

# **Jejum Intermitente: Dieta da Moda ou Solução para a Obesidade**

**Tiago André Silva de Jesus**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Doutor José Themudo Barata

**maio de 2021**



## **Dedicatória**

À Helena Nunes, pelo amor e inspiração.

“I would rather spend one lifetime with you, than face all the ages of this world alone.”



## **Agradecimentos**

Aos meus pais, irmã e avós pelo apoio todos estes anos e por estarem sempre do meu lado.



## Resumo

**Introdução:** O Jejum intermitente é uma dieta que restringe os períodos de alimentação. Implica a alternância de períodos de alimentação sem restrições com ciclos de ingestão em que o número de calorias é nulo ou muito limitado. Para além de contribuir para a perda de peso, tem vindo a ser advogado que este regime confere proteção no envelhecimento e contra uma variedade de patologias. Apesar de ser uma prática promissora para alguns pacientes, alguns destes benefícios estão por provar em humanos.

**Objetivos:** Esta dissertação tem como objetivos determinar a eficácia do Jejum Intermitente como regime alimentar para perda peso e combate da obesidade; analisar a validade das afirmações dos benefícios conferidos por esta dieta contra patologias metabólicas, cardiovasculares, neurológicas ou neoplásicas; diferenciar o que já foi provado em modelos pré-clínicos e o que foi demonstrado em estudos em humanos; e determinar a exequibilidade e as implicações clínicas do uso deste regime alimentar.

**Métodos:** Pesquisa de artigos científicos nos motores de pesquisa PubMed e Web of Science, durante o período de setembro de 2020 a fevereiro de 2021. Foram utilizadas as palavras-chave abaixo referidas, em língua inglesa e escolhidas publicações efetuadas entre os anos de 2010 e 2021. Após a pesquisa e seleção final de artigos, foi utilizado um total de quarenta artigos, sendo realizada uma análise aos mesmos.

**Resultados:** Os estudos analisados indicam, de forma unânime, que o Jejum Intermitente é um regime alimentar capaz de reduzir o peso corporal. Também há evidência de que pode ter valor clínico no combate a patologias cardiovasculares e à Diabetes *Mellitus*, tipo 2. Os benefícios a nível neurológico ou da oncogénese e os que se referem ao envelhecimento carecem de evidência científica em humanos.

**Conclusões:** O Jejum Intermitente é uma alternativa segura e eficaz ao regime de Restrição Calórica. Apresentam efeitos estatisticamente semelhantes na perda de peso e noutros biomarcadores cardiometabólicos. Ainda assim, são essenciais mais estudos para determinar a sua eficácia a longo prazo e para distinguir qual o melhor protocolo para o combate à obesidade.

## Palavras-chave

Jejum Intermitente; Jejum em Dias Alternados; Alimentação em Tempo Restrito



## Abstract

**Introduction:** Intermittent Fasting is a diet that restricts the feeding periods times. This involves an interchange between periods when there is no eating restrictions and periods when the caloric intake is null or very limited. Besides contributing to weight loss, it has been defended that this regimen also protects the aging process and against some diseases. Although it is a promising practice among some patients, some of these benefits are still unproven in human subjects.

**Objectives:** This dissertation aims to determine the efficacy of Intermittent Fasting in weight loss and in the fight against obesity; to analyze the validity of the claims about the benefits of this regimen when it comes to metabolic, cardiovascular, neurologic, or neoplastic diseases. To distinguish between the facts proven by preclinical studies and those proven by studies in human specimens; and to determine the practicability and clinical implications of the use of this regimen.

**Methods:** Research for scientific studies in PubMed and Web of Science online search engines, during the time between September 2020 and February 2021. It was used the set of keywords indicated below, in the English language, and only publications released between the year of 2010 and 2021 were chosen. After the research and final selection of articles, it was used a total of forty documents and an analysis was carried out.

**Results:** The analyzed studies showed, unanimously, that Intermittent Fasting can reduce body weight. There is also evidence that suggests that it can have clinical value in the fight against cardiovascular diseases and Diabetes Mellitus, type 2. The benefits of this regimen among neurologic diseases, oncogenic process and the benefits in aging still lack scientific evidence in humans.

**Conclusions:** The Intermittent Fasting is a safe and effective alternative to the Caloric Restriction regimen. They both show statistically similar effects on weight loss and in other cardiometabolic biomarkers. Nevertheless, it is essential that more studies are developed, in order to determine this regimen's efficacy in long term and to distinguish what is the best protocol to fight obesity.

## Keywords

Intermittent Fasting; Fasting in alternate days; Time Restricted Feeding

## Jejum Intermitente: Dieta da Moda ou Solução para a Obesidade

# Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Lista de Acrónimos	xiii
1. Introdução	1
1.1. Objetivos	2
2. Metodologia	5
3. Jejum Intermitente	7
3.1. Definição e Variantes	7
3.2. Efeitos a Nível Molecular	8
3.3. Estudos em Modelos Animais	10
3.4. Estudos em Humanos	11
3.4.1. Efeitos na perda de peso	11
3.4.2. Efeitos na diabetes mellitus tipo 2	13
3.4.3. Efeitos no sistema cardiovascular	14
3.4.4. Outros efeitos do Jejum Intermitente	14
4. Jejum Intermitente em Contexto Clínico	17
4.1. Segurança	17
4.2. Prescrição e Considerações Práticas	18
5. Conclusões	21
6. Referências Bibliográficas	23



## Lista de Acrónimos

RC	Restrição Calórica
JI	Jejum Intermitente
ADF	<i>Alternate Day Fasting</i>
MADF	<i>Modified Alternate Day Fasting</i>
TRF	<i>Time-Restricted Feeding</i>
$\beta$ -HB	$\beta$ -hidroxibutirato
BDNF	Fator Neurotrófico derivado do Cérebro
NAD <sup>+</sup>	Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina na forma oxidada
NADH	Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina na forma reduzida
ATP	Adenosina Trifosfato
AMP	Adenosina Monofosfato
FOXOs	Fatores de transcrição da subclasse O da família <i>forkhead box</i>
PGC-1 $\alpha$	Coativador do recetor gama 1-alfa ativado pelo proliferador de peroxissomas
NRF2	<i>Erythroid 2-Related Factor 2</i>
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
SIRT6	Sirtuínas
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
mTOR	Alvo da rapamicina em células de mamíferos
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
MMTV	Vírus de Tumor Mamário em Camundongo
TGF $\alpha$	Fator de crescimento transformador $\alpha$
PYMT	Polyomavirus <i>middle T antigen</i>
TGs	Triglicéridos
GLP-1	Recetores <i>Glucagonlike Peptide 1</i>
DPP-4	Dipeptidil peptidase-4
SGLT2	<i>Sodium-glucose co-transporter-2</i>



