

JEJUM INTERMITENTE: BENEFÍCIOS À SAÚDE HUMANA

INTERMITTENT FASTING: BENEFITS TO HUMAN HEALTH

ANA PAULA LIMA DE MIRANDA¹, MYLENA MENDES MARINHO¹, LAENE VERUCCI DE SOUSA SANTOS², MICHELLY DA SILVA PINHEIRO³, NARA VANESSA DOS ANJOS BARROS⁴, REGINA MÁRCIA SOARES CAVALCANTE⁵*

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal do Piauí (UFPI/CSHNB); 2. Graduada em Licenciatura Plena em Letras Portuguesas pela Universidade Federal do Piauí (2010) e Nutricionista pela Universidade Federal do Piauí (2011); Especialização em Nutrição Clínica pelo Instituto IBPEX (2012); 3. Nutricionista pelo Centro de Ensino Unificado de Teresina - CEUT (2011) Especialista em Nutrição Clínica pelo Centro Universitário Internacional – UNINTER; 4. Nutricionista, Docente da Universidade Federal do Piauí (UFPI/CSHNB), Especialista em Nutrição Clínica e Funcional (FSA), Mestre e Doutoranda em Alimentos e Nutrição (PPGAN/UFPI); 5. Administradora e Nutricionista, Docente da Universidade Federal do Piauí (UFPI/CSHNB), Especialista em Saúde Pública (UFPI), Mestre em Ciências e Saúde (PPGCS/UFPI), Doutoranda em Alimentos e Nutrição (PPGAN/UFPI).

*Universidade Federal do Piauí-UFPI/Campus Universitário Senador Helvídio Nunes de Barros. Rua Cícero Duarte, 905, Bairro Junco, Picos, Piauí, Brasil. CEP: 64.607-670. reginalunna@hotmail.com

Recebido em 28/02/2018. Aceito para publicação em 15/03/2018

RESUMO

O jejum intermitente é uma prática que consiste em alternar períodos de jejum com períodos de alimentação, e está cada vez mais popular em pesquisas que envolvem nutrição e saúde humana. Esta estratégia alimentar tem mostrado inúmeros benefícios à saúde humana por prevenir e melhorar diversas doenças crônicas não transmissíveis, melhorando assim a saúde e a longevidade. O objetivo do estudo foi pesquisar os efeitos benéficos do jejum intermitente para a saúde humana através de uma revisão de literatura, com a pesquisa de artigos científicos internacionais na base de dados *Pubmed*. Evidências científicas mostraram que o jejum intermitente e seus mecanismos fisiológicos, constituem-se em uma potencial intervenção não farmacológica por melhorar a saúde em geral, promovendo o envelhecimento saudável, participando da promoção e recuperação da saúde, porém é necessário que sejam realizados estudos mais abrangentes que incluam indivíduos de todas as faixas etárias, especialmente os que investiguem os efeitos desta prática a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: Jejum intermitente, dieta, saúde humana.

ABSTRACT

Intermittent fasting is a practice of alternating periods of fasting with feeding periods, and is increasingly popular in research involving nutrition and human health. This food strategy has shown innumerable benefits to human health by preventing and improve various chronic noncommunicable diseases, thereby improving health and longevity. The objective of the study was to investigate the beneficial effects of intermittent fasting on human health through a literature review, with the research of international scientific articles in the *Pubmed* database. Scientific evidence has shown that intermittent fasting and its physiological mechanisms are a potential non-pharmacological intervention for improving overall health, promoting healthy aging, participating in health promotion and recovery, but more comprehensive studies are needed including individuals from all age groups, especially those investigating the long-term effects of this practice.

KEYWORDS: Intermittent fasting, diet, health.

1. INTRODUÇÃO

Há diversos mitos e presunções sobre a alimentação e saúde, abrangendo o padrão alimentar comum de três ou mais refeições por dia. Em contraste dos seres humanos modernos e animais domésticos, a alimentação de vários mamíferos baseia-se na ingestão de energia intermitente¹.

Dos modelos alternativos de dietas, o jejum intermitente (JI) surge como uma estratégia alimentar que pode proporcionar resultados semelhantes à da restrição calórica, tais como, longevidade, redução dos marcadores de estresse oxidativo e melhoria dos achados clínicos além da perda de peso².

Nos últimos anos alimentos de alta densidade calórica como o açúcar, grão refinados e o óleo de cozinha entraram como componentes dessas três refeições. Quando associada ao sedentarismo a ingestão excessiva de alimentos calóricos proporciona o desencadeamento da obesidade e de diversas enfermidades relacionadas como principais causas de morbidade e mortalidade¹.

