



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Efeito do jejum intermitente na diabetes mellitus tipo 2

**Juliana da Silva Carneiro**

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

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

**Covilhã, março de 2019**



## Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Manuel Lemos, orientador desta dissertação, por toda a amabilidade e disponibilidade ao longo da realização da mesma.

Aos meus pais, irmã e avós por todo o apoio incondicional ao longo de toda a minha vida.

Aos meus amigos, por estarem sempre comigo, nos bons e maus momentos, ao longo destes anos.



## Resumo

**Introdução:** A diabetes mellitus tipo 2 é a forma mais comum de diabetes e resulta da interação entre fatores genéticos, comportamentais e ambientais. A maioria dos indivíduos com esta doença tem excesso de peso e, portanto, a perda de peso deve ser encorajada. Atualmente, tem-se estudado cada vez mais os efeitos do jejum intermitente, tanto na perda de peso, como na melhoria dos parâmetros antropométricos, fisiológicos e bioquímicos em doentes com diabetes. Esta abordagem envolve períodos alternados de jejum parcial, onde a alimentação é severamente restrita, com períodos de alimentação normal. O jejum intermitente tem mostrado, em seres humanos, uma diminuição da incidência de problemas cardiovasculares, diabetes, doenças reumáticas, síndromes de dor crónica e síndrome metabólica. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura disponível para avaliar se o jejum intermitente constitui uma alternativa viável a curto e/ou médio prazo para doentes com diabetes mellitus tipo 2 e se esta abordagem tem algum tipo de benefício relativamente a uma restrição energética contínua.

**Material e Métodos:** Foi feita uma pesquisa bibliográfica usando a base de dados “PubMed/MEDLINE”, com as palavras chave ‘intermittent fasting’ e ‘type 2 diabetes’ associadas. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e não randomizados. A pesquisa foi completada após análise de algumas referências bibliográficas dos artigos selecionados.

**Resultados:** Da pesquisa selecionaram-se 7 artigos que abordaram o efeito do jejum intermitente em doentes com diabetes mellitus tipo 2. Na maioria dos estudos, o jejum intermitente mostrou melhorias no peso corporal, perímetro abdominal, glicemia em jejum, resistência à insulina, hemoglobina glicada, pressão arterial sistólica e diastólica, perfil metabólico e qualidade de vida. Contudo, outros artigos não chegaram às mesmas conclusões, não mostrando melhorias significativas na hemoglobina glicada, insulina ou índice de resistência à insulina.

**Discussão:** O jejum intermitente mostrou inúmeros benefícios e, comparativamente à restrição energética contínua, mostrou-se uma alternativa bastante eficaz. No entanto, existiram várias limitações, nomeadamente, amostras reduzidas, distribuição por sexos desigual e o facto de alguns dos valores serem autorrelatados. Foi ainda mostrado que as alterações na medicação hipoglicemiante devem ser feitas dependendo do número de dias de jejum e das características dos indivíduos.

**Conclusões:** A literatura sobre o tema é, ainda, escassa e não existem estudos que avaliem os efeitos desta abordagem a longo prazo. Apesar disto, a curto e médio prazo mostrou-se uma alternativa para aqueles doentes que não conseguem fazer uma restrição energética contínua, não se tendo mostrado maior quantidade de episódios de hipoglicemia.

## Palavras-chave

Diabetes mellitus tipo 2, jejum intermitente, restrição energética contínua, endocrinologia, nutrição.

## Abstract

**Introduction:** Type 2 diabetes mellitus is the most common form of diabetes and is the result of the interaction between genetic, behavioral and environmental factors. Most individuals with this disease are overweight and therefore weight loss should be encouraged. Currently, the effects of intermittent fasting have been increasingly studied, not only in weight loss, but also in improving anthropometric, physiological and biochemical parameters in patients with diabetes. This approach involves alternating periods of partial fasting, where feeding is severely restricted, with periods of normal feeding. Intermittent fasting has been shown in humans to decrease the incidence of cardiovascular problems, diabetes, rheumatic diseases, chronic pain syndromes and metabolic syndrome. The objective of this study was to conduct a systematic review of available literature to evaluate if intermittent fasting is a viable short- and/or medium-term alternative for patients with type 2 diabetes mellitus and to assess if this approach has any kind of benefit compared to a continuous energy restriction.

**Material and Methods:** A literature search was performed using the PubMed / MEDLINE database, with the keywords 'intermittent fasting' and 'type 2 diabetes' searched together. Both randomized and non-randomized trials were selected. The search was completed by the analysis of some bibliographical references of the selected articles.

**Results:** A total of 7 articles were selected to address the effect of intermittent fasting in patients with type 2 diabetes mellitus. In most studies, intermittent fasting showed improvements in body weight, abdominal circumference, fasting glucose levels, insulin resistance, glycated hemoglobin, systolic and diastolic blood pressure, metabolic profile and quality of life. However, other articles did not reach the same conclusions, showing no significant improvements in glycated hemoglobin, insulin or insulin resistance index.

**Discussion:** Intermittent fasting showed numerous benefits and, compared to continuous energy restriction, this proved to be a very effective alternative. However, there were several limitations, namely, reduced samples, unequal distribution by sex and the fact that some of the values were self-reported. It has also been shown that changes in hypoglycemic medication should be made depending on the number of days of fasting and the characteristics of the individuals.

**Conclusions:** The literature on the subject is still scarce and there are no studies evaluating the effects of this approach in the long term. In spite of this, in the short and medium term it proved to be an alternative for those patients who cannot make a continuous caloric restriction, without showing a greater amount of episodes of hypoglycemia.

## Keywords

Type 2 diabetes mellitus, intermittent fasting, continuous caloric restriction, endocrinology, nutrition.

# Índice

Resumo .....	v
Palavras-chave .....	vi
Abstract.....	vii
Keywords .....	viii
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Acrónimos.....	xiii
1. Introdução.....	1
1.1 Diabetes mellitus tipo 2 .....	1
1.2 Jejum Intermitente .....	2
1.2.1 Definição.....	2
1.2.2 Tipos de jejum .....	3
1.2.3 Benefícios.....	3
1.2.4 Contraindicações .....	4
1.2.5 Cuidados a ter.....	4
1.2.6 Efeitos secundários.....	4
1.3 Objetivos.....	5
2. Materiais e Métodos.....	7
3. Resultados .....	9
3.1 Williams et al. (1998) (21) .....	9
3.2 Ash et al. (2003) (22) .....	10
3.3 Kahleova et al (2014) (23) .....	11
3.4 Carter et al. (2016) (24).....	12
3.5 Li et al. (2017) (25) .....	13
3.6 Arnason et al. (2017) (26).....	14
3.7 Corley et al. (2018) (27).....	16
4. Discussão.....	23
5. Conclusão .....	27
6. Referências.....	29



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1: Características dos estudos relativos ao jejum intermitente na diabetes mellitus tipo 2.....</b>	<b>18</b>
---	-----------



## Lista de Acrónimos

cm	Centímetro
dL	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
g	Gramma
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	High Density Lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR	Homeostatic model assessment for insulin resistance
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
kcal	Quilocaloria
Kg	Quilograma
KJ	Quilojoule
L	Litro
LDL	Low Density Lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
min	Minuto
mg	Miligramma
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol	Milimole
PCR	Proteína C reativa
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
TFG	Taxa Filtração Glomerular
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$ (fator de necrose tumoral $\alpha$ )
TSH	Thyroid-stimulating hormone (Hormona estimuladora da tiróide)
WHO-5	Five Well-Being Index (Índice de bem-estar)



# 1. Introdução

## 1.1 Diabetes mellitus tipo 2

A prevalência mundial da diabetes mellitus (DM) aumentou drasticamente no decorrer das últimas duas décadas (1). Atualmente, existem quase 500 milhões de pessoas com DM (2), sendo que a maioria tem idade compreendida entre os 40 e 59 anos (1) e 80% delas vive em países de baixos e médios rendimentos (2). Estima-se que em 2045, o número de pessoas com DM possa aumentar para 693 milhões, ainda que a incidência em alguns países de altos rendimentos esteja a começar a diminuir (2). Na Europa, em 2017 existiam aproximadamente 58 milhões de pessoas com DM (com idades entre 20 e 79 anos) e é estimado que esse número suba para aproximadamente 67 milhões em 2045 (para a mesma faixa etária) (2). A rápida urbanização, as dietas pouco saudáveis e os estilos de vida cada vez mais sedentários fizeram aumentar os índices de obesidade e de diabetes em idades cada vez mais jovens (2). A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma patologia crônica, cuja etiologia está associada ao aumento de glicose no sangue por incapacidade total ou parcial de produção de insulina ou incapacidade funcional dessa hormona (1, 3).