## 1. Introdução

O excesso de peso e a obesidade são considerados uma prioridade de saúde pública, a nível global.(1) Isto acontece devido ao seu impacto negativo na saúde individual e populacional, além de estarem associados a um maior risco de desenvolvimento de doenças crónicas como diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares e algumas neoplasias.(1) Geralmente, a perda de peso leva a uma melhoria global no bem-estar dos indivíduos e nos níveis dos seus biomarcadores como pressão arterial, glucose sérica, insulina, colesterol e marcadores inflamatórios.(2) Existem muitas estratégias para modular os estilos de vida de forma a promover a perda de peso, nomeadamente cumprir uma dieta alimentar ou adotar programas de exercício físico, por exemplo.(2) Atualmente, os protocolos que usam a Restrição Calórica (RC), diminuindo a quantidade diária de calorias ingeridas, são as estratégias mais comumente implementadas para combater a obesidade e alcançar uma perda de peso significativa.(2,3) Embora os regimes de RC sejam eficazes na perda de peso, diversas pessoas são da opinião que este tipo de dietas são difíceis de manter.(4) O Jejum Intermitente (JI) apresenta-se, assim, como uma possível alternativa à RC, uma vez que apresenta efeitos semelhantes na perda de peso e proteção cardiovascular.(4)

O JI é uma dieta que restringe os períodos de alimentação, com origens em tradições religiosas e espirituais.(5) Consiste em ciclos de ingestão de um número de calorias muito limitado, ou de não ingestão de calorias, alternados com períodos de alimentação sem restrições.(6) A premissa básica do JI é que um indivíduo não necessita de fazer uma dieta restrita todos os dias de forma a perder peso e a obter benefícios metabólicos, ao contrário da RC.(7)

Desde a década de 1930s que se sabe que uma redução na comida ingerida pode estender a duração da vida de roedores laboratoriais. (8,9) Em 1997, Weindruch e Sohal, no seu artigo publicado no *New England Journal of Medicine*, propuseram que esse aumento no tempo de vida dos roedores resultava de uma redução passiva na produção de radicais livres prejudiciais. (10,11) Desde então centenas de estudos pré-clínicos e dezenas de estudos em humanos foram realizados sobre os efeitos do JI. (10)

Os benefícios do JI para a saúde não são apenas consequentes da perda de peso que proporciona ou da sua contribuição para uma menor produção de radicais livres, como se suspeitava, inicialmente.(10) Ao invés, o JI ativa ainda respostas celulares adaptativas, conservadas ao longo da evolução da espécie.(10) Estas respostas celulares, que estão integradas nos órgãos de forma a melhorar a regulação de glucose, aumentam a resistência ao stress e suprimem a inflamação.(10) Desta forma, durante os períodos de jejum, as

células ativam vias que melhoram as defesas intrínsecas contra o stress oxidativo e metabólico.(10) Além disto, ainda impulsionam vias que removem ou reparam moléculas danificadas.(10) Paralelamente, durante períodos pós-refeição, as células executam processos de crescimento e plasticidade, específicos de cada tipo de tecido.(10)

O JI tem recebido um enorme interesse e adesão do público em geral, não só como uma forma de perder peso, mas também como um método antienvhecimento do qual se espera um aumento da longevidade.(12) Apesar de ser uma abordagem clínica promissora para alguns pacientes, têm-lhe sido atribuído benefícios (especialmente nos meios de comunicação social) que não são baseados em evidência científica.(12) Isto acaba por provocar dúvidas na população leiga, e também discórdias aceras entre os seus apoiantes e críticos.(12) Por conseguinte, e para uma melhor informação sobre o tema, é evidente a necessidade de se distinguir a informação que foi obtida em estudos pré-clínicos (em animais não humanos) da informação obtida em estudos em humanos, dado que ambas apresentam conclusões distintas.(13) Deste modo, é imperativo que haja uma apreciação crítica da literatura científica, por parte dos profissionais de saúde para que possam aconselhar os seus pacientes da melhor forma possível.(12) Apenas assim, será possível que as pessoas tenham acesso a toda a informação científica disponível e correta, para poderem tomar uma decisão informada.(12)

O JI é ainda alvo de muito ceticismo no mundo científico mais ortodoxo, sendo posta em causa a sua eficácia.(12,13) Não obstante, é simultaneamente promovido nos meios de comunicação social, havendo cada vez mais livros, artigos e publicações em redes sociais ao dispor de qualquer cidadão.(12) Nestas publicações, todavia, nem toda a evidência científica é transmitida e muitos dos factos são ajustados, ou até eliminados, de forma a enquadrarem-se na narrativa pretendida.(12) Desta forma, com esta dissertação pretende-se realizar uma revisão bibliográfica sobre este tema, para se averiguarem as putativas vantagens e o consenso científico, caso exista, acerca deste regime alimentar, na atualidade.

## **1.1. Objetivos**

Nesta dissertação pretende-se, primeiramente, definir o que é o JI e as suas variantes mais comumente estudadas e utilizadas. São também abordados e explicados os mecanismos moleculares que são alterados com o JI, assim como as consequências destas. Tendo em conta a divergência entre os resultados de protocolos de JI em animais, quando comparado com humanos, aspira-se ainda discriminar quais são as conclusões que se mantêm em estudos na população humana. Por fim, objetiva-se também abordar as

possibilidades de aplicação deste conhecimento em contexto clínico. Para isto, são apuradas a forma de prescrição do JI, assim como possíveis contraindicações deste tipo de protocolo alimentar.



## 2. Metodologia

A elaboração desta dissertação, teve como etapa inicial a pesquisa de publicações acerca do tema abordado, através das plataformas PubMed e Web of Science. Esta pesquisa foi efetuada entre setembro de 2020 e fevereiro de 2021, tendo sido utilizadas as palavras-chave: “Intermittent Fasting”, “Time Restricted Feeding” e “Alternate Day Fasting”, dado serem estas designações as que correspondem aos sub-tipos de JI que se praticam.

Inicialmente, impôs-se um critério temporal relativamente à data de publicação dos documentos selecionados, tendo-se considerado apenas os artigos publicados a partir de 2010 e até fevereiro de 2021. Todavia, para garantir uma abordagem completa do tema e da sua contextualização histórica, houve necessidade de se recorrer a documentos cuja data de publicação antecede o período determinado. Assim, nesta primeira etapa foi recolhido um total de 88 artigos científicos.

Seguidamente, foram excluídos as publicações que não abordavam o Jejum Intermitente de forma relevante para o desenvolvimento desta dissertação. À luz deste critério de exclusão, foram eliminadas 22 publicações, tendo assim sido utilizados nesta dissertação os 66 artigos que se mostraram mais pertinentes.



