

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

O jejum intermitente como dieta alternativa no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2

Mariana Seoane Serrano

M

2018



O jejum intermitente como dieta alternativa no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Mariana Seoane Serrano

6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto
Nº aluna: 201304296
mariana_l_serrano@hotmail.com

Orientador: **Dr. Rui Carvalho**

Licenciado em Medicina
Assistente de Endocrinologia do Centro Hospital do Porto
Professor Associado Convidado da Unidade Curricular de Medicina II do Mestrado Integrado de
Medicina do ICBAS-UP

Junho 2018
Porto


**O jejum intermitente como dieta alternativa no tratamento da
Diabetes Mellitus tipo 2**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Autor: Mariana Seoane Serrano



Orientador: Dr. Rui Carvalho



01/06/2018

Resumo

O jejum é uma forma de estar e de alimentação milenar e, o jejum intermitente, em particular, tem sido muito explorado pela comunidade científica na atualidade, pelos variados efeitos ao nível cardiovascular, metabólico, no envelhecimento e no cancro, sendo aplicável em diversas áreas. Divide-se em 3 subtipos: jejum em dias alternados, jejum de tempo limitado e jejum em regime modificado. É considerado um método simples e, por proporcionar uma rápida perda de peso, nomeadamente de gordura visceral, e resultados positivos ao nível do perfil lipídico e na sensibilidade à insulina em indivíduos saudáveis, está a ser considerado na diabetes tipo 2 e na sua eventual remissão.

O objetivo desta revisão foi investigar a segurança e os efeitos do jejum intermitente e os seus subtipos na resistência à insulina, na glicemia, na insulinemia e na hemoglobina glicada, bem como na perda de peso e no perfil lipídico em diabéticos tipo 2 e na resistência à insulina. Foi utilizada a base de dados Pubmed para a pesquisa de artigos de literatura inglesa de 2011 a Março de 2018, com a inclusão de 18 artigos na discussão.

Foram demonstrados, na maioria dos artigos discutidos, efeitos positivos no perfil glicémico pela correlação entre a resistência à insulina e a diminuição da gordura visceral, e a glicemia com o aumento do número de horas de jejum. Outros benefícios na perda de peso e na melhoria do perfil lipídico foram observados, sendo equiparável a uma dieta tradicional com restrição calórica diária.

O jejum intermitente apresenta uma adesão dietética significativa e um perfil de segurança confortável, proporcionando uma alternativa possível e segura às dietas tradicionais, em diabéticos tipo 2. São necessários mais estudos e de maior duração na população diabética para uma maior compreensão dos mecanismos associados e descoberta de potencialidades ainda não comprovadas.

Palavras-chave:

Intermittent fasting; effects; type 2 diabetes mellitus; metabolism; insulin resistance; ramadan.

Abstract

Fasting has been a way of life that remotes to thousands of years ago. Intermittent fasting, particularly, has been a topic with a lot of research and interest shown from the scientific community, displaying benefits on the cardio-metabolic level together with cancer and aging. There are 3 kinds of intermittent fasting: alternate-day fasting, time-limited and modified fasting. It is considered a simple method to follow and due to great results on rapid weigh loss, namely visceral fat, and benefits on lipid profiles and insulin resistance in healthy subjects, it's being contemplated for the possibility of remission or reduction of type 2 diabetes.

The goal of this revision is to investigate the different types and effects of intermittent fasting, as well as it's safety, on insulin resistance and glycaemic profile (fasting glycaemia, fasting insulin, glycated haemoglobin), weigh loss and lipid profile within an insulin resistance/type 2 diabetes community. As for research, English literature articles from 2011 to March 2018 were searched using pubmed database and 18 articles were included in the discussion of this review.

Positive effects on the glycemic profile were demonstrated in the majority of the articles discussed, showing a positive correlation between insulin resistance and visceral fat reduction, in addition to the number of hours fasted and glycemic levels. Other reported benefits on weigh loss and lipid improvement were compared and demonstrated to be equivalent to a traditional daily calorie restriction diet.

Furthermore, intermittent fasting presents a significant dietary adherence and a suitable safety profile for type 2 diabetic patients, posing as a safe alternative diet to other traditional forms of dieting. Nonetheless, more and larger studies are required to fully understand the mechanisms associated with fasting in type 2 diabetes and to prove its further potential capacities.

Keywords:

Intermittent fasting; effects; type 2 diabetes mellitus; metabolism; insulin resistance; ramadan,

Lista de abreviaturas

ADF- Alternate day fasting/Jejum em dias alternados

GH- Growth hormone/Hormona de crescimento

GLP-1-Glucagon-like peptide 1/Péptido semelhante a glucagon 1

HbA1C- Hemoglobina glicada

HC- Hidratos de carbono

HOMA-IR- Homeostatic model assessment for insulin resistance/ Grau de resistência à insulina

IG- Índice glicémico

IGF-1- Insulin-like growth factor/ Fator de crescimento semelhante à insulina

JI- Jejum intermitente

PYY- Péptido PYY

RCD- Restrição calórica diária

TGI- Trato gastrointestinal

TMR- Taxa de metabolismo em repouso

TNF α - Tumor necrosis factor alfa/Fator de necrose tumoral alfa

VETD- Valor energético total diário

VLCD- Very low calorie diet/ Dieta muito restrita em calorias

Índice

Introdução

O jejum.....	1
A Diabetes.....	2
Outras dietas.....	4
O ritmo circadiano.....	5
Motivação e objetivos.....	6

Métodos.....	7
--------------	---

Discussão

Jejum em tempo modificado.....	8
Jejum modificado.....	11
Jejum em dias alternados.....	13

Conclusão.....	16
----------------	----

Bibliografia.....	18
-------------------	----

Introdução

O JEJUM

O jejum é um ato milenar, que consiste na abstinência voluntária de alimentos e estimulantes (caféina, nicotina) durante um período limitado de tempo. Foi perpetuamente praticado por várias religiões: no ramadão, todos os anos durante um mês iniciam um jejum total diário de cerca de 10 a 12 horas (entre o amanhecer e o anoitecer); no cristianismo, no budismo, no hinduísmo também há relatos da prática de um jejum em dias específicos durante o ano, entre outros tipos. ⁽¹⁾ Tal como no jejum espiritual, o jejum pode ter uma componente terapêutica e preventiva de acordo com Buchinger que criou uma dieta baseada na toma diária de ¼ L de caldo de vegetais; 1/4L de sumos de frutas/vegetais e 2L a 2.5L de chá e água com 30g de mel. Defende que o jejum terapêutico deve durar entre 2 a 4 semanas, atingindo um aporte calórico máximo de 500Kcal/dia e que o foco não deve ser apenas o físico, mas o espiritual e psicossocial. ⁽²⁾ Um estudo observacional que utilizou essa dieta num período de 7 a 18 dias, obteve bons resultados em relação à diminuição da glicemia e da insulinemia em jejum, bem como na resistência à insulina (diminuição de 20% do basal em diabéticos) em um pequeno grupo de doentes com síndrome metabólica ⁽³⁾. De igual forma, existem vários efeitos empíricos do jejum com benefícios para uma ampla gama de doenças metabólicas, endócrinas, cardiovasculares, gastrointestinais, no cancro e no envelhecimento. ⁽²⁾

