tyzbir RS (1982). Energy balance and mitochondrial function in liver and brown fat of rats fed “Cafeteria” diets of varying protein content. *The Journal of nutrition*, 112, 1663-1672.
- Rothwell NJ, Stock MJ & Tyzbir RS (1983). Mechanisms of thermogenesis induced by low protein diets. *Metabolism*, 32, 257-261.

- Sackner-Bernstein J, Kanter D & Kaul S (2015). Dietary intervention for overweight and obese adults: Comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. A meta-analysis. *PloS one*, 10, e0139817.
- Santos FL, Esteves SS, Da Costa Pereira A, Yancy Jr WS & Nunes JP (2012). Systematic review and meta- analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obesity reviews*, 13, 1048-1066.
- Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, Ploutz-Snyder R, Goldman V, Cox RM, Mason AE, Moran P & Hecht FM (2017). Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*, 7, 304.
- Scheja L & Heeren J (2016). Metabolic interplay between white, beige, brown adipocytes and the liver. *Journal of Hepatology*, 64, 1176-1186.
- Scheja L & Heeren J (2019). The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nature reviews endocrinology*, 15, 507-524.
- Scheja L & Heeren J (2022). Novel adipose tissue targets to prevent and treat atherosclerosis. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets*, 289-310.
- Seale P, Kajimura S & Spiegelman BM (2009). Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function—of mice and men. *Genes & development*, 23, 788-797.
- Sengupta P (2013). The laboratory rat: relating its age with human's. *Int J Prev Med*, 4, 624-30.
- Shi J, Fan J, Su Q & Yang Z (2019). Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. *Frontiers in endocrinology*, 10, 703.

- Sidossis LS, Porter C, Saraf MK, Børsheim E, Radhakrishnan RS, Chao T, Ali A, Chondronikola M, Mlcak R & Finnerty CC (2015). Browning of subcutaneous white adipose tissue in humans after severe adrenergic stress. *Cell metabolism*, 22, 219-227.
- Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D, Kaptoge S, Whitlock G, Qiao Q & Lewington S (2013). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PloS one*, 8, e65174.
- Skinner AC, Perrin EM, Moss LA & Skelton JA (2015). Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*, 373, 1307-17.
- Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, Markan KR, Nakano K, Hirshman MF & Tseng Y-H (2012). Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *The Journal of clinical investigation*, 123.
- Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, Stadler JT, Pendl T, Prietl B, Url J, Schroeder S, Tadic J, Eisenberg T, Magnes C, Stumpe M, Zuegner E, Bordag N, Riedl R, Schmidt A, Kolesnik E, Verheyen N, Springer A, Madl T, Sinner F, De Cabo R, Kroemer G, Obermayer-Pietsch B, Dengjel J, Sourij H, Pieber TR & Madeo F (2019). Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab*, 30, 462-476.e6.
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A & Proietto J (2011). Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *New England Journal of Medicine*, 365, 1597-1604.
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A & Proietto J (2013). Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *European journal of clinical nutrition*, 67, 759-764.

- Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, Mcpherson K, Finegood DT, Moodie ML & Gortmaker SL (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The lancet*, 378, 804-814.
- Teixeira PD, Ramos-Lobo AM, Tavares MR, Wasinski F, Frazao R & Donato Jr J (2021). Characterization of the onset of leptin effects on the regulation of energy balance. *Journal of Endocrinology*, 249, 239-251.
- Templeman NM, Flibotte S, Chik JH, Sinha S, Lim GE, Foster LJ, Nislow C & Johnson JD (2017). Reduced circulating insulin enhances insulin sensitivity in old mice and extends lifespan. *Cell reports*, 20, 451-463.
- Tinsley GM & La Bounty PM (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition reviews*, 73, 661-674.
- Trayhurn P & Bing C (2006). Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361, 1237-1249.
- Tremmel M, Gerdtham U-G, Nilsson PM & Saha S (2017). Economic burden of obesity: a systematic literature review. *International journal of environmental research and public health*, 14, 435.
- Tsukiyama-Kohara K, Poulin F, Kohara M, Demaria CT, Cheng A, Wu Z, Gingras A-C, Katsume A, Elchebly M & Spiegelman BM (2001). Adipose tissue reduction in mice lacking the translational inhibitor 4e-Bp1. *Nature medicine*, 7, 1128-1132.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) (2020). *Türkiye Sağlık Araştırması*. [Erişim: 1 Mart 2023]. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Turkey-Health-Survey-2019-33661>.