## 3. Jejum Intermitente

### 3.1. Definição e Variantes

O Jejum é definido como a parcial ou total abstenção de todos os alimentos, ou uma abstenção seletiva de certos produtos alimentares.(14) O termo Jejum Intermitente inclui vários padrões de ingestão alimentar diferentes, diários ou semanais.(12) Este regime é caracterizado por ciclos periódicos de jejum que podem ser realizados simultaneamente com Redução Calórica ou com ausência desta.(13)

As formas de JI mais estudadas, porque as mais praticadas são: *Alternate Day Fasting* (ADF) ou Jejum em Dias Alternados, o *Modified Alternate Day Fasting* (MADF) ou Jejum em Dias Alternados Modificado e a *Time-Restricted Feeding* (TRF) ou Alimentação numa janela horária. Destas formas, a ADF é a mais estudada e a TRF a menos abordada em investigações.(12)

O ADF é um regime alimentar onde se alternam dias com restrição e dias em que se pode comer *ad libitum*.(12) Esta prática implica, nos dias de jejum, um consumo calórico mínimo que, geralmente, ronda os 25% dos requisitos energéticos diários para a pessoa em questão.(12,13)

O MADF engloba as características do ADF e tem como exemplos a “Dieta 5:2” e a “Dieta 2:1”.(12,13) No regime de “Dieta 5:2”, a pessoa alimenta-se, sem restrições, durante 5 dias da semana.(12,13) Consequentemente, em 2 dias dessa semana, consecutivos ou não, realiza jejum.(12,13) Este jejum pode ser total, no qual não há ingestão de qualquer alimento que possua calorias, ou pode ser parcial, no qual há ingestão de cerca de 25% dos requisitos energéticos diários da pessoa em causa.(12,13) Na “Dieta 2:1”, a cada 2 de alimentação *ad libitum*, é realizado um dia de jejum total ou parcial.(12,13)

A TRF, é um protocolo alimentar onde a restrição da alimentação se restringe a um período específico ao longo do dia.(12) Há duas formas de realizar este protocolo.(10) Na primeira, a pessoa pode alimentar-se num período de 6 horas, realizando jejum nas restantes 18 horas que compõem o dia, praticando, assim a chamada “Dieta 18:6”.(10) A outra opção é realizar uma alimentação sem restrições durante 8 horas e jejuar nas restantes 16 horas do dia, sendo esta conhecida como a “Dieta 16:8”.(10)

Deve ser lembrado que existem ainda formas de Jejum Intermitente com propósito religioso em diversas religiões.(14,15) Exemplos disto são determinados dias da Quaresma na religião cristã, o Ramadão no islamismo, o *Yom Kippur* na religião judaica, entre outros.(14,15) Dentro destes, o mais estudado cientificamente é o jejum (ou *sawm*)

praticado no nono mês do calendário islâmico, o mês do Ramadão, onde muçulmanos se abstêm de ingestão de alimentos e bebidas entre o nascer do sol e o pôr do sol durante 29 a 30 dias. (16–18) Embora estudos demonstrem uma perda de peso variável, modesta e transitória (média de 1,24Kg segundo uma meta-análise que analisou 35 estudos) existe informação contraditória no que toca a melhorias em marcadores metabólicos. (18–20) Esta variabilidade de resultados pode ser atribuída às diferenças na duração dos jejuns realizados que depende da latitude (que influencia a que horas são o nascer e o pôr do sol) e da altura do ano, (como o calendário muçulmano é lunar, o mês do Ramadão não coincide na mesma data, em anos diferentes no calendário gregoriano). (6,18,21) Outra limitação dos estudos acerca do jejum realizado no mês do Ramadão é a abstenção de bebidas alcoólicas, tabaco e atividade sexual que usualmente integra o *sawm* e que pode influenciar os resultados.(7,18,20) Além disto, devido à natureza religiosa deste jejum, os estudos são maioritariamente observacionais, limitando as suas conclusões. (7,18,20)

### **3.2. Efeitos a Nível Molecular**

Após as refeições, a glucose é a forma preferencial usada pelas células para obtenção de energia.(10) Paralelamente, as gorduras são armazenadas na forma de triglicerídeos (TG), no tecido adiposo.(10) Em períodos de jejum, os TG já são utilizados, sendo divididos em glicerol e ácidos gordos.(10) Estes últimos, por sua vez, são convertidos pelo fígado em corpos cetónicos, como o acetoacetato e o  $\beta$ -Hidroxibutirato ( $\beta$ -HB) que são usados para obtenção de energia por vários tecidos e órgãos, especialmente pelo cérebro.(10) Desta forma, o organismo efetua alterações no metabolismo e passa a usar maioritariamente cetonas ao invés de glucose, na aquisição de energia, um processo denominado de *metabolic switching*.(10,22) Esta capacidade do organismo de conseguir adaptar e utilizar o substrato metabólico disponível, apelidada de flexibilidade metabólica, é influenciada pelo regime alimentar.(10,23,24) Vários estudos demonstram que o JI melhora esta flexibilidade resultando numa maior eficácia na produção energética com um menor quociente respiratório (havendo uma menor produção de dióxido de carbono para a quantidade de oxigénio consumida). (10,23,24)

Outra particularidade importante prende-se com o facto de os corpos cetónicos serem moléculas sinalizadoras potentes, para além de serem combustível celular em períodos de jejum.(10) Assim, estas moléculas têm efeitos marcados em algumas funções celulares e dos órgãos, regulando a expressão e atividade de várias moléculas e proteínas que têm efeito na saúde e no envelhecimento.(10) Estes efeitos são partilhados pelos ácidos gordos que, quando estão na sua forma livre, ativam fatores de transcrição cujo resultado final é a libertação de Fator de Crescimento de Fibroblastos-21.(10) Relativamente ao acetoacetato

e o  $\beta$ -HB, sabe-se que ativam fatores de transcrição que, nos neurónios, levam à produção de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF).(10,22) Assim, estas duas entidades têm implicações na saúde cerebral e patologias psiquiátricas e neurodegenerativas.(10,22)

De forma mais geral, a energia total ingerida, juntamente com a composição da dieta e a duração do jejum entre refeições, contribuem para oscilações dos rácios de sensores bioenergéticos  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ ,  $\text{ATP}/\text{AMP}$  e acetilcoenzima A/coenzima A.(10) Estes intermediários energéticos ativam proteínas que regulam a função celular e a resistência ao stress.(10) São exemplos os fatores de transcrição, de onde se destacam a subclasse O da família *forkhead box* (FOXOs), o Coativador do Recetor Gama 1-alfa Ativado pelo Proliferador de Peroxissomas (PGC-1 $\alpha$ ) e o *Erythroid 2-Related Factor 2* (NRF2), as quinases como a Proteína Quinase Ativada por AMP (AMPK) e, ainda, as deacetilases como as Sirtuínas (SIRT6).(10,25)

Além das implicações moleculares já descritas, sabe-se que o JI desencadeia também respostas e adaptações neuroendócrinas caracterizadas por baixos níveis de aminoácidos, glucose e insulina.(10) Estes levam a uma diminuição do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1 (IGF-1) e da atividade da via Alvo da Rapamicina em células mamíferas (mTOR), resultando na inibição da síntese de proteínas e estimulação da autofagia.(10)

Autofagia é o método de degradação intracelular no qual porções de citoplasma são sequestradas dentro de autofagossomas e entregues a lisossomas para deterioração.(26,27) Este processo providência uma forma de eliminação de componentes celulares danificados que, caso contrário, se poderiam tornar tóxicos, especialmente em células diferenciadas onde não seriam diluídos pela replicação celular. (28) Animais em que a autofagia foi geneticamente inativada apresentaram patologias dependentes do tipo de tecido alvo, nomeadamente patologia hepática, neurodegeneração, doença de Crohn, neoplasias e envelhecimento precoce. (28) Indivíduos sedentários e obesos têm as vias de autofagia suprimidas o que pode contribuir para a dificuldade na perda de peso e para o reforço das consequências deletérias da obesidade. (10,22,28)