Segundo a American Diabetes Association, o rastreio deve ser recomendado a todos os indivíduos com mais de 45 anos de idade (1). Se os resultados forem normais, devem ser repetidos no mínimo em intervalos de 3 anos, com a consideração de testes mais frequentes, dependendo dos resultados iniciais e do *status* de risco (1, 4). Estão já comprovados vários fatores de risco para a DM2, sendo eles a história materna de DM ou diabetes mellitus gestacional, história familiar de DM2 num parente de primeiro grau, raça/etnia (nativo americano, afro-americano, latino-americano, asiático-americano, das ilhas do Pacífico), sinais de resistência à insulina ou condições associadas à resistência à insulina (acantose nigricans, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome dos ovários poliquísticos, ser pequeno para a idade gestacional), nível de lipoproteína de alta densidade (HDL) inferior a 35 mg/dL (0,90 mmol/L) e/ou nível de triglicérides superior a 250 mg/dL (2,82 mmol/L) e história de doença cardiovascular em indivíduos com sobrepeso ou obesidade [índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 25 ou definição etnicamente relevante de sobrepeso]. Além destes, também é considerado fator de risco a inatividade física (1, 4). A perda de peso modesta (perda de 5-10% do peso corporal) é conhecida por melhorar o controlo glicémico, perfil lipídico e a pressão arterial (5).

O diagnóstico de DM é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral: glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dl (7,0 mmol/l); ou sintomas clássicos com glicemia ocasional igual ou superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/l); ou glicemia igual ou superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à

glicose oral (PTGO) com 75g de glicose; ou hemoglobina glicada (HbA1c) igual ou superior a 6,5% (1, 4, 6). Numa pessoa assintomática, não deve ser estabelecido este diagnóstico com base num único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, após 1 a 2 semanas (6).

Em diabéticos, a hiperglicemia, se não controlada, pode causar danos a longo prazo em vários órgãos, levando ao desenvolvimento de complicações de saúde incapacitantes e perigosas para a sobrevivência (2). Caso contrário, se a glicemia for adequadamente controlada, essas complicações podem ser retardadas ou evitadas (2).

As metas da terapêutica da DM consistem em eliminar os sintomas relacionados com a hiperglicemia (que costumam regredir quando a glicose plasmática é inferior a 11,1 mmol/L ou 200 mg/dL) e reduzir ou eliminar as complicações, procurando que o doente adote um estilo de vida o mais saudável possível (1). Estas metas, no entanto, devem ser individualizadas (1).

O controlo da DM2 deve começar com a terapia médica nutricional, cujos objetivos devem concentrar-se na perda de peso e considerar a prevalência acentuadamente aumentada dos fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, dislipidemia, obesidade) e da doença nessa população (1). Além disso, devem ser instituídos também esquemas de exercícios capazes de aumentar a sensibilidade à insulina e de promover a perda de peso (1).

As abordagens farmacológicas incluem agentes hipoglicemiantes orais (que podem ser de diferentes categorias, dependendo do alvo), insulina e outros agentes que melhoram o controlo de glicose (1). No entanto, a maioria dos antidiabéticos atualmente disponíveis apenas trata a hiperglicemia, não atuando como modificador da doença (7).

## **1.2 Jejum Intermitente**

### **1.2.1 Definição**

Dietas de restrição energética intermitente envolvem períodos alternados de jejum parcial e alimentação (8). Em certos dias, a alimentação é severamente restrita, seguida por dias em que a alimentação normal é retomada (8). O jejum é praticado há milhares de anos e é frequentemente usado como uma prática religiosa (por exemplo, Quaresma ou Ramadão) (8). Quando é feito adequadamente, deve-se experimentar um bom nível de vitalidade e ausência de fome (9). Durante o processo, além da abstenção alimentar, deve-se também: suspender os estimulantes (cafeína e nicotina); consumir diariamente, pelo menos, 2,5 L de líquidos isentos de calorias (água e chá de ervas), caldos de legumes, sumos de frutas ou vegetais e

mel, num máximo de aproximadamente 250 a 500 kcal por dia; promover a estimulação dos sistemas excretores, ou seja, intestinos, fígado, rins, pulmões e pele; e manter um bom equilíbrio entre exercício e descanso (9). Uma reintrodução cuidadosa e gradual da ingestão de alimentos sólidos é importante, sendo considerada essencial para adotar com sucesso um estilo de vida mais saudável após o jejum (9). O organismo humano tem a capacidade fisiológica de mudar de suprimento alimentar exógeno para reservas endógenas de nutrientes (9).

### 1.2.2 Tipos de jejum

Embora todos os tipos de jejum consistam na interrupção parcial ou total da ingestão de alimentos por um período limitado de tempo, existem diferenças entre o jejum só com consumo de água e outros tipos de regime de jejum modificados (9). Esses diferentes tipos de jejum são muitas vezes misturados e o termo é, às vezes, usado também para dietas de perda de peso, como, por exemplo, na dieta de muito baixas calorias com uma ingestão de energia de até 600 a 800 kcal por dia (9).

As variações das restrições energéticas intermitentes são três: jejum intermitente em que durante 2 dias na semana as mulheres só devem ingerir 500 kcal por dia e os homens 600 kcal por dia, mantendo uma alimentação saudável e sem restrições nos restantes dias da semana; jejum em dias alternados, fazendo com que em 3 ou 4 dias na semana se ingiram 500 a 600 kcal por dia, com uma alimentação saudável nos restantes dias; períodos de jejum alternados com o consumo de alimentos, que deve ser restrito a certas horas do dia (ou seja, janelas de 4 a 8 horas) (8).

### 1.2.3 Benefícios

Estudos feitos em roedores indicam que o jejum intermitente pode reduzir a inflamação e danos oxidativos (10), melhorar os fatores de risco cardiovascular, o metabolismo da glicose (11-13) e a sensibilidade à insulina e reduzir os níveis de interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (13), estando aliado ou não a exercício físico (14). A hiperglicemia é também melhorada, reduzindo assim a incidência de diabetes (15). Isto ocorre por alterações ao nível da microbiota intestinal (16).

Em seres humanos, ainda que com populações reduzidas, estudos indicam que com o jejum intermitente podem existir melhorias no perfil lipídico, redução de respostas inflamatórias, redução na libertação de adipocinas inflamatórias e alterações na expressão de genes relacionados com a resposta inflamatória e de outros fatores (17). Mostrou-se também eficaz na redução da massa adiposa total e visceral e na melhoria da relação adiponectina/leptina (18). Por outras palavras, este tipo de intervenção contribui para diminuir a incidência de

diabetes, síndrome metabólica, patologias inflamatórias crônicas, patologias cardiovasculares, síndromes de dor crônica e patologias reumáticas (9, 19). Também foi estabelecido que durante o jejum ocorre um aumento da mobilização de ácidos gordos do tecido adiposo e uma mudança gradual de hidratos de carbono para lípidos como principal fonte oxidativa, o que, conseqüentemente, torna os corpos cetônicos uma fonte de energia alternativa para o cérebro quando a glicose se torna escassa (7).

Em adultos, sejam eles saudáveis, com sobrepeso ou obesos, há poucas evidências de que os regimes de jejum intermitente sejam prejudiciais, física ou mentalmente (20).

#### **1.2.4 Contraindicações**

Existem algumas contraindicações ao jejum intermitente, sendo elas a caquexia, anorexia nervosa e outras perturbações alimentares, hipertiroidismo não controlado, insuficiência vascular cerebral avançada ou demência, insuficiência hepática ou renal avançadas, gravidez e aleitamento (9). Indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), transtornos psicóticos, doença arterial coronária instável ou grave, descolamento da retina, úlcera gástrica e/ou duodenal e doença maligna podem praticar o jejum intermitente, desde que orientados por um médico experiente (9).

#### **1.2.5 Cuidados a ter**

Durante o período de jejum, é necessário ajustar algumas medicações, nomeadamente, corticóides sistêmicos, anti-hipertensores (especialmente betabloqueadores e diuréticos), antidiabéticos, contraceptivos, anticoagulantes, psicotrópicos (especialmente neurolépticos e lítio) e anticonvulsivantes (9).

Antes de se iniciar a terapia de jejum, deve obter-se a história clínica do doente, bem como realizar um exame físico completo, avaliar o seu estado neurológico e psicológico e solicitar a realização de algumas análises, nomeadamente hemograma completo, eletrólitos, parâmetros hepáticos e renais, ácido úrico e hormona estimuladora da tiróide (TSH), pressão arterial, pulso e eletrocardiograma, se indicado (9).

#### **1.2.6 Efeitos secundários**

Durante a terapia de jejum, é possível que surjam algumas reações secundárias, como hipoglicemia ligeira, distúrbios eletrolíticos (por exemplo a hiponatremia), cefaleias/enxaqueca, câibras musculares, visão prejudicada (temporária), retenção temporária de líquidos e mudanças nos padrões de sono (9). Existem ainda alguns critérios

para descontinuar o jejum, nomeadamente, arritmias cardíacas, sintomas de refluxo gastroesofágico, perturbações eletrolíticas graves (potássio inferior a 3,0 mmol/l ou sódio inferior a 125 mmol/l ou cloro inferior a 90 mmol/l) e depressão da função cardíaca (9).