Há poucos estudos sobre o número ideal de refeições por dia e as pesquisas que existem levam a conclusões contraditórias. O crescente interesse pelo JI como uma estratégia alimentar representa uma opção para o padrão da elevada frequência de refeição como uma maneira de melhorar a saúde³.

O JI proporciona melhoria de vários marcadores de risco para acidente vascular cerebral e doenças coronarianas, redução da pressão arterial e aumento da sensibilidade à insulina⁴. Os regimes de JI, em especial os protocolos de jejum em dias alternados (JDA), ganharam importante destaque na última década. JDA envolvem um "dia de jejum", onde indivíduos ingerem 25% de energia, alternado com um "dia de alimentação", onde indivíduos podem comer à vontade⁵.

Conforme Collier (2013)⁶, o JI que é prática caracterizada por períodos alternados de alimentação e jejum durante a semana, constitui-se na alternativa bastante utilizada atualmente para perda de peso, de acordo com vários profissionais da área da saúde. Alguns defensores aconselham jejum de 16 horas todos os dias e o consumo de alimentos durante um período curto e outros recomendam jejum de 24 horas, uma ou duas vezes na semana – jantar à noite, por exemplo, e pular o café da manhã, almoço e lanches no dia seguinte, em seguida, jantar normalmente sem exageros.

Diante das evidências científicas que sinalizam para a importância do jejum intermitente e possíveis benefícios que pode trazer para a saúde em geral, o objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos benéficos do jejum intermitente para a saúde humana através de uma revisão de literatura.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo constitui-se em uma revisão de literatura do tipo narrativa, realizada com a pesquisa de artigos científicos disponíveis na base de dados *Pubmed*, no período de março a maio de 2017. Utilizou-se como metodologia a pesquisa bibliográfica, de cunho exploratório, partindo da identificação, seleção e avaliação de trabalhos e artigos científicos considerados relevantes para dar suporte teórico para a classificação, descrição e análise do estudo. Foram analisadas fontes relevantes inerentes ao tema, utilizando com um dos principais critérios a escolha de artigos atuais, originais e internacionais. Foram incluídas publicações internacionais dos últimos 10 anos disponíveis em texto completo, utilizando como palavras-chave isoladas e combinadas: *intermittent fasting*; *intermittent fasting benefits*; *intermittent fasting and health*. Foram excluídos os artigos publicados antes de 2006, estudos realizados com animais.

3. DESENVOLVIMENTO

Inicialmente foram encontrados 274 artigos na base de dados *Pubmed*, que depois da avaliação do título e resumo, resultaram na exclusão de 260 artigos. Após a leitura completa dos artigos restantes, 14 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram selecionados para compor a pesquisa, que serão expostos a seguir com seus autores, objetivos e principais resultados.

Johnson *et al.* (2007)⁷ realizaram um estudo para analisar os efeitos benéficos do jejum intermitente sobre marcadores de estresse oxidativo e inflamação em 10 pacientes asmáticos com IMC > 30, no qual foram mantidos por 8 semanas em um regime alimentar *ad libitum* todos os dias, enquanto consumiam menos de 20% de sua ingestão calórica normal nos dias alternados. E como resultado houve melhoria dos achados clínicos associados a reduções

consideráveis em marcadores de estresse oxidativo e níveis reduzidos de colesterol e triglicerídeos séricos²⁴.

Varady *et al.* (2009)⁸ conduziram investigação com 16 obesos (12 mulheres e 4 homens) por 10 semanas, que consistiu de 3 fases de intervenção consecutivas. Durante a primeira fase, os indivíduos mantiveram os seus hábitos alimentares e de exercício. A segunda fase consistiu em um período de JDA de 4 semanas de ingestão controlada de alimentos. A terceira fase consistiu em um período de 4 semanas de admissão de alimentos auto selecionados em conjunto com aconselhamento dietético semanal, onde os mesmos consumiam até 25% de suas necessidades energéticas. Foram realizadas coletas de sangue, análises do perfil lipídico do plasma e frequência cardíaca, além de análises de peso e porcentagem de gordura corporal.

Durante a fase de controle de pré-perda, o peso corporal dos indivíduos permaneceu estável. Ao longo da fase de ingestão alimentar controlada por JDA, houve uma perda de peso corporal. As concentrações de colesterol total foram reduzidas após a conclusão da fase de ingestão controlada de alimentos e redução foi ainda menor após a conclusão da fase de ingestão de alimentos auto selecionados. Foi observada uma diminuição no colesterol LDL, enquanto que as concentrações de HDL-C não foram afetadas. Observou-se também redução da pressão arterial sistólica, mostrando que o JDA é eficaz para perda de peso e confere proteção cardiovascular.