Coletivamente, todas as alterações provocadas pelo JI contribuem para diversos processos celulares benéficos.(10) Estes incluem a minimização dos processos anabólicos celulares, a melhoria de sistemas de reparação e manutenção, o aumento da resistência ao stress, a reciclagem de moléculas danificadas, a estimulação de biogénese mitocondrial e a promoção da sobrevivência celular.(10)

### 3.3. Estudos em Modelos Animais

Estudos pré-clínicos, em modelos animais, mostram, consistentemente, a eficácia do Jejum Intermitente na modificação da história natural de patologias como a obesidade, diabetes *mellitus*, doença cardiovasculares, neoplasias e patologias neurodegenerativas. (10,29) Além disto, nos modelos animais, o JI mostra ter diversos efeitos positivos na redução do peso corporal, na melhoria da sensibilidade à insulina e controle glicêmico e na redução das morbidades associadas à obesidade e à diabetes.(10,13) São também observadas alterações significativas no tecido adiposo.(13) Nomeadamente, as células adiposas apresentam um menor tamanho e há uma maior expressão de genes associados com a função termogénica (típica do tecido adiposo castanho) no tecido adiposo branco.(13) Além disto, existe um maior número de mitocôndrias e conseqüentemente, um maior consumo de oxigénio no tecido adiposo branco, que apresenta também uma polarização de macrófagos M1 para macrófagos anti-inflamatórios M2. (13,30,31). Estas alterações são por vezes descritas como um “acastanhamento” do tecido adiposo branco e proporcionam um aumento do consumo das reservas lipídicas. (13,30,31)

No que toca a efeitos no sistema cardiovascular, estes estudos evidenciam que o JI, não só reduz a frequência cardíaca e a pressão arterial em repouso, como os atenua, em resposta a um stress externo, facilitando o retorno ao valor basal com maior rapidez.(13) Outro benefício cardiovascular observado foi a melhoria do perfil lipídico.(10,13) O Jejum Intermitente contribui para a redução dos níveis de LDL e para o aumento dos níveis de HDL.(32) Foi também observada uma redução nos marcadores de inflamação sistémica e de stress oxidativo associados à aterosclerose.(10,32)

Em roedores sujeitos a JI, foi demonstrada melhoria na coordenação motora e habilidade cognitiva em múltiplos domínios, nomeadamente na memória de associação, memória espacial e memória de trabalho; através de um eixo microbiota-metabolitos-cérebro.(33,34) Este eixo, por meio de uma reestruturação da flora intestinal, aumenta a biogénese mitocondrial e a expressão de genes envolvidos no metabolismo energético do hipocampo.(10,13) Desta forma, melhora os metabolitos mitocondriais relacionados com a função cognitiva.(10,13) Após a exposição a uma neurotoxina, ratos que tinham sido previamente sujeitos a JI, demonstraram uma maior resiliência neuronal do hipocampo, sugerindo assim, uma melhor preservação neuronal, mesmo na presença de agentes exógenos de stress.(13,35)

Ainda neste tipo de estudos, foi evidenciado que o ADF e ciclos periódicos de 3 dias consecutivos com RC reduziram a desmielinização induzida por mecanismos autoimunes, levando a uma melhoria funcional da esclerose múltipla, em modelos.(10,34) O JI também demonstra efeitos positivos em modelos genéticos de patologias neurodegenerativas como

na doença de Alzheimer e na doença de Parkinson.(13,35,36)

O JI tem ainda demonstrado efeitos positivos em roedores a nível de patologias neoplásicas.(10,13) Quando estudado o efeito de uma RC intermitente num modelo animal utilizando o Vírus de Tumor Mamário em Camundongo – Fator de crescimento transformador  $\alpha$  (MMTV-TGF $\alpha$ ), foi observada uma diminuição da incidência neoplásica e um atraso no desenvolvimento tumoral, associados a uma redução dos níveis séricos de leptina.(37) Foi também observado uma redução do crescimento tumoral no MMTV–*Polyomavirus middle T antigen* (PYMT) e uma atenuação nas metáteses potenciadas por obesidade (resultante de uma dieta com alta quantidade de gordura), no carcinoma pulmonar de Lewis.(13,38) De Cabo e Mattson (10) teorizam que o JI prejudica o metabolismo energético das células cancerígenas, inibindo o seu crescimento, tornando-as mais suscetíveis aos tratamentos clínicos.(10)

Modelos animais demonstram, em avaliações preliminares que a RC e o JI podem atrasar o envelhecimento, nomeadamente, através da melhoria de biomarcadores, stress oxidativo reduzido e memória preservada.(39) Contudo, esses benefícios no prolongamento da vida em animais difere muito de estudo para estudo e aparenta ser influenciado por vários fatores como sexo, idade, dieta, fatores genéticos e espécie animal.(39) Os roedores tem um aumento do tempo de vida variável de 4% a 45%.(39) Por sua vez, 2 estudos em primatas tiveram resultados divergentes.(10) Um dos estudos demonstrou efeito positivo da RC na saúde e sobrevivência, enquanto o outro não observou nenhuma redução da mortalidade, apesar de melhorias claras na saúde geral.(10)

Diferentes regimes de JI demonstraram também uma redução no dano tecidual com melhorias funcionais, mesmo após dano traumático e isquémico.(10) Animais sujeitos a modelos de lesão cirúrgica vascular demonstraram, igualmente, menor dano de isquemia-perfusão no fígado e rins quando submetidos a 3 dias de jejum durante a recuperação.(10) Animais sujeitos a modelos de acidentes vasculares cerebrais apresentaram dano cerebral reduzido e um resultado funcional melhorado, quando sujeitos a ADF, iniciado previamente ao evento isquémico.(21) Foram também demonstrados efeitos benéficos do JI em modelos de lesões traumáticas da cabeça, da medula espinhal e em lesões isquémicas no cérebro, fígado, rins e coração.(10)

### **3.4. Estudos em Humanos**

#### **3.4.1. Efeitos na perda de peso**

Welton e os seus colaboradores(6) publicaram uma revisão sistemática sobre os efeitos do Jejum Intermitente na perda de peso em humanos.(6) Esta revisão abarcou documentos

publicados entre 1 de janeiro de 2000 a 1 de julho de 2019, contabilizando 27 ensaios, em que 944 pessoas fizeram JI, com protocolos que variavam na sua duração, tipo de JI e presença de grupo de controlo.(6) Em todos os ensaios, este regime resultou numa perda de peso que variava entre 0.8% a 13.0% do peso inicial.(6) Esta perda ocorreu independentemente da redução calórica obtida.(6)

Dos ensaios analisados por Welton e os seus colaboradores(6), 16 tiveram uma duração de 2 a 12 semanas e avaliaram o índice de massa corporal, havendo uma redução de 4,3% comparativamente com o inicial, em média, para uma mediana de 33,2 Kg/m<sup>2</sup>.(6) A circunferência da cintura diminuiu de 3 a 8 centímetros, em estudos com duração superior a 4 semanas, em que esta foi medida.(6)