Estudos experimentais em ratos demonstraram a reversão dos fatores que causam a síndrome metabólica com o jejum/jejum intermitente: redução da gordura abdominal, da hiperglicemia e da inflamação ⁽⁴⁾, bem como das capacidades funcionais do sistema nervoso (na demência), neuromuscular e cardiovascular, com a diminuição da tensão arterial e da frequência cardíaca (através da sobreativação do tónus parassimpático) ⁽⁵⁾. Adicionalmente, alterações observadas na microbiota intestinal parecem proteger contra a síndrome metabólica. ⁽⁶⁾ Estes resultados parecem estar relacionados com os mecanismos subjacentes ao jejum. Ao fim de 12 a 24h de jejum total, existe uma diminuição de, pelo menos, 20% dos níveis de glicose no sangue e uma depleção total de glicogénio hepático, passando a utilizar-se como fonte de energia, ácidos gordos (através da estimulação da lipólise); corpos cetónicos (através da β -oxidação dos ácidos gordos) e aminoácidos, alterando a forma de realizar a gluconeogénese. ⁽¹⁾ Existe concomitantemente uma diminuição da leptina (hormona pró-

inflamatória), aumento da adiponectina e da grelina (hormonas associadas a menor inflamação e maior sensibilidade à insulina) ⁽⁷⁾ com estimulação de processos autofágicos e de resistência ao stress que atrasam o decurso do envelhecimento ⁽⁸⁾, diminuem o risco de cancro e promovem a perda de peso através da utilização de reservas adiposas. ⁽⁹⁾

O jejum intermitente é um subtipo de jejum e está sendo alvo de muita investigação científica nos últimos anos. Existem 3 formas distintas de jejum intermitente ⁽⁶⁾:

1) jejum em dias alternados- ingestão calórica ausente ou muito baixa (25% do VETD) alternada com dieta *ad libitum* (sem restrição calórica);

2) jejum modificado- regimes de intensa restrição calórica (75% do VETD) em por exemplo 2 dias e *ad libitum* nos restantes dias (ex: 5 dias), o que caracteriza a dieta 5:2;

3) jejum de tempo limitado- regime de jejum noturno prolongado diário (ex: 18h jejum) ou de forma indireta, regimes de menos que 3 refeições por dia.

Estudos em humanos com jejum intermitente evidenciaram uma maior sensibilidade à insulina ⁽¹⁰⁾ nas células do músculo esquelético e nos hepatócitos com jejum de 20h em dias alternados durante 15 dias em indivíduos saudáveis ⁽¹¹⁾, ou em indivíduos não diabéticos com síndrome metabólica durante o ramadão ⁽¹²⁾. Isto levou a uma diminuição da produção de glicose hepática subsequente ⁽¹³⁾ e diminuição do risco cardiovascular em obesos com melhoria do perfil lipídico (colesterol total, LDL e triacilglicerol). ⁽¹⁴⁾

Em relação à perda de peso, numa revisão sistemática recente com mais de 40 artigos, a perda de peso com restrição calórica intermitente era, em média, de 3 a 5Kg (10 semanas), variando de 2.1Kg (3 semanas) a 16.6kg (20 semanas). Esta perda de peso parece ser sobretudo de gordura visceral, demonstrada igualmente num estudo com jejum modificado durante 8 semanas ⁽¹⁵⁾, assim como em estudos experimentais. ⁽¹⁶⁾

A restrição energética severa proporcionada pelo jejum intermitente parece de igual forma levar à supressão do apetite durante os dias *ad libitum*. Ao contrário do que se poderia esperar, não há compensação calórica ou consumo excessivo nos dias após o jejum, permanecendo assim, em défice energético constante. ⁽¹⁰⁾

A DIABETES

Em 2015, a prevalência estimada da diabetes tipo 2 na população portuguesa foi de cerca de 13%, o que corresponde a 1% do PIB nacional e 12% dos gastos na

saúde.⁽¹⁷⁾ O sexo masculino, o envelhecimento, a hereditariedade e a obesidade são alguns dos fatores de risco para esta doença.

A diabetes tipo 2 é constituída por 2 mecanismos: a diminuição da produção de insulina pelas células β pancreáticas e a resistência à insulina. A obesidade, em particular a obesidade visceral, tem uma relação direta com esta última.⁽¹⁸⁾ O tecido adiposo foi considerado recentemente como um órgão endócrino e não apenas um reservatório energético. Como tal, controla o metabolismo e possui efeitos na regulação da inflamação, na sensibilidade à insulina, na coagulação e homeostasia vascular, assim como no apetite e no gasto energético.⁽¹⁹⁾

A secreção de adipocinas como a leptina e de citocinas inflamatórias, como o $\text{TNF}\alpha$ e IL6 através de macrófagos, contribuem para a resistência à insulina nos tecidos, e para um estado pró-inflamatório.⁽²⁰⁾ Um aumento do desvio padrão de massa de tecido adiposo visceral está relacionado com um aumento de 80% de resistência à insulina. Apesar desta forte associação, existe uma minoria de diabéticos tipo 2 com obesidade/excesso de peso que têm por base uma componente genética e uma insuficiência de secreção de insulina em oposição a resistência.⁽¹⁸⁾ Consequentemente, seria de esperar então que, na maioria dos casos, a perda de peso, nomeadamente, a perda de gordura, provocasse uma melhoria na diabetes tipo 2 causada por essa via. Suportando esta base, uma revisão sobre o controlo do peso na diabetes relata que perdas de peso de cerca de 5% do peso corporal apresentam melhorias do controlo glicémico⁽²¹⁾ e são um preditor significativo para a diminuição e controlo dos níveis de HbA1C.⁽²²⁾ Adicionalmente, foi sugerido que uma perda ponderal superior a 15-20% pode levar à remissão da diabetes tipo 2 e à normalização da função pancreática.⁽²³⁾