### **1.3 Objetivos**

Os objetivos desta revisão foram:

- Avaliar se o jejum intermitente constitui uma alternativa viável a curto e/ou médio prazo para doentes com DM2; e
- Avaliar se esta abordagem tem algum tipo de benefício relativamente a uma restrição energética contínua.



## 2. Materiais e Métodos

Para a elaboração desta revisão foi feita uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos constantes na base de dados “PubMed/MEDLINE” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Para tal, as palavras chave usadas foram ‘intermittent fasting’ e ‘type 2 diabetes’ associadas. Não houve restrição temporal para a seleção dos artigos.

A pesquisa incluiu ensaios clínicos randomizados e não randomizados. Para localizar artigos não constantes na pesquisa inicial foram, ainda, analisadas algumas referências bibliográficas dos artigos inicialmente selecionados.



### 3. Resultados

Com a pesquisa na base de dados obtiveram-se 77 resultados, sendo que após a leitura dos títulos e resumos dos mesmos, 11 artigos foram considerados para análise total, dos quais apenas 6 foram incluídos. Após a análise das listas bibliográficas dos artigos selecionados, um artigo adicional foi incluído. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e não randomizados. Assim sendo, foram analisados 7 artigos, cujas características se encontram resumidas na Tabela 1.

#### 3.1 Williams et al. (1998) (21)

Este foi o primeiro estudo randomizado, realizado nos Estados Unidos da América, na Pensilvânia, a examinar, como uma estratégia clínica, os efeitos de períodos curtos (1 a 5 dias) de terapia com muito baixas calorias na perda de peso e controlo glicémico em indivíduos com DM2.

Foram selecionados 54 indivíduos (31 mulheres e 23 homens), entre os 30 e os 70 anos, com DM2 que estavam 20% acima do peso corporal ideal e que não faziam terapêutica com insulina, para participarem num programa de controlo de peso comportamental durante 20 semanas. Foram excluídos indivíduos com doença hepática, doença renal ou doença cardíaca. Os antidiabéticos orais foram suspensos 2 semanas antes da participação no estudo.

Os indivíduos foram randomizados para um grupo de terapia comportamental padrão (grupo A) ou para outro grupo com 2 subgrupos com dietas intermitentes muito baixas em calorias (grupo B). O grupo A seguiu uma dieta de 1500 a 1800 kcal por dia, durante as 20 semanas. O grupo B foi subdividido em 2 subgrupos, aqueles que seguiram uma dieta intermitente de muito baixas calorias por 5 dias consecutivos, durante a semana 2 do estudo, seguida por terapia intermitente com muito baixas calorias por 1 dia por semana por 15 semanas (grupo B1) ou por 5 dias consecutivos a cada 5 semanas (grupo B2), com 1500 a 1800 kcal por dia noutros momentos. Os parâmetros avaliados para a comparação entre grupos foram o peso corporal, HbA1c, glicemia em jejum, insulina e perfil lipídico.

Este estudo mostrou que os indivíduos do grupo B perderam mais peso do que os do grupo A [o grupo B2 perdeu  $10,4 \pm 5,4$  kg e o grupo B1 perdeu  $9,6 \pm 5,7$  kg comparando com uma perda de peso de apenas  $5,4 \pm 5,9$  kg no grupo A ( $p=0,04$ )]. A maior diferença na perda de peso entre os grupos A e B ocorreu durante as primeiras 10 semanas do estudo. As médias de perdas de peso foram de  $7,4 \pm 3,9$  kg no grupo B2,  $6,2 \pm 3,2$  kg no grupo B1 e  $4,0 \pm 2,8$  kg no grupo A ( $p=0,02$ ). Os 3 grupos não diferiram na perda de peso entre as semanas 10 e 20 ( $p=0,46$ ), com o grupo B2 a perder  $3,1 \pm 2,4$  kg, o grupo B1 a perder  $3,2 \pm 3,1$  kg e o grupo A a perder  $2,0 \pm 2,8$  kg. Os níveis

de glicemia em jejum, em 3 semanas, diminuíram em  $36,6 \pm 41,4$  mg/dL no grupo B1 e em  $41,4 \pm 27,0$  mg/dL no grupo B2 em comparação com uma diminuição de apenas  $14,4 \pm 16,2$  mg/dL no grupo A ( $p=0,02$ ), no entanto, os valores dos 3 grupos não diferiram no final do estudo de 20 semanas ( $p=0,85$ ), mas 74% dos doentes do grupo B terminaram o estudo com uma glicemia em jejum menor ou igual a 140,4 mg/dL sendo que apenas 47% dos doentes do grupo A conseguiram esse valor de glicemia ( $p=0,07$ ). No entanto, os grupos diferiram na percentagem de doentes que atingiram uma HbA1c normal às 20 semanas. Sete indivíduos (47%) do grupo B2 atingiram uma HbA1c normal às 20 semanas, em comparação com apenas um (8%) indivíduo no grupo A ( $p=0,04$ ). Cinco indivíduos (31%) do grupo B1 atingiram um nível normal de HbA1c às 20 semanas, o que não diferiu significativamente do grupo A ( $p=0,17$ ) ou do grupo B2 ( $p=0,38$ ). No que concerne à insulina ( $p=0,88$ ), colesterol total ( $p=0,69$ ), lipoproteína de baixa densidade (LDL) ( $p=0,77$ ), HDL ( $p=0,76$ ) e triglicéridos ( $p=0,46$ ) não se verificaram diferenças entre os grupos.

Com este estudo, os autores concluíram que as dietas intermitentes muito baixas em energia melhoram a perda de peso em indivíduos diabéticos. O grupo que praticou 5 dias de jejum intermitente a cada 5 semanas pareceu ser particularmente promissor, uma vez que mais indivíduos deste grupo atingiram uma HbA1c normal. No que concerne à insulina e perfil lipídico, as alterações não diferiram nos diferentes grupos.

### **3.2 Ash et al. (2003) (22)**

Este estudo, realizado na Austrália, teve por objetivo investigar a eficácia de diversos métodos dietéticos no controlo de peso e controlo glicémico em indivíduos do sexo masculino com sobrepeso e DM2.

Realizou-se, então, um ensaio clínico randomizado durante 12 semanas, comparando-se 3 grupos de intervenção isocalórica: restrição de energia intermitente, refeições com porções pré-definidas e refeições auto-selecionadas. Cada grupo recebeu acompanhamento dietético semanal. Participaram um total de 51 indivíduos com DM2, com menos de 70 anos, com idade média de 54 anos e IMC entre 25 e 40 kg/m<sup>2</sup>, com média de 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Todos os indivíduos eram tratados com antidiabéticos orais. Foram excluídos doentes com doença tiroideia ativa, doença psiquiátrica ativa, angina instável, níveis elevados de urato, neuropatia autonómica, insuficiência renal ou uso de medicamentos como lítio, anticonvulsivantes ou drogas antipsicóticas. Antes da intervenção, foram medidos e comparados o peso corporal, perímetro abdominal, percentagem de gordura corporal, HbA1c e perfil lipídico. Depois das 12 semanas, 27 indivíduos (52,9%) aceitaram permanecer no estudo, sujeitando-se a uma nova avaliação ao fim de 18 meses, na qual se tornaram a avaliar os mesmos parâmetros antropométricos e

bioquímicos com o intuito de monitorizar o efeito a longo prazo dos diferentes métodos dietéticos.

Deste estudo resultou que para todos os indivíduos, os 3 planos de dieta intensiva, durante as 12 semanas de intervenção, levaram à diminuição da ingestão calórica ( $564 \pm 665$  kcal por dia) e à redução significativa do peso corporal. Os indivíduos perderam uma média de  $6,4 \pm 4,6$  kg (perda de  $6,5 \pm 6,0\%$  do peso corporal inicial) ( $p < 0,001$ ), além de levarem à diminuição do perímetro abdominal com redução média de  $8,1 \pm 4,6$  cm ( $p < 0,001$ ), da percentagem de gordura corporal com perda média de  $1,9 \pm 1,5\%$  ( $p < 0,001$ ), da HbA1c com redução média de  $1,0 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,001$ ) e dos níveis de triglicéridos com redução de  $0,3 \pm 0,6\%$  ( $p = 0,02$ ), em comparação com os níveis basais. Relativamente ao colesterol total, HDL e LDL não foram verificadas alterações estatisticamente significativas. Ao fim de 18 meses, o peso ( $p = 0,195$ ), o perímetro abdominal ( $p = 0,480$ ), a percentagem de gordura corporal ( $p = 0,83$ ), a HbA1c ( $p = 0,749$ ) e o perfil lipídico não foram significativamente diferentes dos seus valores iniciais, ou seja, nenhuma das melhorias nos parâmetros clínicos foi mantida, com todos os parâmetros a retornar aos níveis pré-intervenção.