Os estudos que usaram dietas de RC em comparação com o JI, demonstraram que a perda de peso entre os 2 métodos era semelhante.(6) A duração destes 12 estudos de comparação variou entre 8 semanas a 1 ano, combinando um total de 1206 participantes.(6) Do total de participantes, 527 foram submetidos a JI, enquanto 562 efetuaram RC, e 107 foram participantes controlo.(6) No final, contabilizou-se uma perda de peso de 4,6% a 13,0%, com uma adesão à dieta semelhante entre os 2 métodos.(6)

O maior ensaio que comparou JI com RC, em adultos obesos, concluiu que o JI permitiu uma perda média de 4.97Kg em 52 semanas.(6,40) Comparativamente, os adultos obesos que se submeteram a dietas com RC, perderam em média 6.65kg.(6,40) Os restantes 11 ensaios, abordados na revisão sistemática de Welton e colaboradores(6), demonstraram resultados semelhantes.(6) De referir que, em muitos destes estudos, quem estava no grupo do JI ingeriu a mesma ou menor quantidade de calorias que aqueles que pertenciam ao grupo de RC.(6)

Alguns estudos combinaram, ainda, JI com RC nos dias em que não se fazia jejum.(6) Estas 4 investigações demonstraram uma perda de peso comparável aos restantes: 3,4% a 10,6%.(6) Numa comparação direta de 88 participantes, durante 8 semanas, um JI combinado com uma RC de menos 30% do requerimento energético calculado, originou maior perda de peso comparativamente com a implementação de JI isolado.(6) Os participantes recuperaram parte do peso perdido em intervenção de seguimento. Todavia, a média de peso corporal manteve-se estaticamente e significativamente abaixo do ponto inicial.(6) A recuperação de peso que ocorreu após 6 meses de cessação do JI, foi de 2.6kg no estudo de Catenacci e colaboradores(41) e de 2,0% de peso corporal no estudo realizado por Trepanowski e colaboradores(42).(6,41,42) É importante referir que a maioria do peso perdido com JI foi por perda de massa gorda.(6) Além disto, não houve diferenças registadas na perda de massa muscular no JI quando comparado com a RC.(43) A percentagem de pessoas que desistiram durante os estudos de JI está acima dos 25%.(6)

Ao comparar diretamente com os regimes de RC, observa-se que têm percentagens de abandono semelhantes.(6) Esta percentagem é maior do que outras dietas de longa duração como a dieta Atkins, Zone, LEARN ou Ornish, sendo que nestas as desistências rondam os 12% a 14%.(6) Contudo, quando avaliado por um período de 6 meses, o JI teve uma maior percentagem de desistências (38%), quando comparado com a RC (29%), o que pode indiciar uma maior dificuldade de manutenção do Jejum Intermitente a longo prazo.(42) Embora, em alguns estudos, a avaliação da fome por parte dos participantes que fizeram JI tenha sido semelhante quando comparada com os sujeitos submetidos a RC, houve outros estudos que indicaram um aumento da fome nos primeiros dias de regime MADF.(12)

### **3.4.2. Efeitos na diabetes *mellitus* tipo 2**

O efeito do JI na diabetes *mellitus* tipo 2 foi abordado em 5 investigações, tendo-se concluído que este regime apresenta algum potencial na melhoria de controlo glicémico.(6) Ao comparar um jejum diário de pelo menos 16 horas com a mera aplicação de RC, observou-se um decréscimo dos níveis de insulina em ambos os grupos.(6) Não obstante, as pessoas que realizaram JI tiveram um valor de glicémia em jejum (-0,78 mmol/L) significativamente inferior ao grupo de pessoas submetido a RC (-0,47 mmol/L).(6) A diminuição de Hemoglobina A<sub>1c</sub> foi similar em ambos os grupos, um decréscimo de 0.25% num período de 12 semanas.(6,44)

Carter e colaboradores(45), compararam MADF com uma dieta com RC, todos os dias, em cinquenta e um participantes com diabetes.(45) Houve uma redução no uso da medicação e uma diminuição significativa na hemoglobina A<sub>1c</sub> (0,7%) em 12 semanas, contudo o efeito do JI no peso corporal não foi diferente daquele que o grupo com RC teve.(6,45) Num estudo subsequente, Carter e colaboradores(46) obtiveram resultados semelhantes num período de estudo de 12 meses, com 137.(46) A melhoria nos níveis de Hemoglobina A<sub>1c</sub> foram perdidos ao longo dos 12 meses, mas as perdas de peso e diminuição na quantidade de medicação utilizada mantiveram-se.(6)

Outro estudo avaliou 10 pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 a fazerem JI de 16,8 horas, em média, durante duas semanas.(47) Os resultados demonstraram uma melhoria no controlo glicémico e melhoria da glicémia média, em jejum e pós-prandiais.(6,47) Todavia, estes valores foram revertidos quando os participantes retomaram as suas dietas prévias.(6,47) O quinto estudo, que contou com 41 participantes e também usou MADF durante 12 semanas, resultou em decréscimos dos níveis séricos de glucose em jejum de 1.1 mmol/L e uma redução na Hemoglobina A<sub>1c</sub> de 0,7%.(6,48) Podemos assim interpretar que o JI melhora o controlo glicémico em pacientes diabéticos e que pode ser um tratamento não farmacológico com impacto nestes. (49,50)

### **3.4.3. Efeitos no sistema cardiovascular**

Relativamente à pressão arterial, esta foi avaliada em 16 dos 27 estudos revistos por Welton e colaboradores(6), com resultados contraditórios. A Pressão arterial desceu em 7 desses estudos enquanto que, nos restante 9, manteve-se sem alterações.(6)

Os efeitos do JI no sistema cardiovascular foi abordado por Varady e colaboradores(51), que realizaram um estudo num grupo de 32 pessoas obesas, em regime de ADF, comparando os resultados com uma alimentação sem restrições.(51) Após um período de 12 semanas, houve uma diminuição de peso corporal (de 5,5% a 7,5%) e da massa gorda (de 2.9% a 4.3%) sem redução da massa não gorda.(51) Os níveis séricos de triglicérides diminuíram (de 12% a 28%), assim como a Proteína C reativa (de  $13\% \pm 17\%$ ).(51) Pelo contrário, o tamanho de partículas de LDL aumentou (3 a 5 Å) comparativamente com o grupo controlo.(51) Os níveis de colesterol LDL, de colesterol HDL, homocisteína e resistina não sofreram alterações durante as 12 semanas.(51)

O papel do Jejum Intermitente na melhoria do perfil lipídico tem, também, sido alvo de interesse. Meng e colaboradores(52), apresentaram uma revisão sistemática dos efeitos do JI e da RC neste perfil e concluíram que ambos os regimes alimentares promovem uma redução significativa no colesterol total (-6.93 mg/dL).(52) Porém, esta redução é mais significativa em protocolos de RC (-10,38 mg/dL) comparativamente com protocolos de JI (-2,99 mg/dL).(52) A concentração de LDL sérico foi reduzida por ambas as dietas (-6,16 mg/dL), com a RC (-7,17 mg/dL) a ter uma descida semelhante ao JI (-5,48 mg/dL).(52) Já o HDL não sofreu descida significativa em nenhum destes 2 protocolos.(52) No que toca aos TGs, também se observou uma descida de 6,46 mg/dL.(52) Todavia, não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre a RC (-6,80 mg/dL) e o JI (-5,68 mg/dL).(52)