De acordo com um estudo caso-controlo de 11 diabéticos tipo 2 a realizarem uma dieta de 600Kcal/dia durante 8 semanas, estes apresentaram normalização dos níveis plasmáticos de glicose em jejum após uma semana, tendo no final do estudo, uma diminuição considerável do conteúdo hepático de triacilglicerol. Consequentemente, alcançaram-se níveis superiores de sensibilidade à insulina hepática em relação ao grupo controlo e a reversão da disfunção das células β do pâncreas, com uma remissão eficaz da diabetes tipo 2 paralela à remissão alcançada por uma cirurgia metabólica (tipo Y de Roux)⁽²⁴⁾. Mecanismos descobertos recentemente num estudo in vivo/in vitro no qual ratos diabéticos foram submetidos a 6 semanas de jejum intermitente, suportam esses resultados. Para além da perda de peso em relação ao grupo controlo, houve um aumento de massa de células β pancreáticas através da diminuição da apoptose dessas células e a restauração do fluxo autofágico, que parece ser protetor contra a apoptose das células β em estirpes com função lisossômica mantida.⁽²⁵⁾

Estudos realizados no ramadão, jejum religioso de 12 a 19h diário, num período de cerca de 30 dias fornecem, de forma natural, uma ampla fonte de conhecimento sobre os variados efeitos do jejum intermitente para a comunidade científica. Estes evidenciam resultados semelhantes aos estudos referidos anteriormente, com níveis de glicemia controlados, através de valores de HbA1c, IGF-1 e HOMA-IR⁽²⁶⁾, provando-se seguro em diabéticos tipo 2, com ênfase na educação e supervisão médica.⁽²⁷⁾ No entanto, existem riscos reportados do jejum em diabéticos durante o ramadão e há que considerá-los. Hipoglicemia, hiperglicemia, cetoacidose diabética, desidratação (associado a países quentes e húmidos) e trombose são os riscos major. Diabéticos em uso de insulino terapia ou sulfonilureias, ou que tenham diminuído a dose de antidiabéticos orais durante esse período, estão em maior risco de episódios de hipoglicemia, bem como doentes com história de mau controlo glicémico, de doença aguda/crónica ou complicações macrovasculares avançadas apresentam maior risco de complicações.⁽²⁵⁾

OUTRAS DIETAS

Para perder peso é necessário que haja um défice no aporte calórico em relação ao gasto energético. Este défice energético pode ser por restrição calórica diária ou restrição calórica intermitente (jejum intermitente). Existem várias *guidelines* que visam uma alimentação equilibrada e saudável, sendo a distribuição mais utilizada de macronutrientes a seguinte: 50 a 60% hidratos de carbono; 15 a 20% proteínas; 25 a 35% gorduras. As dietas podem respeitar esta distribuição ou manipulá-la de forma a trazer benefícios e vantagens para casos e objetivos mais específicos.⁽²⁸⁾

É possível ter várias intervenções na diabetes tipo 2 com múltiplas dietas diversas. Alguns exemplos de dietas praticadas:⁽²⁸⁾

- 1) A dieta mediterrânica, caracterizada por um alto consumo de gorduras monoinsaturadas (no azeite), de vitaminas (nas hortofrutícolas) e um baixo consumo de carne;
- 2) A dieta com baixo teor de hidratos de carbono (20 a 60g/dia);
- 3) A dieta de baixo índice glicémico em que os alimentos são divididos de acordo com a resposta glicémica que provocam ao fim de 2 horas de ingestão de 50g de HC;
- 4) A dieta hiperproteica (>30% do VETD);
- 5) A dieta muito baixa em calorias com o aporte calórico de 25% do VETD habitualmente;
- 6) A dieta vegetariana.

As dietas com baixo IG/HC/Mediterrânica de acordo com uma meta-análise que comparou 20 estudos randomizados controlados com mais de 6 dietas diferentes, revelou que estas 3 apresentaram perda de peso, diminuição de 0.12 a 0.5% de HbA1C, aumento de 4 a 10% de HDL, com benefícios a longo prazo.⁽²⁸⁾ Ao mesmo tempo, dietas VLCD com ingestão de 400Kcal/dia durante uma semana em obesos e diabéticos tipo 2 apresentam melhoria da função de células β e resposta à insulina⁽¹³⁾ bem como resultados positivos na perda ponderal⁽²³⁾. Esses resultados parecem ser mantidos a longo prazo (6 meses) baixo um regime intermitente 5:2.⁽²⁹⁾ Isto significa que, desde que exista uma restrição calórica moderada, a perda de peso parece ser independente da distribuição e da composição dos macronutrientes.⁽³⁰⁾ Apesar de haver forte evidência de perda ponderal com regimes intermitentes, não houve diferenças significativas de perda de peso na ingestão calórica diária quando comparada à intermitente.^(10, 29, 31) No entanto, existe evidência que o horário de ingestão alimentar é muito relevante e pode fazer a diferença.

O RITMO CIRCADIANO

O ritmo circadiano é um “relógio” que controla a homeostasia endócrina, metabólica, o estado sono-vigília e a digestão num período de 24h. Está localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e é estimulado pela luz durante o dia.⁽³²⁾ Existem também outros relógios biológicos localizados à periferia como no fígado, tecido adiposo e células do músculo esquelético, que também apresentam certa influência.⁽⁶⁾ Com a luz solar a pressão arterial aumenta e o cortisol atinge a sua concentração máxima iniciando o ciclo de vigília. Durante o dia, a secreção de insulina aumenta progressivamente, com um pico às 15h e um nadir às 4h em indivíduos saudáveis, de forma a estar coordenado com a ingestão de hidratos de carbono. Durante a noite, hormonas catabólicas como o glucagon e indutoras de sono como a melatonina estão aumentadas e a sensibilidade à insulina diminuída, preparando o organismo para o repouso e para o catabolismo glicolipídico^(6, 33)

As hormonas reguladoras do apetite determinam a sensação de fome (grelina) e de saciedade (leptina). O horário das refeições e a quantidade de ingestão calórica também exercem um efeito nessas hormonas. Quando existe uma inversão do estado sono-vigília, devido ao trabalho noturno ou ingestão calórica noturna, pode haver uma desregulação do ritmo circadiano. Esta dessincronização biológica, caso seja crónica, parece estar relacionada com uma maior incidência de doença cardiometabólica e de cancro.⁽⁶⁾ Parece haver igualmente nesses casos, uma diminuição da leptina/aumento da grelina pós-prandial, uma diminuição da sensibilidade à insulina⁽³³⁾, um aumento da glicose e do consumo calórico e uma diminuição do sono reparador.⁽³²⁾ Desta forma, uma

refeição mais abundante à noite está associada a uma incidência 1.5x superior de síndrome metabólica e de 2x superior de diabetes, de acordo com um estudo de corte prospetivo.⁽³¹⁾ Pelo contrário, se houver uma ingestão calórica em sincronia com o ritmo circadiano (ou seja mais cedo) a mesma refeição possui um impacto metabólico diferente do que quando consumida mais tarde.⁽³⁴⁾ Isto pode também ser explicado pelo efeito termogénico dos alimentos que é superior durante a manhã.⁽³⁵⁾