Em suma, a prescrição dietética de 1400 a 1700 kcal por dia foi eficaz em alcançar uma perda de peso e melhorar o controlo glicémico. O método de implementação não teve efeito sobre a quantidade de perda de peso ou redução da HbA1c após 12 semanas. Assim, foi proposto que o contacto semanal intensivo com um profissional de saúde em combinação com restrição moderada de energia facilitou os resultados bem-sucedidos a curto prazo.

### 3.3 Kahleova et al (2014) (23)

Este estudo randomizado, aberto e cruzado, realizado na República Checa, teve como objetivo a comparação do efeito de 6 refeições diárias (A6) relativamente a 2 refeições diárias (B2), onde incluíam o pequeno almoço e almoço.

Foram incluídos 54 indivíduos (de ambos os sexos) com DM2 tratados com antidiabéticos orais. As idades estavam compreendidas entre 30 e 70 anos, IMC entre 27 e  $50 \text{ kg/m}^2$ , HbA1c entre 6,0 e 11,8%. Os indivíduos foram incentivados a seguir 2 regimes diferentes de dieta baixa em calorias, durante 12 semanas. Foram alocados 1:1 (27 indivíduos para cada um dos grupos), sendo que todos foram considerados para análise. Os critérios de exclusão foram abuso de álcool ou drogas, gravidez ou lactação, medicação ou peso instável nos últimos 3 meses, diagnóstico de DM1 e presença de *pacemaker*. Foram avaliados a ingestão dietética, atividade física, peso corporal, IMC, perímetro corporal, HbA1c, glicemia em jejum, secreção de insulina, sensibilidade à glicose, peptídeo C, glucagon, gordura hepática e perfil lipídico.

Em ambos os regimes, a ingestão dietética relatada diminuiu ( $p < 0,001$ ) e a atividade física aumentou ( $p < 0,05$ ) ligeiramente. Ocorreu uma diminuição do peso corporal em ambos os

regimes, mais com o regime B2 (3,70 kg) do que no regime A6 (2,30 kg) ( $p < 0,001$ ) [da mesma forma que o IMC e perímetro abdominal ( $p < 0,001$ )], da gordura hepática mais no regime B2 (0,03%) do que no regime A6 (0,04%) ( $p = 0,009$ ), da glicemia em jejum mais no regime B2 (14,04 mg/dL) do que no regime A6 (8,46 mg/dL) ( $p = 0,004$ ), do peptídeo C mais no regime B2 ( $25,2 \times 10^{-7}$  mg/dL) do que no regime A6 ( $88,2 \times 10^{-8}$  mg/dL) ( $p = 0,04$ ) e da HbA1c mais no regime B2 (0,25%) do que no regime A6 (0,23%) ( $p < 0,001$ ). No que concerne ao perfil lipídico, o colesterol total ( $p = 0,730$ ), os triglicerídeos ( $p = 0,300$ ), o HDL ( $p = 0,570$ ) e o LDL ( $p = 0,823$ ) não mostraram diferenças em ambos os grupos. A secreção de insulina e a sensibilidade à glicose aumentaram ( $p < 0,05$ ) comparativamente nos dois regimes. Relativamente ao glucagon em jejum, este diminuiu com B2 (redução de  $3,43 \times 10^{-5}$  mg/dL) enquanto em A6 aumentou (aumento de  $5,30 \times 10^{-6}$  mg/dL) ( $p < 0,001$ ). Durante o estudo, não foram observados efeitos secundários em nenhum dos regimes.

Estes resultados mostraram que, para doentes com DM2 com uma dieta hipoenergética, é mais vantajoso fazer apenas 2 refeições diárias do que 6 menores ao longo do dia.

### 3.4 Carter et al. (2016) (24)

Este estudo randomizado, realizado na Austrália, teve como principal objetivo investigar os efeitos de dietas com restrição de energia intermitente (de 2 dias) e restrição de energia contínua sobre a HbA1c.

Este estudo piloto incluiu 63 indivíduos adultos com DM2 com sobrepeso ou obesos (IMC maior ou igual a  $27 \text{ kg/m}^2$ ), os quais foram divididos em 2 grupos, estratificados por sexo e IMC, e alocados 1:1 aos grupos de tratamento. O primeiro grupo foi submetido a uma restrição severa de energia durante 2 dias com 5 dias de alimentação habitual. O segundo grupo seguiu uma dieta moderada de restrição energética contínua durante 12 semanas. Apenas 51 indivíduos completaram as 12 semanas de intervenção e foram tidos em consideração na análise dos resultados, 26 no grupo da restrição de energia intermitente e 25 no grupo da restrição energética contínua.

Além do objetivo principal, este estudo tinha também o objetivo secundário de se perceber quais os efeitos destas abordagens sobre o peso corporal, gordura corporal, mudanças de medicação e medidas subjetivas de apetite.

O estudo mostrou que ao fim de 12 semanas, as reduções da HbA1c ( $0,7 \pm 0,9\%$ ;  $p < 0,001$ ) e a redução de peso ( $5,9 \pm 4\%$ ;  $p < 0,001$ ) eram semelhantes em ambos os grupos. Reduções semelhantes também foram observadas nas dosagens de medicamentos. No início do estudo, 10 indivíduos (3 indivíduos que faziam restrição energética contínua e 7 que faziam restrição energética intermitente) deixaram as sulfonilureias, e 1 indivíduo da restrição

energética contínua também deixou um inibidor da dipeptidil peptidase 4. Dois indivíduos do grupo da restrição energética intermitente foram obrigados a reiniciar as sulfonilureias devido a hiperglicemias. Hipoglicemias ocorreram apenas em indivíduos controlados por insulina ( $2,6 \pm 3,3$  eventos por indivíduo durante 12 semanas) sem diferença entre os grupos de tratamento ( $1,4 \pm 2,6$  eventos por indivíduo na restrição energética contínua comparado a  $4,3 \pm 3,8$  na restrição energética intermitente;  $p=0,2$ ). Devido aos níveis de glicemia mal controlados, o protocolo de medicação foi alterado sendo que nenhum evento hipoglicêmico foi relatado depois dessa mudança. Embora a dosagem da medicação tenha diminuído com o tempo, todos os indivíduos que estavam a tomar medicação no início também a tomavam às 12 semanas, já que a metformina não foi descontinuada. Ocorreu redução da gordura corporal total de  $2,1 \pm 2,1\%$  no grupo da restrição energética contínua e  $1,7 \pm 2,4\%$  na restrição energética intermitente ( $p < 0,001$ ) e uma diminuição de  $0,9 \pm 2,1$  ( $p=0,002$ ) nos relatórios subjetivos de apetite, no entanto, sem diferenças entre os grupos ( $p=0,3$ ).

Em suma, neste ensaio piloto, 2 dias de restrição de energia intermitente resultaram em melhorias similares no controlo glicémico e na redução de peso comparativamente com a restrição contínua, pelo que se pode considerar uma estratégia alternativa adequada à restrição energética contínua.

### 3.5 Li et al. (2017) (25)

Este foi um estudo piloto clínico controlado e randomizado, realizado na Alemanha, cujo objetivo foi investigar quais os efeitos de um período de jejum de 1 semana em doentes com DM2, em comparação com os cuidados de saúde habituais aconselhados a estes doentes.

O estudo contou com a participação de 46 indivíduos (23 no grupo do jejum intermitente e 23 no grupo controlo), entre os 25 e 75 anos com tratamento para a DM2, com IMC superior a  $25 \text{ kg/m}^2$ . Apenas 32 indivíduos (16 no grupo do jejum intermitente e 16 no grupo controlo) permaneceram até ao fim do programa, o que fez com que apenas se tenham considerado os dados destes nas análises finais. Os critérios de exclusão foram a DM1 ou tratamento intensivo com insulina; enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou embolia pulmonar nos últimos 3 meses; diabetes devido a tratamento com corticóides; doença arterial coronária instável; insuficiência cardíaca igual ou superior ao grau III, segundo a classificação da New York Heart Association; doença arterial periférica igual ou superior ao grau 2b; insuficiência renal com taxa filtração glomerular inferior a  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ; retinopatia diabética; história ou distúrbio alimentar manifesto; demência, psicose, mobilidade física prejudicada.

Os indivíduos receberam um programa inicial de jejum seguido de recomendações para uma dieta mediterrânica. Este consistiu em 2 dias de pré-jejum com uma restrição energética moderada (com aproximadamente 1200 kcal, sendo a dieta pobre em sal e com ingestão de arroz cozido puro e legumes) seguidos de 7 dias de jejum modificado segundo o método de

Buchinger [com quantidades não restritas de água, chá de ervas (sem chá preto ou verde), sumo de frutas de 200 mL e pequenas quantidades de sopa de legumes, com ingestão total diária máxima de energia de 300 kcal]. Foram aconselhados a beber pelo menos 2,5 L de líquidos diariamente. A reintrodução subsequente de alimentos devia ser gradual e ocorrer durante 3 dias. O jejum ocorreu apenas uma vez no período de 4 meses. Durante o processo do jejum foram realizadas 4 reuniões de grupo onde a técnica foi devidamente ensinada e foi dado apoio aos indivíduos participantes. O grupo controlo foi aconselhado a seguir os princípios de uma dieta mediterrânica. Foram medidos o peso corporal, IMC, perímetro abdominal, HbA1c, pressão arterial, perfil lipídico, insulina, homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) e qualidade de vida, através do índice de bem-estar (WHO-5). Os valores foram determinados no início do estudo e passados 4 meses, sendo depois comparados.