### **3.4.4. Outros efeitos do Jejum Intermitente**

Os ensaios clínicos sobre JI em pacientes com neoplasias têm tido como principais focos o cumprimento deste tipo de regimes, efeitos secundários e caracterização de biomarcadores tipicamente associados a eventos neoplásicos.(10,53) Além disto, alguns estudos de caso, que envolvem pacientes com glioblastoma, sugerem que o JI pode suprimir o crescimento tumoral e aumentar a duração da sobrevida. (10,54,55)

Existe evidência científica que indica que o JI pode ter alguma influência positiva a nível de alguns biomarcadores associados a neoplasias, nomeadamente as adipocinas e citocinas inflamatórias.(13) Um exemplo concreto é o facto de o JI aumentar os níveis de adiponectina plasmática, que está associada a uma menor prevalência de neoplasias da próstata, mama, endométrio e colorretal.(13,56–60) Ainda assim, outros estudos

realizados posteriormente, não demonstraram uma alteração nas citocinas inflamatórias circulantes e, até à data, não existe nenhum estudo que demonstre uma relação de causalidade direta entre o JI e a melhoria de prognóstico neoplásico. (4,13,61)

Teoriza-se também sobre os benefícios que o JI possa ter no envelhecimento, inflamação ou neuroprotecção.(10) Estes, porém, ainda não foram observados em estudos com modelos humanos, aparecendo apenas nos pré-clínicos.(12) É, por isto, expectável o aparecimento de investigação elucidativa nesta área num futuro próximo.(12)



## 4. Jejum Intermitente em Contexto Clínico

### 4.1. Segurança

Antes de recomendar qualquer procedimento aos seus pacientes, independentemente da sua natureza, é da competência do médico certificar-se da segurança deste.(12) Em nenhum dos estudos em humanos que foram previamente mencionados foi reportado qualquer evento adverso sério.(12) As maiores preocupações com a segurança de protocolos de JI incluem efeitos secundários no humor e compulsões alimentares.(6,40) No entanto, participantes obesos não desenvolveram nenhum padrão de compulsão alimentar ou de indução de vômito.(6) Pelo contrário, alguns estudos descreveram que os seus participantes apresentaram melhorias relativas ao humor e à auto-imagem, assim como uma diminuição de sentimentos depressivos.(6,18,40)

Ainda relativamente aos possíveis efeitos colaterais, também foram referidos por alguns dos participantes destes estudos, sintomas ligeiros de forma ocasional.(6) Destes efeitos podem destacar-se: tonturas, fraqueza geral, mau hálito, cefaleias, dificuldades em concentração, náuseas, perturbações do sono, calafrios e obstipação.(6)

Apesar de não aumentar o risco de distúrbio alimentar, o JI não deve ser indicado para doentes que já apresentem um desses distúrbios *à priori*, visto que estes pacientes foram excluídos dos ensaios realizados.(12) Além disto, ao propor JI a estes indivíduos corre-se o risco de este regime ser usado pelo paciente para validar e perpetuar um padrão alimentar restritivo prejudicial.(12) Outros grupos de indivíduos, nos quais ainda não foram estudados os efeitos do JI, também deveriam ser dissuadidos de o realizar, nomeadamente, grávidas, crianças, adultos de idade avançada e pessoas imunocomprometidas.(62)

É importante ressaltar que o uso de JI em pacientes com diabetes acarreta o risco de causar eventos hipoglicémicos.(62) É mencionado em Welton e colaboradores(6) a sugestão de ajustar a terapêutica farmacológica em diabéticos medicados com insulina ou sulfonilureias, devido ao alto risco de estas causarem eventos hipoglicémicos durante o JI.(6,62) Pode não ser necessário alterar a insulina de longa duração, mas, em dias de jejum, deve reduzir-se a insulina de curta duração, consoante o aporte esperado de hidratos de carbono.(6) Esta redução pode ser implementada até 70% da dose habitual.(6) Não devem ser utilizadas insulinas pré-misturadas, como por exemplo insulina de curta duração com insulina de duração intermédia, visto não serem adaptáveis a mudanças na calendarização das refeições e na quantidade de calorias.(6) Outros agentes redutores da glicémia como a metformina, os agonistas dos GLP-1, os inibidores DPP-4 e os inibidores da  $\alpha$ -glucosidase são considerados menos prováveis de causar eventos hipoglicémicos.(6)

Os inibidores da SGLT2 também demonstram um baixo risco de eventos hipoglicémicos durante o JI.(62) Contudo, devido ao seu efeito diurético, é necessária atenção especial aos níveis de hidratação.(62) Em regimes de JI que limitam a ingestão de líquidos (como observado durante o mês do Ramadão), é aconselhado iniciar a terapia com inibidores de SGLT-2 2 a 4 semanas antes do início do jejum de modo a permitir a adaptação à terapia.(63) Com a medicação apropriada e auto-monitorização dos níveis séricos de glucose, o Jejum Intermitente pode ser encorajado e implementado com segurança em diabéticos.(62)

Relativamente aos níveis eletrolíticos, apenas foi encontrado um estudo que abordasse este assunto.(64) Nele, foi utilizando um questionário de frequência alimentar e foram determinados os valores de cálcio e de sódio no JI, comparando-os aos níveis obtidos em regime de RC.(64) As conclusões evidenciaram uma redução no sódio semelhante em ambos e ingestão de cálcio adequado durante o período de JI.(64)

O JI não aparenta limitar a habilidade de um indivíduo realizar exercício.(65) Em estudos em que foi avaliada a assiduidade de atividades de exercício supervisionado ou de caminhadas, não foram observadas diferenças significativas entre os indivíduos que realizavam JI e os que realizavam RC.(65)

## **4.2. Prescrição e Considerações Práticas**

Ao mudar para uma dieta baseada em Jejum Intermitente, muitas pessoas podem experienciar fome, irritabilidade e uma redução na capacidade para se concentrar durante os períodos de restrição alimentar.(10) Contudo, estes efeitos secundários iniciais geralmente desaparecem dentro de 1 mês.(10) De qualquer forma, deve alertar-se os pacientes para esta possibilidade.(10)

Ainda não existe investigação suficientemente robusta para recomendar a prescrição de JI como norma e esta não deve ser utilizada como forma de substituir o tratamento farmacológico ou clínico.(5,39) Seria importante que as faculdades de medicina abordassem noções básicas de como o JI afeta o metabolismo e de como as células e órgãos respondem a este regime.(10) Assim, e até como componente da área de medicina preventiva, os alunos poderiam ter um contacto mais profundo com esta temática.(10) Poderia, inclusive, ser abordada a forma de prescrição deste tipo de regime alimentar de forma a maximizar os seus benefícios a longo termo.(10)