Seguindo este princípio, o jejum intermitente poderá ser igualmente interessante se for realizado à hora metabólica mais correta. Como proporciona uma diminuição do número total de horas disponíveis para comer, pode assim, reduzir também o consumo energético total e o risco de obesidade.⁽³⁶⁾

De acordo com um estudo piloto, houve uma redução de 20% de ingestão calórica com uma janela de ingestão de 10-12horas (14h jejum noturno prolongado) resultando numa perda de peso, num aumento da saciedade e numa melhor qualidade do sono em indivíduos saudáveis.⁽³⁶⁾ Desta forma, a noção anterior de que mais do que 3 refeições por dia traz mais benefícios, parece estar a ser contestada e, no caso de diabéticos, desde que haja uma dieta rica em fibras, uma refeição abundante parece ser mais benéfica em termos glicémicos do que duas.⁽³⁷⁾ Esta restrição de horário parece não levar a compensação de ingestão calórica na refeição seguinte, conforme evidenciado num estudo em indivíduos obesos que não tomaram o pequeno-almoço, nem a um aumento do apetite durante a tarde.⁽³⁸⁾

MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS

A motivação para a realização deste trabalho foi investigar uma outra forma de alimentação que traga diversos benefícios e vantagens, uma vez que a obesidade e a diabetes tipo 2 estão a aumentar consideravelmente. O tema do jejum intermitente está em voga na atualidade e pareceu-me pertinente explorá-lo mais aprofundadamente, de forma a ter utilidade clínica nesse grupo de doentes.

OBJETIVOS

- 1) Demonstrar a evidência na literatura sobre o jejum intermitente e os seus efeitos possíveis;
- 2) Demonstrar a evidência na literatura sobre o jejum intermitente no contexto da diabetes tipo 2 e na obesidade associada à resistência à insulina;
- 3) Demonstrar o perfil de segurança do jejum intermitente da Diabetes tipo 2.

Metodologia

Como método de pesquisa para esta revisão bibliográfica, foi utilizada a base de dados Pubmed. Como critérios de inclusão para a revisão:

- 1) Artigos de literatura inglesa a partir do ano de 2011 até Março 2018, com as seguintes palavras-chave, de acordo com o Mesh® (Medical Subject Headings): *Intermittent fasting; effects; type 2 diabetes mellitus; metabolism; insulin resistance; ramadan.*
- 2) Lista de referências dos artigos selecionados;
- 3) Bibliografia dos artigos considerados relevantes ao tema;

Como critérios de exclusão para a revisão:

- 1) Artigos de revisão (meta-análise, revisões sistemáticas);
- 2) Artigos que abordem a prevenção ou o tratamento farmacológico da diabetes tipo 2; que estudem os efeitos do exercício físico, da suplementação ou do sono; que incluam doentes com insuficiência respiratória, doenças genéticas ou outras doenças crônicas como o cancro, diabetes tipo 1, DPOC, hipertensão arterial, demência;
- 3) Artigos em indivíduos saudáveis;
- 4) Artigos que abordem o jejum completo ou dietas VLCD;
- 5) Artigos com texto completo indisponível;
- 6) Artigos de estudos experimentais em animais;
- 7) Artigos ainda em curso.

Foram obtidos **2134 resultados** para as palavras-chave citadas acima no motor de busca *Pubmed*. Com os critérios de inclusão aplicados, obtiveram-se **1474 resultados** e com os critérios de exclusão: **130 resultados**. Destes 130 resultados, foram selecionados apenas **18 artigos** que foram incluídos na discussão.

Esta seleção teve em consideração o âmbito de estudo dos artigos estar diretamente relacionado com o tema desta revisão, uma vez que existe muita informação paralela sobre as diferentes vertentes do jejum com outras dietas (por exemplo jejum completo ou dietas VLCD) e a população analisada no estudo ser do interesse para a revisão (diabéticos tipo 2 ou obesidade associada à insulinoresistência).

Discussão

Para esta discussão foram incluídos 18 artigos, dos quais 5 integram diabéticos tipo 2 e 11 incluem obesos. A mesma encontra-se estruturada em 3 secções, de acordo com o tipo de jejum executado, uma vez que cada subtipo de jejum intermitente apresenta diferentes características e vantagens possíveis. Não foi possível incluir artigos sobre o jejum em dias alternados em doentes diabéticos tipo 2, uma vez que foram apenas investigados em doentes com obesidade.

JEJUM DE TEMPO LIMITADO

O ramadão é um paradigma de jejum intermitente de tempo modificado, uma vez que durante aproximadamente 30 dias os muçulmanos realizam apenas duas refeições, uma antes do amanhecer e outra depois do anoitecer e abstêm-se de água, álcool e tabaco, totalizando em pelo menos 12 horas de jejum diário.

Um estudo observacional realizado durante o ramadão com 1301 muçulmanos diabéticos tipo 2 no Qatar registou uma diminuição da glicose em jejum, da HbA1C, do perfil lipídico (diminuição do colesterol total, do colesterol LDL e dos triglicéridos, e aumento do HDL) bem como da pressão arterial, em relação aos valores basais antes de iniciarem o ramadão. Não observaram diferenças de género nos seus resultados, nem foram reportados efeitos secundários inerentes ao jejum, comprovando a sua segurança no perfil glicémico. Destacam, contudo, a importância do acompanhamento médico, preferencialmente para ajuste de dose de medicação. Este estudo visava apenas comparar as diferenças ao nível bioquímico durante o ramadão, não avaliando a componente nutricional da dieta ou parâmetros antropométricos.⁽³⁹⁾ Outro estudo realizado durante o ramadão com o mesmo intuito, mas apenas comparando os efeitos metabólicos em diabéticos tipo 2 e em não diabéticos (n=40), observou uma diminuição significativa na glicose em jejum (23%) no grupo dos diabéticos, mas sem normalização dos valores, assim como 22% de redução nos triglicéridos. Não foram observadas outras alterações nos restantes marcadores lipídicos. Este estudo teve a particularidade de medir o stress oxidativo através da concentração dos níveis de glutathione e de malondialdeído, produto da degradação da oxidação lipídica, comprovando-se a sua diminuição durante esse período. Monitorizaram igualmente os mesmos marcadores após 6 semanas, registando-se uma normalização dos resultados, com a exceção do stress oxidativo, que se manteve diminuído. A HbA1C, marcador do controlo glicémico

dos últimos 2-3 meses, apenas foi possível medir durante o follow-up, apresentando uma diminuição nos dois grupos.⁽⁴⁰⁾ Ambos estudos parecem ter resultados favoráveis no controlo glicémico e parcialmente favoráveis no controlo lipídico, sem efeitos laterais que invalidassem a continuação dos estudos.