Ao fim de 4 meses, o peso médio dos indivíduos já tinha diminuído 3,5 kg no grupo em jejum e 2,0 kg no grupo de controlo ( $p=0,03$ ), tal como o IMC ( $p=0,03$ ) e o perímetro abdominal ( $p=0,01$ ). O jejum levou ainda a uma diminuição significativa da pressão arterial sistólica ( $p=0,001$ ) e diastólica ( $p=0,003$ ) e ao aumento da qualidade de vida ( $p=0,04$ ), segundo o WHO-5. Para todos os outros desfechos metabólicos, o grupo em jejum apresentou melhorias não significativas comparativamente com o grupo controlo, isto é, na HbA1c ( $p=0,70$ ), insulina ( $p=0,09$ ), índice de HOMA-IR ( $p=1,0$ ), do HDL ( $p=0,14$ ), do LDL ( $p=0,20$ ) e dos triglicéridos ( $p=0,50$ ). Relativamente ao colesterol total, este teve uma maior diminuição, mas não significativa, no grupo controlo ( $p=0,14$ ).

Este estudo apresentou, no entanto, algumas limitações, nomeadamente o facto de só terem investigado uma pequena população num único centro e o número de doentes pode não ter sido suficientemente grande para revelar um efeito superior do jejum na HbA1c. Outra limitação consistiu no facto de, no contexto do pequeno tamanho da amostra, ter havido algumas diferenças de base entre os grupos, apesar da alocação de grupos randomizados, o que fez com que o grupo do jejum fosse menos obeso e tivesse menores níveis de glicose no início do estudo, em comparação com o grupo de controlo.

Em conclusão, os resultados deste estudo apontam para efeitos metabólicos benéficos de uma semana de terapia de jejum em pessoas com DM2, no entanto, devem ser realizados estudos randomizados maiores e com períodos de observação mais longos.

### **3.6 Arnason et al. (2017) (26)**

O objetivo deste estudo observacional, realizado no Canadá, foi determinar os efeitos bioquímicos a curto prazo e a tolerabilidade clínica do jejum intermitente em adultos com DM2.

Este estudo foi dividido em 3 fases - linha de base (2 semanas), intervenção (2 semanas) e seguimento (2 semanas) - que foi projetado para determinar a clínica, bioquímica e tolerabilidade do jejum intermitente em adultos com DM2. No início do estudo, os 10 indivíduos, 9 do sexo feminino e 1 do sexo masculino (com idades entre os 18 e 65 anos), tinham um diagnóstico confirmado de DM2, tomavam metformina e todos tinham excesso de peso ou obesidade (IMC médio de 36,90 kg/m<sup>2</sup>, com uma variação de 28 a 45 kg/m<sup>2</sup>). Foram excluídos indivíduos com doença cardíaca isquêmica ou insuficiência cardíaca, doenças inflamatórias crônicas, infecções crônicas, doença renal moderada a grave, hipertensão não controlada e inconsciência hipoglicêmica, além de indivíduos insulino dependentes ou que usavam glibenclâmida, devido ao aumento do risco de hipoglicemia. As variáveis em estudo foram o peso corporal, IMC, perímetro abdominal, pressão arterial, proteína C reativa (PCR), índice HOMA-IR, glicemia em jejum e atividade física. No último dia de cada fase do estudo, foram recolhidas amostras de sangue em jejum de cada indivíduo, enquanto as restantes medidas bioquímicas, antropométricas e de atividade física [medida através do método Yale Physical Activity Survey, que é um questionário particular confiável para a caracterização da atividade física] foram registadas apenas após o término de cada fase. Além disso, os indivíduos auto-monitorizavam diariamente os valores de glicose no sangue e completaram um diário de fotografias de alimentos, 3 vezes dentro de cada fase do estudo.

Os resultados do estudo revelaram que, durante a fase de intervenção, ocorreram mudanças significativas no peso corporal (redução 1,40 kg; p=0,009) e IMC (redução 0,52 kg/m<sup>2</sup>; p=0,01). A pressão arterial sistólica (redução 3,00 mmHg; p=0,83) e diastólica (redução 0,72 mmHg; p=1,0) e perímetro abdominal (redução de 1,75 cm; p=0,086) não mostraram reduções estatisticamente significativas. Após um retorno à dieta normal (no seguimento), houve uma inflexão de volta aos valores basais para todos os parâmetros, no entanto, ocorreu uma redução não significativa no perímetro abdominal (redução 0,30 cm; p=1,0). A glicemia capilar diminuiu durante a fase de intervenção durante a manhã (redução de 6,10%), à tarde (redução de 4,00%) e após a refeições (redução de 1,10%). O aumento da duração do jejum melhorou a glicose alvo matinal (melhoria em 34,10% durante a fase de intervenção; p=0,004). Nem a resistência à insulina (redução de 0,35; p=1,0), nem os marcadores inflamatórios (PCR) (redução de 0,25 mg/L; p=1,0) normalizaram durante a fase jejum intermitente. O jejum intermitente conduziu a uma diminuição global espontânea da ingestão calórica por menor consumo de energia (1605,70±375,50 kcal por dia), hidratos de carbono (142,70±62,10 g por dia) e gorduras (63,60±25,20 g por dia), quando comparado aos valores basais. A atividade física, por sua vez, também aumentou durante a fase de intervenção (6778,56±4329,50 kcal por semana). Durante a fase de acompanhamento, diminuiu, ainda mais, a quantidade de energia consumida (1510,50±755,40 kcal por dia), no entanto, a atividade física também diminuiu (4329,00±3440,80 kcal por semana). O jejum intermitente foi bem tolerado na maioria dos indivíduos.

Em suma, os resultados deste estudo indicam que o jejum intermitente diário de curta duração pode ser uma intervenção segura e tolerável em doentes com DM2. Um estudo maior e mais longo é, contudo, necessário para corroborar estes achados. A maior fraqueza deste estudo foi o poder de recrutamento baixo, que foi um fator limitante na determinação dos efeitos claros do jejum intermitente nos marcadores de saúde na DM2 ou na deteção de efeitos sustentados durante o acompanhamento. Além disto, a distribuição por sexos foi desigual sendo este também, um fator limitante para a generalização dos resultados.

### 3.7 Corley et al. (2018) (27)

Este foi um ensaio randomizado, não cego, sobre o jejum intermitente em indivíduos adultos, realizado na Nova Zelândia. Teve como objetivo estabelecer se o risco de hipoglicemia é maior ao realizar 2 dias consecutivos de uma dieta de muito baixas calorias em comparação com 2 dias não consecutivos, em pessoas com DM2.

Foram randomizados 41 indivíduos, 19 para jejuns consecutivos e 22 para não consecutivos. Os indivíduos tinham um IMC compreendido entre 30-45 kg/m<sup>2</sup>, todos com o diagnóstico de DM2, tratados com metformina e/ou medicamentos hipoglicemiantes, e HbA1c entre 6,7 e 10%. Desses 41 indivíduos, apenas 37 (18 e 19, respetivamente dos grupos com jejuns consecutivos e não consecutivos) foram incluídos na análise final. Foram excluídos 4 indivíduos, 2 por perda de contacto, 1 por uso de esteroides e outro retirou-se. Os critérios de exclusão no estudo foram doentes com DM1, variação de peso superior a 5 kg nos últimos 3 meses, diagnóstico de um transtorno alimentar, gravidez ou gravidez planeada, pressão arterial superior 180/110 mmHg apesar da terapêutica médica, cirurgia bariática anterior e qualquer condição médica significativa que, na visão dos investigadores do estudo, tornaria a sua inclusão no mesmo inapropriada.

Os indivíduos seguiram uma dieta de 2092-2510 kJ durante 2 dias por semana durante 12 semanas, ou seja, o método 5:2. Este método envolve uma dieta de muito baixas calorias durante 2 dias na semana com uma ingestão *ad libitum* nos outros 5 dias da semana. Os indivíduos completaram um diário alimentar de 4 dias para registar a ingestão de calorias no início do estudo, às 6 semanas e às 12 semanas. Durante o estudo foram avaliados o peso corporal, IMC, gordura corporal, perímetro abdominal, HbA1c, TSH, glicemia em jejum, colesterol (total, HDL e LDL), triglicérideos, creatinina, taxa de filtração glomerular (TFG), pressão arterial e função renal. A qualidade de vida (medida através de um questionário) e a bioquímica foram realizadas no início e às 12 semanas, enquanto as medidas antropométricas foram avaliadas em todas as visitas. O desfecho primário foi uma diferença na taxa de hipoglicemia entre os 2 grupos do estudo. Os desfechos secundários incluíram mudanças da dieta, qualidade de vida, peso corporal, perfil lipídico, níveis de glicose plasmática e HbA1c.