- Turner N, Cooney GJ, Kraegen EW & Bruce CR (2014). Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle. *Journal of Endocrinology*, 220, T61-T79.
- Van Marken Lichtenbelt WD & Schrauwen P (2011). Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 301, R285-R296.
- Varady KA, Bhutani S, Church EC & Klempel MC (2009). Short-term modified alternate-day fasting: A novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *The American journal of clinical nutrition*, 90, 1138-1143.
- Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, Hoddy KK & Calvo Y (2013). Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: A randomized controlled trial. *Nutrition journal*, 12, 1-8.
- Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M & Gabel K (2021). Cardiometabolic benefits of intermittent fasting. *Annual Review of Nutrition*, 41, 333-361.
- Veech RL, Chance B, Kashiwaya Y, Lardy HA & Cahill Jr GF (2001). Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB life*, 51, 241-247.
- Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, Mouzaki M, Sathya P, Schwimmer JB & Sundaram SS (2017). Naspghan clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: Recommendations from the Expert Committee on Nafld (Econ) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Naspghan). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64, 319.

- Wang B & Cheng KK-Y (2018). Hypothalamic Ampk as a mediator of hormonal regulation of energy balance. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 3552.
- Wang S, Soni KG, Semache M, Casavant S, Fortier M, Pan L & Mitchell GA (2008). Lipolysis and the integrated physiology of lipid energy metabolism. *Molecular genetics and metabolism*, 95, 117-126.
- Webster CC, Murphy TE, Larmuth KM, Noakes TD & Smith JA (2019). Diet, diabetes status, and personal experiences of individuals with type 2 diabetes who self-selected and followed a low carbohydrate high fat diet. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2567-2582.
- Weiß J, Rau M & Geier A (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: Epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111, 447.
- Westerterp KR (2004). Diet induced thermogenesis. *Nutrition & metabolism*, 1, 1-5.
- Whelan K (2018). *Advanced Nutrition and Dietetics in Obesity*, John Wiley & Sons.
- Wieser V, Moschen AR & Tilg H (2013). Inflammation, cytokines and insulin resistance: A clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 61, 119-25.
- Włodarek D (2019). Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease). *Nutrients*, 11, 169.
- Wolf G, Chen S, Han DC & Ziyadeh FN (2002). Leptin and renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 39, 1-11.
- World Health Organization (WHO) (2021). *Obesity and Overweight*. [Accessed March 1, 2023]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

- Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA & Lewis GF (2016). Pharmacological targeting of the atherogenic dyslipidemia complex: The next frontier in cvd prevention beyond lowering LDL cholesterol. *Diabetes*, 65, 1767-78.
- Xie L, O'reilly CP, Chapes SK & Mora S (2008). Adiponectin and leptin are secreted through distinct trafficking pathways in adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1782, 99-108.
- Yakupova EI, Bocharnikov AD & Plotnikov EY (2022). Effects of ketogenic diet on muscle metabolism in health and disease. *Nutrients*, 14, 3842.
- Yoshida C, Shikata N, Seki S, Koyama N & Noguchi Y (2012). Early nocturnal meal skipping alters the peripheral clock and increases lipogenesis in mice. *Nutrition & metabolism*, 9, 1-11.
- Yoshimura M, Hori S & Yoshimura H (1972). Effect of high-fat diet on thermal acclimation with special reference to thyroid activity. *The Japanese journal of physiology*, 22, 517-531.
- Young SG & Zechner R (2013). Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes & development*, 27, 459-484.
- Yu YH, Vasselli J, Zhang Y, Mechanick J, Korner J & Peterli R (2015). Metabolic vs. hedonic obesity: A conceptual distinction and its clinical implications. *obesity reviews*, 16, 234-247.
- Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED & Mccullough PA (2008). Impact of obesity on cardiovascular disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 37, 663-684.
- Zang B-Y, He L-X & Xue L (2022). Intermittent fasting: Potential bridge of obesity and diabetes to health? *Nutrients*, 14, 981.
- Zhang F, Hao G, Shao M, Nham K, An Y, Wang Q, Zhu Y, Kusminski CM, Hassan G & Gupta RK (2018). An adipose tissue atlas: An image-guided

identification of human-like bat and beige depots in rodents. *Cell metabolism*, 27, 252-262. e3.

Zhu S, Surampudi P, Rosharavan B & Chondronikola M (2020). Intermittent fasting as a nutrition approach against obesity and metabolic disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 23, 387.

Zong G, Gao A, Hu FB & Sun Q (2016). Whole grain intake and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*, 133, 2370-2380.