Um outro estudo piloto, com apenas 10 diabéticos tipo 2 com obesidade grau II, teve em consideração adicional aos outros estudos anteriores a avaliação da perda ponderal e da ingestão alimentar através de diários alimentares. Este estudo dividiu-se em 3 fases (basal, intervenção e follow-up), cada uma com 2 semanas de duração. Embora a duração do estudo fosse menor que nos outros artigos, o tempo de jejum diário foi superior (em média 17h) e estes, ao contrário do ramadão, podiam escolher o horário a que faziam as suas refeições e não tinham limite no consumo calórico. Surpreendentemente, observou-se uma diminuição da ingestão calórica no período de intervenção, em relação ao período basal, pela sensação reduzida de apetite experienciada pelos participantes. Estes aumentaram ainda, de forma voluntária, a atividade física, e escolheram fazer as refeições durante a tarde, saltando assim o pequeno-almoço. Isto resultou em perda de peso significativa e numa maior proporção de participantes que alcançaram o objetivo glicémico durante o jejum (34.1% *versus* 13.8%) com diminuição da glicose plasmática em jejum e pós prandial. No entanto, não se observou redução da resistência à insulina, e não se quantificou a massa gorda nem a massa visceral perdida. Durante o período de follow-up, não se manteve nenhum resultado obtido anteriormente. Concluíram, então, que existe uma correlação positiva entre o número de horas de jejum e o controlo da glicemia em jejum. Este artigo apresenta várias limitações, como uma amostra reduzida e a distribuição de género desproporcional (9 mulheres:1 homem). Devido à sua curta duração, não foi possível medir a hemoglobina glicada, e as colheitas de sangue foram realizadas sempre à mesma hora, após o término de cada fase do estudo, não sendo possível a visualização de alterações diurnas causadas pelo jejum intermitente. A glicose capilar era auto-monitorizada três vezes ao dia e, apesar de não terem tido restrição calórica, esta pode ter conduzido a hábitos alimentares mais saudáveis e diferentes em relação ao seu basal. Os participantes fizeram, em média, 17h de jejum diárias, não tendo atingido as 18h-20h alvo, podendo servir como um valor mais aplicável à realidade. Ainda que este seja um estudo pequeno, obtiveram-se resultados bastante motivadores, sendo que 60% dos participantes mostraram-se motivados em manter algum grau de jejum intermitente após o estudo, referindo ser uma opção mais fácil e menos rotineira que a dieta habitual.⁽⁴¹⁾

Um estudo randomizado de 54 diabéticos tipo 2 comparou os efeitos de uma dieta com conteúdo energético e de macronutrientes igualmente distribuída por 2 refeições mais abundantes (pequeno-almoço e almoço) ou por 6 refeições mais pequenas, durante 12 semanas, com uma sucessiva troca entre os dois grupos. Consistia numa distribuição de 50% de hidratos de carbono, 20% de proteínas e 30% lípidos, com 30-40g de fibra e um défice calórico de 500kcal/dia, ajustado às necessidades nutricionais de cada indivíduo. Avaliaram a ingestão alimentar através de diários alimentares e forneceram refeições a 50% dos participantes, tendo os restantes realizado aulas de culinária para executarem os próprios pratos de forma correta. Comprovaram que o grupo das 2 refeições (A2) tinha perdido mais peso (-3.7 Kg) e mais gordura hepática do que o outro grupo (B6) e estabeleceram a correlação entre o conteúdo hepático e a resistência à insulina, concluindo que os que perderam mais gordura hepática atingiram níveis de glicose em jejum mais baixos. Para além do mencionado, o grupo A2 conseguiu, de forma mais eficaz, a diminuição do péptido C e do glucagon, em que níveis inapropriadamente elevados de glucagon pareceram desregular a produção hepática de glicose. Concluíram então que, uma dieta hipocalórica distribuída em 2 refeições diurnas é mais eficaz em diabéticos do que várias ao longo do dia.⁽³⁷⁾ Esta afirmação é apoiada por outro estudo de corte prospetivo, também com diabéticos, durante 15 dias no ramadão. Estes obtiveram um maior controlo glicémico (menor HbA1C) e uma diminuição da massa gorda (sem alteração significativa na perda de peso) durante o ramadão, sem terem alterado o seu padrão alimentar em relação ao basal, com a exceção de um excesso de lípidos na dieta das mulheres. Mais uma vez, atribuíram o controlo glicémico à perda de massa gorda, sendo possível de o fazer sem alterar o conteúdo da dieta, mas apenas alterando o horário. Este estudo teve algumas limitações, uma vez que a amostra era muito reduzida, não quantificou a atividade física dos participantes, e não conseguiram obter perda de peso nem melhoria no perfil lipídico. Não houve relato de nenhum acontecimento adverso, mas 30% dos indivíduos mencionaram sintomas de hipoglicemia, sendo geridos pelo ajuste de medicação.⁽⁴²⁾ O ritmo circadiano, conforme mencionado anteriormente na introdução, parece ter um efeito metabólico bastante influenciador na perda de peso e no controlo glicémico e hormonal. A ausência de perda de peso e de melhores resultados neste estudo pode, eventualmente, ser explicado por este motivo, uma vez que a ingestão noturna abundante associada ao ramadão vai contra o horário de luz solar preconizada pelo ritmo circadiano.

Outro estudo realizado também com jejum de 15 horas e ingestão alimentar noturna em 23 mulheres obesas, não obteve resultados com impacto no perfil glicémico. O estudo foi desenhado com 12 meses de restrição calórica, seguida de 1 mês de jejum

intermitente (ramadão) e de outros 12 meses de restrição calórica. À medida que o IMC ia decrescendo durante o primeiro ano, a HbA1C, a insulina e a resistência à insulina iam acompanhando a queda. Durante o JI, a perda de peso foi menos acentuada e observou-se uma diminuição do IGF-1 a partir do 7º dia de JI, previamente elevado, permanecendo diminuído até ao final do follow-up. A hormona de crescimento acompanhou estas as alterações. Ou seja, a sua acção propagou-se mesmo tendo retomado a dieta com restrição calórica. A IGF-1 é uma proteína produzida no fígado, através da estimulação da hormona de crescimento bem como de outros fatores como o estado nutricional, a ingestão de proteínas e o stress. Vários estudos correlacionam-na com uma maior sensibilidade à insulina, sendo o seu efeito potenciado por esta. O artigo não estabelece uma resposta clara para o *downregulation* do eixo GH/IGF-1 causado pelo jejum, justificando-o apenas como uma defesa para o sobrecrescimento celular e uma adaptação metabólica pela baixa ingestão calórica durante o jejum intermitente.⁽⁴³⁾

JEJUM MODIFICADO

A dieta 5:2 é o exemplo mais popular e utilizado dentro deste subtipo de jejum intermitente.