De Cabo e Mattson(10) sugerem, na sua revisão, uma prescrição de JI de modo gradual, ao longo de vários meses, de forma a permitir a adaptação a um jejum gradualmente maior.(10) Os médicos podem aconselhar o paciente a reduzir gradualmente a janela

temporal na qual consomem alimentos, até atingir o objetivo de 16 a 18 horas de jejum diárias.(10) Assim, a prescrição poderia recomendar, por exemplo, a iniciação do JI em 5 dias por semana, sendo o período de alimentação diária de 10 horas, durante o primeiro mês.(10) No segundo mês, passaria para 8 horas diárias e, no terceiro mês reduzir-se-ia para 6 horas diárias, mantendo sempre os 5 dias semanais de JI.(10) Finalmente, no quarto mês, manter-se-iam as 6 horas diárias mas adotar-se-ia o JI nos 7 dias semanais.(10) Como alternativa, se assim fosse a preferência do indivíduo, poderia ser recomendado uma dieta MADF como a “Dieta 5:2”.(10) Neste caso, o paciente começaria com 1 dia semanal onde apenas comeria 1000 calorias por dia no primeiro mês, passando para 2 dias por semana, consecutivos ou não, no segundo mês.(10) No terceiro mês os 2 dias semanais passariam a ter como limite energético as 750 calorias, atingindo então, no quarto mês, o objetivo final de em 2 dias por semana não ultrapassar as 500 calorias.(10) Neste regime, nos dias em que é limitada a ingestão calórica, esta pode ser realizada numa única refeição, a qualquer altura do dia, ou pode ser dividida em pequenas refeições ao longo do dia, se for a preferência da pessoa.(66) Esta flexibilidade na calendarização das refeições pode aumentar a tolerabilidade e a adesão a longo prazo sem comprometer os benefícios proporcionados por esta dieta.(66)

De forma a facilitar a adesão à prescrição, o médico deve manter contactos frequentes com a pessoa, durante estes primeiros 4 meses.(10) Além disso, as alterações do peso corporal, e da glicémia e da cetonémia devem ser monitorizados com alguma frequência.(10) Também é de extrema importância que o médico forneça informação adequada e mantenha uma comunicação contínua de apoio e reforço positivo regular.(10) O apoio de um nutricionista deveria ser empregue, de forma a garantir que as necessidades nutricionais do paciente estão a ser alcançadas e para providenciar uma educação alimentar e acompanhamento continuado.(10) Numa situação ideal, deveria ainda ser garantido o acompanhamento por parte de especialistas no campo do exercício físico e da psicologia.(10) Assim, a abordagem seria multidisciplinar e complementada a vários níveis, facilitando as mudanças para um estilo de vida mais saudável.(10)



## 5. Conclusões

Após a revisão do que a investigação científica advoga sobre o Jejum Intermitente, podemos concluir que é uma ferramenta com possível utilidade clínica. É consensual que o JI é uma alternativa eficaz, comparativamente com a RC, e não deve ser ignorada a sua utilidade no combate da epidemia mundial da obesidade. Revisões sistemáticas demonstram que o JI conduz a uma perda de peso estatisticamente semelhante à RC, mantendo níveis de adesão equiparáveis. O JI também tem um impacto positivo em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 e em biomarcadores associados com patologias cardiovasculares e oncológicas. Tem, ainda, potencial para no futuro ser uma ferramenta da saúde pública no combate a estes problemas. Além disto, está estabelecida a sua segurança em contexto clínico não havendo quaisquer relatos bibliográficos de efeitos adversos sérios.

Contudo, é necessária cautela na avaliação de estudos pré-clínicos. Não devem ser feitas extrapolações precipitadas para os humanos. Ainda não existe nenhum artigo que demonstre, indiscutivelmente, o impacto positivo do JI em pessoas com doenças neurológicas, neoplásicas ou inflamatórias. As discrepâncias demonstradas nesta dissertação entre os estudos em animais e em humanos são atribuíveis, eventualmente, às diferentes condições ambientais que são controláveis em estudos pré-clínicos, assim como às diferenças entre espécies. Os profissionais de saúde, devem então, informar-se adequadamente e separar os factos comprovados dos mitos. Apenas assim irão contribuir para a melhoria da literacia em saúde, evitando divulgar benefícios ainda por demonstrar em pessoas.

A investigação científica sobre o Jejum Intermitente ainda está numa fase inicial e são necessários mais e melhores estudos para aprofundar o conhecimento desta temática. Artigos científicos futuros deveriam procurar responder às perguntas mais pertinentes acerca deste regime alimentar. Assim, deveriam ser abordadas questões como a viabilidade e adesão a longo termo deste protocolo, visto que a maioria dos estudos clínicos tende a ser por períodos curtos de 8 a 12 semanas. Também seria útil diferenciar os efeitos que os diversos protocolos de JI têm, caso seja possível. Desta forma, poder-se-ia averiguar qual deles é mais eficaz a curto e longo prazo ou qual deles é mais eficaz no controlo glicémico ou de fatores de risco cardiovascular. Finalmente, seria de elevado interesse a investigação sobre o possível impacto do JI em indivíduos com patologias neoplásicas, neurológicas, isquémicas, dado que o seu benefício já foi demonstrado em estudos pré-clínicos.



## 6. Referências Bibliográficas

1. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBIC database Syst Rev Implement reports*. 2018;16(2):507–47.
2. Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Intermittent Fasting: The Choice for a Healthier Lifestyle. *Cureus*. 2018;10(7).
3. Rajpal A, Ismail-Beigi F. Intermittent fasting and ‘metabolic switch’: Effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(9):1496–510.
4. Cho Y, Hong N, Kim K, Cho S, Lee M, Lee Y, et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10):1645.
5. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2018;24:14–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.01.002>
6. Welton S, Minty R, O’Driscoll T, Willms H, Poirier D, Madden S, et al. Intermittent fasting and weight loss Systematic review. *Can Fam Physician*. 2020;66(2):117–25.
7. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(3):361–8.
8. Partridge L. Diet and Healthy Aging. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2550–1.
9. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr*. 1935;10(1):63–79.
10. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2541–51.
11. Weindruch R, Sohal RS. Caloric Intake and Aging. *N Engl J Med*. 1997;11(3):369–73.
12. Halpern B, Mendes TB. Intermittent fasting for obesity and related disorders: unveiling myths, facts, and presumptions. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;65(1):14–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33444495>

13. Lee JH, Verma N, Thakkar N, Yeung C, Sung HK. Intermittent fasting: Physiological implications on outcomes in mice and men. *Physiology*. 2020;35(3):185–95.
14. Trepanowski JF, Bloomer RJ. The impact of religious fasting on human health. *Nutr J*. 2010;9(1):1–9.
15. Hoddy KK, Marlatt KL, Çetinkaya H, Ravussin E. Intermittent Fasting and Metabolic Health: From Religious Fast to Time-Restricted Feeding. *Obesity*. 2020;28(S1):S29–37.
16. Alkandari JR, Maughan RJ, Roky R, Aziz AR, Karli U. The implications of Ramadan fasting for human health and well-being. *J Sports Sci*. 2012;30(SUPPL.1):S9–19.
17. Johnstone AM. Fasting - The ultimate diet? *Obes Rev*. 2007;8(3):211–22.
18. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:371–93.
19. Lessan N, Ali T. Energy metabolism and intermittent fasting: The ramadan perspective. *Nutrients*. 2019;11(5).
20. Sadeghirad B, Motaghipisheh S, Kolahdooz F, Zahedi MJ, Haghdoost AA. Islamic fasting and weight loss: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2012;17(2):396–406.
21. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2017;39:46–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>
22. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neuroscience [Internet]*. 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.156>
23. Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2008;295(5):1009–17.
24. Dedual MA, Wueest S, Borsigova M, Konrad D. Intermittent fasting improves metabolic flexibility in short-term high-fat diet-fed mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;317(5):E773–82.
25. Hwangbo D-S, Lee H-Y, Abozaid LS, Min K-J. Mechanisms of lifespan regulation by calorie restriction and intermitten fasting in model organisms. *Nutrients*. 2020;12(1194).