A taxa média de hipoglicemia foi de  $1,4 \pm 2,1$  eventos ao longo de 12 semanas. O jejum aumentou a taxa de hipoglicemia, apesar da redução da medicação ( $p=0,013$ ), no entanto, não houve diferenças entre o jejum em dias consecutivos e o jejum em dias não consecutivos ( $p=0,51$ ). Não se verificaram alterações estatisticamente significativas no peso corporal ( $p=0,65$ ), no IMC ( $p=0,96$ ) na gordura corporal ( $p=0,82$ ), no perímetro abdominal ( $p=0,99$ ), na HbA1c ( $p=0,53$ ), na TSH ( $p=0,99$ ), na pressão arterial sistólica ( $p=0,77$ ) e diastólica ( $p=0,80$ ), na melhoria da glicemia em jejum ( $p=0,21$ ) e na qualidade de vida entre os dois grupos. Relativamente ao perfil lipídico, o colesterol total diminuiu ligeiramente com jejum em dias não consecutivos e aumentou ligeiramente em dias consecutivos ( $p=0,01$ ), tal como o LDL ( $p=0,03$ ), no entanto, as alterações no HDL ( $p=0,37$ ) e nos triglicéridos ( $p=0,80$ ) entre os grupos não foram significativas. A função renal, melhorou no jejum em dias consecutivos e piorou em dias não consecutivos, no entanto, estas alterações não foram estatisticamente significativas ( $p=0,15$ ). Relativamente à creatinina ( $p=0,12$ ) e à TFG ( $p=0,15$ ) as alterações não foram significativas.

Este estudo concluiu que com a educação para a hipoglicemia e redução da medicação, ocorreram de menos eventos hipoglicémicos do que o esperado, o que sugere que o risco de hipoglicemia depende mais das características dos indivíduos do que do padrão de jejum. Este apresenta, contudo, algumas limitações, ou seja, o desfecho primário do estudo foi dependente de hipoglicemias autorreferidas durante o contacto semanal, além de ter sido incluído no estudo (no grupo do jejum em dias não consecutivos) um doente que não estava a fazer qualquer tipo de medicação, pelo que não era esperado que houvesse quaisquer eventos hipoglicémicos.

**Tabela 1** - Características dos estudos relativos ao jejum intermitente na diabetes mellitus tipo 2

Autor	Ano	País	Objetivo	Duração	Amostra	Idades	Parâmetros Avaliados	Principais conclusões
Williams et al (21)	1998	Estados Unidos da América	Verificar efeitos de períodos curtos de terapia com muito baixas calorias na perda de peso e controlo glicémico em indivíduos com DM2.	20 semanas	54 doentes com DM2 que estavam 20% acima do peso corporal ideal.	30-70 anos	Peso corporal; HbA1c; Glicemia em jejum; Insulina; Perfil lipídico.	As dietas intermitentes muito baixas em energia melhoram a perda de peso em indivíduos com DM2. As alterações na insulina e no perfil lipídico não diferiram nos diferentes grupos.
Ash et al (22)	2003	Austrália	Investigar a eficácia de diversos métodos dietéticos no controlo de peso e controlo glicémico em indivíduos do sexo masculino com sobrepeso e DM2.	12 semanas	51 indivíduos com DM2 com IMC entre 25 e 40 kg/m <sup>2</sup> .	<70 anos	Peso corporal; Perímetro abdominal; Gordura corporal; HbA1c; Perfil lipídico.	O método de implementação não teve efeito sobre a quantidade de perda de peso ou redução da HbA1c.

Tabela 1 - Características dos estudos relativos ao jejum intermitente na diabetes mellitus tipo 2 (continuação)

Autor	Ano	País	Objetivo	Duração	Amostra	Idades	Parâmetros Avaliados	Principais conclusões
Kahleova et al (23)	2014	República Checa	Comparar do efeito de 6 refeições relativamente a 2 refeições diárias.	12 semanas	54 doentes com DM2 tratados com antidiabéticos orais, com IMC entre 27 e 50 kg/m <sup>2</sup> .	30-70 anos	Peso corporal; IMC; Perímetro abdominal; HbA1c; Glicemia em jejum; Secreção insulina; Sensibilidade glicose; Peptídeo C; Glucagon; Gordura hepática; Perfil lipídico; Ingestão dietética; Atividade física.	Para doentes com DM2 com uma dieta hipocalórica, é mais vantajoso fazer apenas 2 refeições diárias do que 6 menores ao longo do dia.

Tabela 1 - Características dos estudos relativos ao jejum intermitente na diabetes mellitus tipo 2 (continuação)

Autor	Ano	País	Objetivo	Duração	Amostra	Idades	parâmetros Avaliados	Principais conclusões
Carter et al (24)	2016	Austrália	Investigar os efeitos de dietas com restrição de energia intermitente e restrição de energia contínua sobre a HbA1c.	12 semanas	63 doentes adultos com DM2 com sobrepeso ou obesos IMC maior ou igual a 27 kg/m <sup>2</sup> .	≥18 anos	Peso corporal; Gordura corporal; HbA1c; Mudanças medicação; Relatórios subjetivos de apetite.	Dois dias de restrição de energia intermitente resultaram em melhorias similares no controlo glicémico e na redução de peso comparativamente com a restrição contínua, pelo que se pode considerar uma estratégia alternativa adequada à restrição energética contínua.
Li et al (25)	2017	Alemanha	Investigar quais os efeitos de um período de jejum de uma semana em doentes com DM2, em comparação com os cuidados de saúde habituais aconselhados a estes doentes.	4 meses	432 doentes adultos com DM2 com IMC superior a 25Kg/m <sup>2</sup> .	25-75 anos	Peso corporal; IMC; Perímetro abdominal; HbA1c; Pressão arterial; Perfil lipídico; Insulina; Índice HOMA-IR; WHO-5.	Foram mostrados efeitos metabólicos benéficos de uma semana de terapia de jejum em pessoas com DM2.

**Tabela 1** - Características dos estudos relativos ao jejum intermitente na diabetes mellitus tipo 2 (continuação)

Autor	Ano	País	Objetivo	Duração	Amostra	Idades	Parâmetros Avaliados	Principais conclusões
Arnason et al (26)	2017	Canadá	Determinar os efeitos bioquímicos a curto prazo e a tolerabilidade clínica do jejum intermitente em adultos com DM2.	6 semanas	10 doentes, 9 mulheres e 1 homem com diagnóstico de DM2 sem tratamento com insulina com IMC médio de 36.90Kg/m <sup>2</sup> .	18-65 anos	Peso corporal; IMC; Perímetro abdominal; Glicemia em jejum; Glicemia capilar; Pressão arterial; PCR; Índice HOMA-IR; Ingestão calórica; Atividade física.	O jejum intermitente diário de curta duração pode ser uma intervenção segura e tolerável em doentes com DM2.
Corley et al (27)	2018	Nova Zelândia	Estabelecer se o risco de hipoglicemia é maior ao realizar 2 dias consecutivos de uma dieta de muito baixas calorias em comparação com 2 dias não consecutivos, em doentes com DM2.	12 semanas	37 doentes diagnosticados com DM2, tratados com metformina e/ou medicamentos hipoglicemiantes com IMC entre 30-45Kg/m <sup>2</sup> .	>18 anos	Taxa de hipoglicemia; Peso corporal; IMC; Gordura corporal; Perímetro abdominal; HbA1c; Glicemia em jejum; TSH; Perfil lipídico; Pressão arterial; Função renal; Creatinina e TFG; Qualidade de vida.	Com a educação para a hipoglicemia e redução da medicação, ocorreram de menos eventos hipoglicémicos do que o esperado, o que sugere que o risco de hipoglicemia depende mais das características dos indivíduos do que do padrão de jejum.



## 4. Discussão

Com as taxas de obesidade e DM2 a aumentar (1), as terapias para a prevenção e tratamento destas condições devem ser simples, acessíveis e fáceis de ensinar (27). Existem muitos tipos de intervenções dietéticas que as pessoas podem usar, uma das quais é o jejum intermitente (26). Ensinar diabéticos sobre o jejum intermitente exige entre 15 a 30 minutos sendo, portanto, rápido de ensinar (26). Experimentalmente, há uma crescente evidência dos efeitos benéficos que a restrição energética e o jejum intermitente podem ter nos indivíduos com DM2 (25).

Existem, por um lado, estudos que afirmam que as pessoas que se alimentam com mais frequência têm menos propensão para ter excesso de peso ou obesidade e têm, também, menor propensão a ter obesidade abdominal (28). Por outro lado, existem outros estudos que afirmam que o aumento da frequência alimentar pode elevar risco de DM2 em ambos os sexos (29,30).