Um estudo piloto randomizado com 63 diabéticos tipo 2 com obesidade, incluiu 2 grupos: dieta 5:2 (grupo 1) e restrição calórica contínua (grupo 2), estudados durante 12 semanas. Não houve diferença na perda de peso, na hemoglobina glicada, na atividade física nem na sensação de apetite nos dois grupos. A HbA1C não se correlacionou com o tempo da diabetes nem a alteração no peso, mas sim com a perda de gordura e com o seu nível basal, tal como mencionado anteriormente. Comprovaram que os diabéticos melhor controlados antes do estudo foram os que conseguiram obter melhores resultados. Foi igualmente possível manter níveis de energia suficientes para suportar atividade física (medido através do podómetro), e inclusive demonstrado que os corpos cetónicos contribuíram para uma menor sensação de apetite descrita pelos candidatos. Este estudo conseguiu provar que o jejum intermitente consegue obter os mesmos resultados que uma dieta normal, mostrando-se como uma alternativa ao controlo glicémico e à perda de peso.⁽⁴⁴⁾

Outro estudo semelhante ao anterior, mas em não diabéticos com excesso de peso/obesos, comparou o jejum intermitente com a RCD no metabolismo da glicose e nos lípidos pós-prandiais, após ser atingida uma perda de peso de 5%. A perda ponderal de 5% no jejum foi atingida em 59 dias. Não se observaram diferenças significativas na glicemia pós prandial entre os dois grupos, mas apenas uma diminuição da pressão

arterial sistólica, do triacilglicerol pós-prandial e do péptido C no grupo 5:2, o que pode significar uma menor secreção de insulina nas primeiras 2h após a refeição. Apesar de não ter havido uma aparente repercussão glicêmica, serão necessários estudos de coorte de maior dimensão para aprofundar os mecanismos da superioridade do jejum intermitente na redução da lipídemia pós prandial.⁽⁴⁵⁾ No entanto, de acordo com outro estudo idêntico que pesquisa os efeitos agudos do jejum no metabolismo pós-prandial sugere que o jejum intermitente provoca uma suprarregulação da oxidação de ácidos gordos no músculo esquelético como mecanismo adaptativo ao longo do tempo, diminuindo a quantidade de intermediários lipídicos e desencadeando uma maior tolerância à insulina.⁽⁴⁶⁾

Um estudo randomizado com 112 mulheres com excesso de peso/obesidade obteve resultados interessantes na perda de peso, de massa gorda e na redução da resistência à insulina com o jejum 5:2 provando-se superior à dieta com restrição calórica diária (25% do VETD). Os 2 dias de jejum na dieta 5:2 foram subdivididos em duas formas: diminuição concomitante de hidratos de carbono (HC) (<40g/dia) ou uma ingestão *ad libitum* de proteínas e lípidos (PL). O estudo teve uma duração de 4 meses (3M de intervenção+ 1M de manutenção do peso) e as dietas tinham todas a mesma prescrição calórica. Portanto, a superioridade do jejum (HC/PL) em relação à restrição calórica diária explica-se através da maior adesão à dieta, uma vez que após o 3º mês a adesão à RCD diminuiu consideravelmente. Foi observado igualmente uma diminuição espontânea da ingestão calórica e de hidratos de carbono nos dias sem jejum pelos participantes desse grupo, tornando-se numa dieta mais parecida à RCD. Este achado confirma que o jejum intermitente não provoca uma compensação calórica nem um desequilíbrio alimentar. Este artigo teve ainda a particularidade, durante o último mês, de ter conseguido manter esses resultados através da manutenção de 1 dia por semana no regime de jejum (HC/PL) com uma dieta mediterrânica eucalórica nos restantes dias, ao contrário dos estudos mencionados anteriormente, que voltaram aos hábitos anteriores sem sucesso na sustentação dos seus resultados. Referem que a chave para a adesão à dieta é o regime de 5:2 com restrição glicídica (HC) e *ad libitum* proteico-lipídico (PL), proporcionando menor restrição calórica e menor sensação de fome do que fazendo apenas o regime 5:2 com restrição HC. Um dos problemas deste tipo de dieta é o aporte sub-ótimo de fibra e de micronutrientes, bem como a sua não monitorização, devendo ser incluído em estudos posteriores pelas implicações a longo-prazo que estes défices possam trazer.⁽⁴⁷⁾

Outra alternativa ao regime anterior de 5:2, com resultados positivos na perda de peso, no risco cardiovascular (diminuição do colesterol total em 19% em 8 semanas) e na redução da glicose e insulina é uma dieta 6:1. O dia de jejum contém um sumo de 120 kcal e água *ad libitum* e os 6 restantes dias são constituídos por uma dieta com restrição calórica diária de 30% das necessidades totais dividida em dieta líquida ou sólida, em que a líquida contém 2 refeições líquidas (pequeno-almoço e almoço) e uma refeição sólida ao jantar. Observou-se maior perda de peso (4.1% *versus* 2.6%) melhoria do perfil lipídico, sobretudo na dieta líquida e diminuição de glicose, da insulina e da frequência cardíaca apenas na dieta líquida. A combinação da restrição calórica diária com o jejum intermitente, e a dieta líquida em vez de dieta sólida no dia de jejum, parece trazer resultados mais rápidos e de maior adesão, tornando-se numa estratégia efetiva para a perda de peso e o combate ao síndrome metabólico.⁽⁴⁸⁾

JEJUM DE DIAS ALTERNADOS

O jejum em dias alternados consiste em 25% do aporte calórico no dia do jejum, alternando com um dia de ingestão *ad libitum*. A perda de peso reportada em média é entre 3-7% em 2-3 meses. Indivíduos caucasianos, sejam homens ou mulheres, entre as idades de 50-59 anos, são os que parecem ter mais benefícios neste tipo de intervenção entre as outras populações estudadas. O peso e o IMC basal não preveem o grau de perda de peso que possa ser atingido.⁽⁴⁹⁾