26. Mizushima N. Autophagy: Process and function. *Genes Dev.* 2007;21(22):2861–73.
27. Rubinsztein DC, Mariño G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell.* 2011;146(5):682–95.
28. Rabinowitz JD, White E. Autophagy and metabolism. *Science* (80- ). 2010;330(6009):1344–8.
29. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab.* 2016;23(6):1048–59.
30. P.-S. L, Y.-W. L, F.H. B, L.-N. W. M1-M2 balancing act in white adipose tissue browning - a new role for RIP140. *Adipocyte* [Internet]. 2015;4(2):146–8. Available from:  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607844000%0Ahttp://dx.doi.org/10.4161/21623945.2014.981428>
31. Liu B, Page AJ, Hatzinikolas G, Chen M, Wittert GA, Heilbronn LK. Intermittent fasting improves glucose tolerance and promotes adipose tissue remodeling in male mice fed a high-fat diet. *Endocrinology.* 2019;160(1):169–80.
32. Wilson RA, Deasy W, Stathis CG, Hayes A, Cooke MB. Intermittent fasting with or without exercise prevents weight gain and improves lipids in diet-induced obese mice. *Nutrients.* 2018;10(3).
33. Liu Z, Dai X, Zhang H, Shi R, Hui Y, Jin X, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-14676-4>
34. Cignarella F, Cantoni C, Ghezzi L, Salter A, Dorsett Y, Chen L, et al. Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metab* [Internet]. 2018;27(6):1222–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.006>
35. Singh R, Lakhanpal D, Kumar S, Sharma S, Kataria H, Kaur M, et al. Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age (Omaha).* 2012;34(4):917–33.
36. Longo VD, Di Tano M, Mattson MP, Guidi N. Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *Nat Aging* [Internet]. 2021;1(1):47–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s43587-020-00013-3>

37. Dogan S, Rogozina OP, Lokshin AE, Grande JP, Cleary MP. Effects of chronic vs. intermittent calorie restriction on mammary tumor incidence and serum adiponectin and leptin levels in MMTV-TGF- $\alpha$  mice at different ages. *Oncol Lett.* 2010;1(1):167–76.
38. Yan L, Sundaram S, Mehus AA, Picklo MJ. Time-restricted feeding attenuates high-fat diet-enhanced spontaneous metastasis of lewis lung carcinoma in mice. *Anticancer Res.* 2019;39(4):1739–48.
39. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep.* 2018;7(2):172–85.
40. Headland M, Clifton PM, Carter S, Keogh JB. Weight-loss outcomes: A systematic review and meta-analysis of intermittent energy restriction trials lasting a minimum of 6 months. *Nutrients.* 2016;8:354.
41. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity.* 2016;24(9):1874–83.
42. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel M, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Nutr [Internet].* 2018;37(6):1871–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.018>
43. Liu K, Liu B, Heilbronn LK. Intermittent fasting: What questions should we be asking? *Physiol Behav [Internet].* 2020;218(February):112827. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112827>
44. 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.
45. 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 [Internet].* 2016;122:106–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.010>
46. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw open.* 2018;1(3):e180756.

47. 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.
48. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2018;35(5):588–94.
49. Esterline RL, Vaag A, Oscarsson J, Vora J. SGLT2 inhibitors: Clinical benefits by restoration of normal diurnal metabolism? *Eur J Endocrinol*. 2018;178(4):R113–25.
50. Ganesan K, Habboush Y, Dagogo-Jack S. Calorie Restriction and Intermittent Fasting: Impact on Glycemic Control in People With Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2020;33(2):143–8.
51. 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):1–8.
52. Meng H, Zhu L, Kord-Varkaneh H, O Santos H, Tinsley GM, Fu P. Effects of intermittent fasting and energy-restricted diets on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* [Internet]. 2020;77:110801. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110801>
53. Demark-Wahnefried W, Nix JW, Hunter GR, Rais-Bahrami S, Desmond RA, Chacko B, et al. Feasibility outcomes of a presurgical randomized controlled trial exploring the impact of caloric restriction and increased physical activity versus a wait-list control on tumor characteristics and circulating biomarkers in men electing prostatectomy for . *BMC Cancer* [Internet]. 2016;16(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2075-x>
54. Elsakka AMA, Bary MA, Abdelzaher E, Elnaggar M, Kalamian M, Mukherjee P, et al. Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated With Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care: A 24-Month Follow-Up. *Front Nutr*. 2018;5(March):1–11.
55. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2018;18(11):707–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>
56. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med*. 2016;14(1):1–10.

57. Gialamas SP, Petridou ET, Tseleni-Balafouta S, Spyridopoulos TN, Matsoukis IL, Kondi-Pafiti A, et al. Serum adiponectin levels and tissue expression of adiponectin receptors are associated with risk, stage, and grade of colorectal cancer. *Metabolism* [Internet]. 2011;60(11):1530–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2011.03.020>
58. Goktas S, Mahmut IY, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology*. 2005;65(6):1168–72.
59. Gu L, Cao C, Fu J, Li Q, Li DH, Chen MY. Serum adiponectin in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(29).
60. Zeng F, Shi J, Long Y, Tian H, Li X, Zhao AZ, et al. Adiponectin and Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(4):1670–8.
61. Harvie MN, Howell T. Could intermittent energy restriction and intermittent fasting reduce rates of cancer in obese, overweight, and normal-weight subjects? A summary of evidence. *Adv Nutr*. 2016;7(4):690–705.
62. Grajower MM, Horne BD. Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus. *Nutrients*. 2019;11(4):1–11.
63. Kelwade J, Sethi BK, Vaseem A, Nagesh VS. Sodium glucose co transporter 2 inhibitors and Ramadan: Another string to the bow. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):874–5.
64. Conley M, Le Fevre L, Haywood C, Proietto J. Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study. *Nutr Diet*. 2018;75(1):65–72.
65. Harvie M, Howell A. Potential benefits and harms of intermittent energy restriction and intermittent fasting amongst obese, overweight and normal weight subjects-A narrative review of human and animal evidence. *Behav Sci (Basel)*. 2017;7(1).
66. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, Varady KA. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity*. 2014;22(12):2524–31.