O jejum intermitente, pelo menos a curto prazo, mostrou inúmeros benefícios, nomeadamente na diminuição do peso corporal (21-23, 25, 26), do perímetro abdominal (22, 23, 25, 26), do IMC (23, 25, 26), da percentagem de gordura corporal (22), da gordura hepática (23), da HbA1c (21-23), da glicemia em jejum (23), da sensibilidade à glicose (23), do nível peptídeo C (23) e da pressão arterial sistólica e diastólica (25). Relativamente ao perfil lipídico, não foram notadas melhorias significativas na maioria dos estudos (21-23, 25), foi mostrada apenas uma melhoria dos triglicerídeos num deles (22). Mostrou-se, ainda, que o glucagon plasmático diminuiu em doentes diabéticos que faziam menos refeições por dia em comparação com o aumento que ocorreu em doentes que subdividiam mais as suas refeições (23). Ocorreu, também, redução da glicose pós-prandial na refeição após o jejum (26). Há, porém, estudos com conclusões diferentes, ou seja, que não mostraram benefícios na glicemia em jejum (21), na HbA1c (25), na resistência à insulina (25, 26) e na pressão arterial (26, 27). Apesar de tudo isto, um estudo recente mostrou que, em homens magros, a restrição severa de energia prejudica o controlo glicémico pós-prandial apesar de se ter mostrado que, efetivamente, há uma redução da resistência à insulina (31). Relativamente à PCR, não foram mostradas mudanças estatisticamente significativas (26) apesar de num outro estudo, que usou o modelo do Ramadão, mas em pessoas sem DM2, se ter observado que este regime tem alguns efeitos positivos sobre o estado inflamatório do corpo e sobre os fatores de risco para doenças cardiovasculares como na homocisteína ( $p < 0.01$ ), PCR ( $p < 0.001$ ), IL-6 ( $p < 0.001$ ) e relação colesterol total/HDL, quando comparado com valores basais (32). É importante notar que praticamente não existiram diferenças nos parâmetros avaliados para o jejum em dias consecutivos ou não consecutivos, ou seja, as alterações que ocorreram no peso corporal, IMC, perímetro abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica, HbA1c, triglicerídeos, glicemia em jejum e gordura corporal não foram relevantes entre indivíduos

que praticaram jejum em dias alternados e aqueles que não praticaram jejum em dias alterados (27). Apenas ocorreram alterações estatisticamente significativas no LDL e colesterol total, embora não tenham sido clinicamente significativas (27).

A diminuição espontânea de ingestão calórica e aumento do gasto energético através do aumento da atividade física contribuíram para o déficit calórico responsável pela perda de peso e melhoria da HbA1c relacionadas com o jejum intermitente (23, 26). A qualidade de vida, conseqüentemente, também foi melhorada através desta intervenção (25, 27).

Em modelos animais, tanto o jejum intermitente como a restrição energética contínua melhoraram a sensibilidade à insulina (12). No entanto, os animais sujeitos a jejum intermitente revelaram resultados superiores (12). Além disto, ocorreu uma melhoria do metabolismo dos hidratos de carbono e lípidos, uma diminuição do diacilglicerol muscular e hepático e melhoria do ritmo de alimentação, com conseqüentes efeitos protetores no metabolismo (12). Já em doentes com DM2, quando comparado com a restrição energética contínua, o jejum intermitente mostrou melhorias similares no peso corporal, composição corporal, HbA1c e mudanças de medicação (24). Em mulheres pré menopáusicas obesas ou com excesso de peso, mas sem DM2, foi mostrado que também podiam existir reduções comparáveis na leptina, testosterona livre, PCR, colesterol total e LDL, triglicerídeos, pressão arterial e aumentos na globulina de ligação às hormonas sexuais (33). Estes resultados foram, também, confirmados usando o método de Buchinger em doentes com e sem síndrome metabólica (34,35). Um outro estudo que analisou doentes com DM2 sugeriu que para um melhor controlo glicémico, comer menos frequentemente, mas em maior quantidade e com refeições mais ricas em fibras parece mostrar benefícios em relação a refeições mais pequenas e frequentes (36).

Foi mostrado em modelos animais que o jejum intermitente é capaz de prevenir o aparecimento da DM2 (15). No ser humano, também se verificou que o jejum intermitente pode ser uma alternativa eficaz, relativamente à restrição energética diária (37). Apesar de a perda de peso corporal ter sido ligeiramente superior em indivíduos que fizeram restrição calórica diária, mostraram-se efeitos comparáveis na redução da massa adiposa e insulina em jejum e no aumento da sensibilidade à insulina (37). Um estudo recente em animais mostrou, ainda, que o jejum intermitente pode prevenir a retinopatia diabética e prolongar a sobrevivência (38,39). Tais melhorias podem ocorrer por alterações da microbiota intestinal (38,39), uma vez que esta tem uma importante relação com a função metabólica (40).

Em indivíduos com DM2 que usam medicação hipoglicemiante, o jejum intermitente com supervisão semanal, educação sobre hipoglicemia e redução de medicação estruturada, levou a um aumento do risco de hipoglicemia em dias de jejum, no entanto, o risco geral de hipoglicemia foi baixo (27). Devido à severa restrição de energia necessária para que o jejum intermitente seja eficaz, o manuseamento dos antidiabéticos orais e da insulina requer além

da supervisão constante, monitorização contínua da glicemia para prevenir possíveis eventos hipoglicémicos (41). As alterações na medicação devem ser diferentes dependendo do número de dias da restrição intermitente e é provável que apenas exija intervenção nesses dias, a menos que o controlo glicémico seja excelente (41). Contudo, o risco de hipoglicemia parece ser mais dependente das características individuais do que do padrão de jejum (27).

Um trabalho recente, envolvendo o estudo de 3 doentes com DM2 insulino-dependentes, demonstrou a eficácia do jejum terapêutico para reverter a sua resistência à insulina (42). Estes conseguiram reverter ou eliminar significativamente a necessidade de medicação antidiabética (42). Além disso, esses doentes também foram capazes de reduzir significativamente o peso corporal, perímetro abdominal e HbA1c (42).

A longo prazo, com o jejum intermitente é possível perder peso, no entanto, não há evidências de que esta seja uma abordagem mais benéfica do que a restrição energética contínua (43). Um estudo verificou que ao fim de 18 meses, nenhuma das melhorias nos parâmetros clínicos alcançadas inicialmente foi mantida, com todos os parâmetros inicialmente avaliados a retomar aos níveis pré-intervenção (22). Porém, alguns estudos envolvendo doentes DM2 apresentam limitações, nomeadamente, amostras reduzidas, distribuição por sexos desigual e o facto de alguns valores serem autorrelatados (26, 27). Além disto, algumas questões permanecem em aberto, nomeadamente, se o jejum realmente causa melhorias na saúde metabólica, desempenho cognitivo e resultados cardiovasculares a longo prazo; quanto tempo de jejum é realmente benéfico; e onde reside o limiar de equilíbrio entre o benefício a longo prazo o dano proveniente da ingestão calórica insuficiente (44).

Existem, além do jejum intermitente e da restrição energética contínua, outras abordagens que podem ser benéficas para melhoria da DM2. Uma abordagem usada inicialmente no tratamento da DM2 consistia em dietas pobres em hidratos de carbono e ricas em proteínas, uma vez que proporcionam uma redução da glicemia e da insulina e causam um aumento dos ácidos gordos circulantes que podem ser usados como fonte de energia pelo organismo, com a produção de corpos cetónicos (45). Isto leva a uma rápida perda de peso, com preservação da massa magra e diminuição da massa gorda, aumento da sensibilidade à insulina, melhoria do perfil lipídico e aumento da saciedade, com conseqüente diminuição da fome (45). Uma das grandes preocupações deste tipo de abordagem era o facto de que ao se reduzirem os hidratos de carbono geralmente ocorrer um aumento da quantidade de ácidos gordos saturados ingeridos, com efeitos negativos associados à doença cardiovascular (46). No entanto, um estudo mostrou que a substituição de hidratos de carbono por gordura diminui o risco cardiovascular (46). As dietas veganas e vegetarianas também foram associadas a perda de peso e melhor controlo metabólico em doentes com DM2, o que foi atribuído ao facto de haver um maior consumo de alimentos com baixo índice glicémico e ricos em fibras (47).

Além disso, também foi mostrada uma redução significativa do risco de desenvolver DM2 em indivíduos que seguem estas dietas (47).

Assim sendo, é possível verificar que doentes com DM2 podem escolher entre diversos regimes dietéticos, uma vez que a maioria é benéfica (48). No entanto, comportamentos e escolhas alimentares são pessoais, e geralmente é mais realista que a modificação alimentar seja individualizada (48), pois o fator chave para a melhoria dos resultados metabólicos parece ser a perda de peso (5).

## 5. Conclusão

Atualmente o jejum intermitente tem-se tornado cada vez mais uma estratégia tanto para perda de peso como para melhorar a saúde. No entanto, um estilo de vida saudável, que também deve incluir exercício físico regular, deve, também, ser adotado, uma vez que têm um efeito sinérgico na saúde dos indivíduos.