Num estudo caso controlo randomizado com 32 indivíduos com IMC normoponderal/excesso de peso, o grupo do jejum em dias alternados fazia uma dieta sem restrições alternando com refeições fornecidas pelo estudo totalizando entre 400-600 kcal no dia do jejum. O grupo de intervenção perdeu cerca de 5.2 kg sobretudo de massa gorda (<3.6Kg) em 12 semanas, em relação ao grupo controlo. Não houve perda de massa magra associada e obteve-se um nível de adesão muito considerável, estando em concordância com a bibliografia que reporta em média 90-95% de adesão para este tipo de regime.⁽⁵⁰⁾

Outro estudo similar, com duração inferior (8 semanas), obteve uma perda de peso de 3.9Kg em 8 semanas com resultados idênticos e concordantes com o estudo anterior. Neste estudo em particular, avaliaram a fome e a saciedade em indivíduos obesos, pelos níveis de grelina, leptina e pelos péptidos PYY e GLP-1. O PYY e o GLP-1 são hormonas do TGI responsáveis, entre muitas outras funções, pela supressão do apetite, uma vez que atrasam a absorção dos hidratos de carbono e inibem a motilidade

gastrointestinal. Apesar deste estudo não ter tido um grupo controlo, obtiveram-se níveis superiores do péptido PYY e da grelina (sem alteração no GLP-1) e níveis inferiores de leptina e de insulina em jejum com o regime ADF. Estes dois últimos podem resultar em aumento do apetite e do consumo calórico, porém não foi o observado quando avaliado de forma subjetiva. Os autores referem que seria importante incluir estudos mais longos de ADF para demonstrar, de forma mais fiável, a saciedade/fome dos participantes e de forma a perceber quais os marcadores com mais impacto. Concluem que a saciedade e a ausência de compensação calórica observada, contribui para maior adesão dietética e portanto, uma perda de peso mais eficaz.⁽⁵¹⁾

De forma a obter a perda ponderal máxima reportada, um estudo conjugou a dieta ADF com uma dieta com algumas restrições calóricas nos dias *ad libitum*, obtendo 7.1% de perda de peso em indivíduos obesos em 6 semanas. Esta perda de peso levou a uma diminuição da pressão arterial de 8-9% e do perímetro abdominal em 5.7%.⁽⁵²⁾

Nenhum dos estudos ADF mencionados anteriormente obteve resultados estatisticamente significativos na diminuição da glicose em jejum, não tendo sido este também o objetivo dos estudos. No entanto, houve dois estudos ADF que não obtiveram resultados superiores aos outros grupos/ grupo controlo. O primeiro, que teve uma duração de 8 semanas, randomizou indivíduos obesos no grupo ADF, com dieta de zero calorias no dia de jejum e dieta eucalórica nos dias *ad libitum*, ou então no grupo de dieta com restrição calórica diária moderada (não especificam mais). Observou-se uma melhoria na sensibilidade à insulina e no perfil lipídico, uma diminuição dos níveis de leptina/grelina e na TMR, mas sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Apesar de ter sido demonstrado, através de diários alimentares, um maior défice de restrição calórica (-376 kcal/d) com ADF, também não resultou numa diferença estatisticamente significativa de peso (<1,1kg apenas). Os autores sugerem algumas explicações, como o enviesamento dos registos alimentares com subestimação da ingestão calórica total nos dias de jejum ou de *ad libitum*, sendo esta explicação plausível uma vez que indivíduos obesos geralmente omitem em diários alimentares em cerca de 30%. Outras explicações avançadas são a amostra ser muito pequena, tornando-se difícil averiguar com precisão a diferença entre os dois grupos, ou então a diminuição de algum componente do gasto energético total, que não a TMR, tal como o efeito térmico ou o gasto associado à atividade física no grupo ADF podem ser possíveis. Referem, ainda, serem necessários estudos futuros que melhor analisem os diferentes componentes do gasto energético e concluem mencionando que o ADF é tolerável, seguro e correspondente à RCD.⁽⁵³⁾

Por ultimo, o segundo estudo teve uma duração de 12 meses (6 meses de intervenção) e comparou, numa amostra de 100 obesos, ADF com RCD (75% VETD) como o estudo anterior, com um grupo controlo, distribuídos de forma aleatória. O ADF não se demonstrou superior em termos de perda de peso, perfil lipídico, perfil glicémico entre os 2 grupos de intervenção, com uma desistência superior 38% *versus* 29% (RCT) *versus* 28% (controlo). Este estudo é o mais longo dos mencionados anteriormente, o que dificultou enormemente a adesão à dieta no grupo do ADF. Os participantes, perante a dificuldade em cumprir o regime, tiveram um maior aporte energético nos dias de jejum e uma ausência de compensação no dia seguinte (*ad libitum*), transformando-se numa dieta similar à RCD. Ao longo do tempo, a dieta dos dois grupos de intervenção tornou-se similar, sendo esse o motivo principal para não se ter demonstrado nenhuma superioridade. ⁽⁵⁴⁾

Conclusão

O jejum intermitente, na maioria dos artigos, demonstra resultados interessantes tanto na melhoria do perfil glicémico em diabéticos tipo 2, como na diminuição da resistência à insulina em obesos. Isto parece estar mais relacionado com o jejum de tempo limitado do que com o jejum modificado 5:2, que não mostrou superioridade no perfil glicémico quando comparado a outras dietas. A perda de peso, nomeadamente a perda de gordura visceral é alcançada, sobretudo, no jejum em dias alternados, e apresenta uma correlação com a resistência à insulina.

Um horário síncrono com o ritmo circadiano, com refeições a serem realizadas mais cedo durante o dia, tem um impacto metabólico diferente do que a mesma refeição realizada mais tarde. A noção tradicional de refeições a serem realizadas de 3 em 3 horas fica, então, contestada através deste método até porque, uma dieta hipocalórica distribuída em 2 refeições mais abundantes parece ser mais eficaz em diabéticos do que várias refeições distribuídas durante o dia. O jejum noturno prolongado parece igualmente suplantar a importância do pequeno-almoço, atrasando assim a primeira refeição do dia.

A maioria dos estudos apresenta uma boa adesão dietética, sem haver compensação calórica nos dias seguintes ao jejum, com a exceção de estudos mais longos de 6 meses, que apresentaram dificuldades na adesão. Apesar de alguns sintomas de hipoglicemia terem sido registados, principalmente em diabéticos tratados com insulina e com sulfonilureias, comprova-se que este método é seguro, frisando a importância do acompanhamento médico, particularmente para o ajuste na dose da medicação.

Faltam ainda esclarecer alguns dos mecanismos observados, sendo que são poucos os estudos sobre o jejum intermitente na população diabética. Por isso, são necessários mais estudos de maior duração, de forma a compreender melhor os benefícios do jejum intermitente ao longo do tempo e também a sua viabilidade. O aporte subóptimo de fibra e de micronutrientes deve ser considerado e monitorizado em estudos posteriores.

Através desta investigação, acredito que este método possa servir como uma dieta alternativa e segura a ser utilizada na prática clínica em diabéticos tipo 2 ou em indivíduos que queiram perder peso e melhorar o seu perfil metabólico. Destaca-se ainda pela sua ajustabilidade, não só à patologia em questão, mas quanto às preferências e comodidade de cada doente, permitindo uma manipulação e composição de macronutrientes que a torna única e personalizada. Comprovar a

remissão da diabetes tipo 2 em humanos será a próxima contribuição revolucionária do jejum intermitente para a nutrição e a medicina.

Bibliografia

1. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181-92.
2. Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Holz G, Kuhn C, Lischka E, et al. Fasting therapy - an expert panel update of the 2002 consensus guidelines. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6):434-43.
3. Stange R, Pflugbeil C, Michalsen A, Uehleke B. Therapeutic fasting in patients with metabolic syndrome and impaired insulin resistance. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6):421-6.
4. Castello L, Froio T, Maina M, Cavallini G, Biasi F, Leonarduzzi G, et al. Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF- κ B activation. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(1):47-54.
5. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent fasting and dietary supplementation with 2-deoxy-D-glucose improve functional and metabolic cardiovascular risk factors in rats. *FASEB J.* 2003;17(9):1133-4.
6. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:371-93.
7. Baatar D, Patel K, Taub DD. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;340(1):44-58.
8. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science.* 2010;328(5976):321-6.
9. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature.* 2009;458(7242):1131-5.
10. Seimon RV, Roekenes JA, Zibellini J, Zhu B, Gibson AA, Hills AP, et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418 Pt 2:153-72.
11. Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(6):2128-36.
12. Shariatpanahi ZV, Shariatpanahi MV, Shahbazi S, Hossaini A, Abadi A. Effect of Ramadan fasting on some indices of insulin resistance and components of the metabolic syndrome in healthy male adults. *Br J Nutr.* 2008;100(1):147-51.
13. Malandrucco I, Pasqualetti P, Giordani I, Manfellotto D, De Marco F, Alegiani F, et al. Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve beta cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(3):609-13.

14. Kul S, Savas E, Ozturk ZA, Karadag G. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. *J Relig Health*. 2014;53(3):929-42.
15. Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1138-43.
16. Varady KA, Roohk DJ, Loe YC, McEvoy-Hein BK, Hellerstein MK. Effects of modified alternate-day fasting regimens on adipocyte size, triglyceride metabolism, and plasma adiponectin levels in mice. *J Lipid Res*. 2007;48(10):2212-9.
17. Diabetes: Factos e Números- O Ano de 2015. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes- Edição de 2016.
18. Kabadi UM. Major pathophysiology in prediabetes and type 2 diabetes: Decreased insulin in Lean and Insulin Resistance in Obese. *Journal of the Endocrine Society*. 2017;1(6):742-50.
19. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330(6):280-9.
20. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):H2031-41.
21. Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2014;68(6):682-91.
22. Feldstein AC, Nichols GA, Smith DH, Stevens VJ, Bachman K, Rosales AG, et al. Weight change in diabetes and glycemic and blood pressure control. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1960-5.
23. Rehackova L, Arnott B, Araujo-Soares V, Adamson AA, Taylor R, Sniehotta FF. Efficacy and acceptability of very low energy diets in overweight and obese people with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses. *Diabet Med*. 2016;33(5):580-91.
24. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506-14.
25. Liu H, Javaheri A, Godar RJ, Murphy J, Ma X, Rohatgi N, et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy*. 2017;13(11):1952-68.
26. M'Guil M, Ragala MA, El Guessabi L, Fellat S, Chraibi A, Chabraoui L, et al. Is Ramadan fasting safe in type 2 diabetic patients in view of the lack of significant effect of

fasting on clinical and biochemical parameters, blood pressure, and glycemic control? *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(5):339-57.

27. Malik U, Mahmood N, Khan KA, Hameed M, Randhawa FA, Salman S, et al. Glycaemic Control Of Type 2 Diabetic Patients During Ramazan Fasting. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29(1):102-6.

28. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):505-16.

29. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(5):714-27.

30. Thom G, Lean M. Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health? *Gastroenterology*. 152(7):1739-51.

31. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(10):1755-67.

32. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4453-8.

33. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):466-75.

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

35. Bo S, Musso G, Beccuti G, Fadda M, Fedele D, Gambino R, et al. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108467.

36. Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab*. 2015;22(5):789-98.

37. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2014;57(8):1552-60.

38. Chowdhury EA, Richardson JD, Tsintzas K, Thompson D, Betts JA. Effect of extended morning fasting upon ad libitum lunch intake and associated metabolic and hormonal responses in obese adults. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(2):305-11.

39. Bener A, Yousafzai MT. Effect of Ramadan fasting on diabetes mellitus: a population-based study in Qatar. *J Egypt Public Health Assoc.* 2014;89(2):47-52.
40. Al-Shafei AI. Ramadan fasting ameliorates oxidative stress and improves glycemic control and lipid profile in diabetic patients. *Eur J Nutr.* 2014;53(7):1475-81.
41. Arnason TG, Bowen MW, Mansell KD. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World J Diabetes.* 2017;8(4):154-64.
42. Yeoh EC, Zainudin SB, Loh WN, Chua CL, Fun S, Subramaniam T, et al. Fasting during Ramadan and Associated Changes in Glycaemia, Caloric Intake and Body Composition with Gender Differences in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2015;44(6):202-6.
43. Aksungar FB, Sarikaya M, Coskun A, Serteser M, Unsal I. Comparison of Intermittent Fasting Versus Caloric Restriction in Obese Subjects: A Two Year Follow-Up. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(6):681-5.
44. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;122:106-12.
45. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Intermittent v. continuous energy restriction: differential effects on postprandial glucose and lipid metabolism following matched weight loss in overweight/obese participants. *Br J Nutr.* 2018;119(5):507-16.
46. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. *Br J Nutr.* 2016;115(6):951-9.
47. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr.* 2013;110(8):1534-47.
48. Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr J.* 2012;11:98.
49. Varady KA, Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Klempel MC, Barnosky A, et al. Determinants of weight loss success with alternate day fasting. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10(4):476-80.
50. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2013;12(1):146.

51. Hoddy KK, Gibbons C, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, et al. Changes in hunger and fullness in relation to gut peptides before and after 8 weeks of alternate day fasting. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1380-5.
52. Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1):4.
53. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(9):1874-83.
54. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(7):930-8.