A literatura existente sobre o tema ainda é escassa e não existem estudos que avaliem os seus efeitos a longo prazo, no entanto, esta abordagem tem-se revelado promissora para melhoria do peso corporal (uma vez que a obesidade é um dos fatores de risco da DM2) e níveis de HbA1c. Assim sendo, esta pode ser considerada uma alternativa para aqueles indivíduos que não conseguem seguir uma restrição energética diariamente, uma vez que esta abordagem tem sido bem tolerada e com taxas de hipoglicemias inferiores à esperada. Desta forma, melhorando-se os níveis de glicemia, também é possível prevenir as complicações da DM, complicações essas que aumentam a morbidade e mortalidade dos indivíduos, além de constituírem enormes encargos económicos.



## 6. Referências

- 1) Jameson J, Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Loscalzo J et al. Harrison's principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill Global Education Holdings; 2017. p.2398-2404
- 2) Comité de la 8va edición de Diabetes Atlas. Diabetes Atlas. Vol. 8. Federación Internacional de Diabetes; 2017. p.6-95
- 3) DeFronzo R, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G. International Textbook of Diabetes Mellitus, Vol 2, 4th ed. EUA: Wiley-Blackwell; 2015. p.193-195
- 4) Riddle M, Matthew C. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 2019; 42(Supl 1):S13-28
- 5) Wing R, Lang W, Wadden T, Safford M, Knowler W, Bertoni A, Hill J, Brancati F, Peters A, Wagenknecht L. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-1486
- 6) Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção Geral da Saúde; 2011. p.1-13
- 7) Soeters M, Soeters P, Schooneman M, Houten S, Romijn J. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2012; 303(12):E1397-E1407
- 8) Thom G, Lean M. Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health?. Gastroenterology. 2017; 152(7):1739-1751
- 9) Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, Hölz G, Kuhn C, Lischka E, Lischka N, Lützner H, May W, Ritzmann-Widderich M, Stange R, Wessel A, Boschmann M, Peper E, Michalsen A. Fasting Therapy-an Expert Panel Update of the 2002. Forschende Komplementärmedizin = Research in complementary medicine. 2013; 20(6):434-443
- 10) Castello L, Froio T, Maina M, Cavallini G, Biasi F, Leonarduzzi G, Donati A, Bergamini E, Poli G, Chiarpotto E. Alternate-day fasting protects the rat heart against age-induced inflammation and fibrosis by inhibiting oxidative damage and NF-κB activation. Free Radical Biology Medicine 2010; 48(1):47-54
- 11) Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. The Journal of Nutrition. 2003; 133(6):1921-1929
- 12) Baumeier C, Kaiser D, Heeren J, Scheja L, John C, Weise C, Eravci M, Lagerpusch M, Schulze G, Joost H, Schwenk R, Schürmann A. Caloric restriction and intermittent fasting alter hepatic lipid droplet proteome and diacylglycerol species and prevent diabetes in NZO mice. Biochimica et biophysica acta. 2015; 1851(5):566-576

- 13) Rothschild J, Hoddy K, Jambazian P, Varady K. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutrition Reviews*. 2014; 72(5):308-318
- 14) Wilson R, Deasy W, Stathis C, Hayes A, Cooke M. Intermittent Fasting with or without Exercise Prevents Weight Gain and Improves Lipids in Diet-Induced Obese Mice. 2018; 10(3): pii: E346
- 15) Pedersen C, Hagemann I, Bock T, Buschard K. Intermittent feeding and fasting reduces diabetes incidence in BB rats. *Autoimmunity*. 1999. 30(4):243-250
- 16) Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489(7415):242-249
- 17) Reis F, Azevedo D, Ikeoka D, Caramelli B. Effects of intermittent fasting on metabolism in men. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013; 59(2):167-173
- 18) Lettieri-Barbato D, Giovannetti E, Aquilano K. Effects of dietary restriction on adipose mass and biomarkers of healthy aging in human. *Aging*. 2016; 8(12):3341-3355
- 19) Michalsen A, Li C. Fasting Therapy for Treating and Preventing Disease - Current State of Evidence. *Forschende Komplementärmedizin = Research in Complementary Medicine*. 2013; 20(6):444-453
- 20) Patterson R, Laughlin G, LaCroix A, Hartman S, Natarajan L, Senger C, Martinez M, Villaseñor A, Sears D, Marinac C, Gallo L. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2015; 115(8):1203-1212
- 21) Williams K, Mullen M, Kelley D, Wing R. The Effect of Short Periods of Caloric Restriction on Weight Loss and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21(1):2-8
- 22) Ash S, Reeves M, Yeo S, Morrison G, Carey D, Capra S. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes: a randomised trial. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2003; 27(7):797-802
- 23) Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, Kazdova L, Dezortova M, Hajek M, Tura A, Hill M, Pelikanova T. 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):1552-1560
- 24) Carter S, Clifton P, Keogh J. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016; 122:106-112
- 25) Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, Michalsen A. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2017; 125(9):618-624

- 26) Arnason T, Bowen M, Mansell K. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World journal of diabetes*. 2017; 8(4):154-164
- 27) Corley B, Carroll R, Hall R, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs J. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2018; 35(5):588-594
- 28) Keast D, Nicklas TA, O'Neil C. Snacking is associated with reduced risk of overweight and reduced abdominal obesity in adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 92(2):428-435
- 29) Mekary R, Giovannucci E, Willett W, Van Dam R, Hu F. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 95(5):1182-1189
- 30) Mekary R, Giovannucci E, Cahill G, Willett W, van Dam R, Hu F. Eating patterns and type 2 diabetes risk in older women: breakfast consumption and eating frequency. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 98(2):436-443
- 31) Clayton D, Biddle J, Maher T, Funnell M, Sargeant J, King J, Hulston C, Stensel D, James L. 24-h severe energy restriction impairs postprandial glycaemic control in young, lean males. *The British journal of nutrition*. 2018; 120(10):1107-1116
- 32) Aksungar F, Topkaya A, Akyildiz M. Interleukin-6, C-Reactive Protein and Biochemical Parameters during Prolonged Intermittent Fasting. 2007; 51(1):88-95
- 33) Harvie M, Pegington M, Mattson M, Frystyk J, Dillon B, Evans G, Cuzick J, Jebb S, Martin B, Cutler R, Son T, Maudsley S, Carlson O, Egan J, Flyvbjerg A, Howell A. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *International Journal of Obesity*. 2010; 35(5):714-727
- 34) Li C, Ostermann T, Hardt M, Lüdtkke R, Broecker-Preuss M, Dobos G, Michalsen A. Metabolic and Psychological Response to 7-Day Fasting in Obese Patients with and without Metabolic Syndrome. *Forschende Komplementärmedizin= Research in Complementary Medicine*. 2013; 20(6):413-420
- 35) Stange R, Pflugbeil C, Michalsen A, Uehleke B. Therapeutic Fasting in Patients with Metabolic Syndrome and Impaired Insulin Resistance. *Forschende Komplementärmedizin= Research in Complementary Medicine*. 2013; 20(6):421-426
- 36) Fernemark H, Jaredsson C, Bunjaku B, Rosenqvist U, Nystrom F, Guldbrand H. A randomized cross-over trial of the postprandial effects of three different diets in patients with type 2 diabetes. *PloS one*. 2013; 8(11):e79324
- 37) Barnosky A, Hoddy K, Unterman T, Varady K. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Translational Research: the journal of laboratory and clinical medicine*. 2014; 164(4):302-311
- 38) Beli E, Yan Y, Moldovan L, Vieira C, Gao R, Duan Y, Prasad R, Bhatwadekar A, White F, Townsend S, Chan L, Ryan C, Morton D, Moldovan E, Chu F, Oudit G, Derendorf H, Adorini

- L, Wang X, Evans-Molina C, Mirmira R, Boulton M, Yoder M, Li Q, Levi M, Busik J, Grant M. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes*. 2018; 67(9):1867-1879
- 39) Haluzík M, Mráz M. Intermittent Fasting and Prevention of Diabetic Retinopathy: Where Do We Go From Here?. *Diabetes*. 2018; 67(9):1745-1747
- 40) Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *Journal of Clinical Investigation*. 2011; 121(6):2126-2132
- 41) Carter S, Clifton P, Keogh J. Intermittent energy restriction in type 2 diabetes: A short discussion of medication management. *World journal of diabetes*. 2016; 7(20):627-630
- 42) Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Reports*. 2018; pii:bcr-2017-221854
- 43) Headland M, Clifton P, Carter S, Keogh J. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients*. 2016; 8(6):E354
- 44) Horne B, Muhlestein J, Anderson J. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2015; 102(2):464-470
- 45) Adam-Perrot A, Clifton P, Brouns F. Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2006; 7(1):49-5
- 46) Feinman R, Volek J. Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*. 2008; 42(4):256-263
- 47) Barnard N, Katcher H, Jenkins D, Cohen J, Turner-McGrievy G. Vegetarian and vegan diets in type 2 diabetes management. *Nutrition reviews*. 2009; 67(5):255-263
- 48) Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 97(3):505-516