Estudo realizado por Harvie *et al.* (2011)⁹ em indivíduos com excesso de peso que consumiram 25% de energia durante 2 dias por semana durante 6 meses, tiveram redução da gordura abdominal, da pressão arterial, proteína C-reativa (marcador de inflamação), LDL-C, triglicerídeos, leptina e na resistência à insulina¹⁸.

Klempel *et al.* (2012)¹⁰ avaliaram os efeitos do jejum intermitente sobre o peso e composição corporal e fatores de risco de doenças coronarianas em mulheres obesas que foram divididas em 2 grupos: jejum intermitente + restrição calórica com dieta líquida ou jejum intermitente + restrição calórica com dieta sólida. No estudo não houve grupo controle e a duração foi de 10 semanas com duas etapas: período de manutenção de peso de 2 semanas e período de perda de peso de 8 semanas. Os resultados encontrados foram semelhantes em ambos os grupos, com os seguintes efeitos benéficos: perda de peso com média de 3,2 kg; redução da massa gorda, gordura visceral e nas concentrações de LDL-C.

Varady *et al.* (2013)¹¹ estudaram 32 indivíduos não obesos divididos em dois grupos: grupo jejum intermitente e grupo controle. O jejum intermitente utilizado nesse estudo foi o jejum em dias alternados, onde os indivíduos consumiam 25% de suas necessidades energéticas no dia de jejum e poderiam comer à vontade no dia de alimentação, e os indivíduos do grupo controle foram orientados a manter a alimentação habitual. No grupo do jejum houve redução do peso corporal ($5,2 \pm 0,9$ kg), triglicerídeos,

colesterol total e da pressão arterial sistólica e diastólica em comparação ao grupo controle. Diante desses resultados pode-se dizer que essa estratégia dietética possui efeitos cardioprotetores através da redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares¹⁹.

Harvie *et al.* (2013)¹² estudaram três tipos de intervenção dietética em mulheres com excesso de peso com idade entre 20 e 69 anos: restrição calórica diária de 25%, restrição calórica de 25% na forma de jejum e restrição calórica de 25% na forma de jejum + consumo ilimitado de proteínas e gorduras. Para os dois regimes de jejum intermitente além da restrição de energia houve a restrição de carboidratos. Com 3 meses pôde observar maior redução na resistência à insulina e de gordura corporal nos dois regimes de jejum em comparação com a restrição calórica.

Eshghinia e Mohammadzadeh (2013)¹³ realizaram um estudo para analisar a capacidade do jejum intermitente na perda de peso e modulação dos fatores de risco cardiovascular em níveis mais baixos em mulheres com sobrepeso e obesidade. Pesquisa com duração de 8 semanas (2 semanas em observação e 6 semanas de jejum em dias alternados). Nos dias de jejum as participantes consumiam poucas calorias. Os resultados desse estudo foram: redução do peso corporal, circunferência da cintura, pressão arterial, colesterol total, triglicerídeos, LDL-C e aumento de HDL-C.

Bahammam *et al.* (2013)¹⁴ estudaram 8 voluntários saudáveis com idade média de 25,3 a 29 anos com o objetivo de avaliar os efeitos do jejum intermitente sobre a sonolência. No final do estudo, verificou-se que, sob condições controladas de qualidade do sono e com condições fixas para o horário de sono/vigília, exposição à luz/escurecimento e ingestão calórica, o jejum intermitente islâmico não tem impacto na sonolência e vigilância²⁷.

Gur *et al.* (2015)¹⁵ estudaram o efeito do jejum intermitente em marcadores metabólicos, medidas antropométricas e espessura de gordura visceral abdominal em 78 mulheres grávidas saudáveis com idades de 18 a 40. Foram realizadas avaliações do IMC, das amostras de sangue, ingestão dietética e avaliação ultrassonográfica. No final do estudo, os resultados encontrados foram: mudanças benéficas em HDL-C, nível de insulina, resistência à insulina e pressão arterial. Além disso, essas mulheres perderam uma quantidade significativa de gordura visceral, o que é importante, pois a mesma contribui para o estresse oxidativo, produzindo citocinas mais inflamatórias e menos leptina. Os níveis de hemoglobina (Hb) e ferro (Fe), permaneceram inalterados.

Traba *et al.* (2015)¹⁶ estudaram 19 humanos saudáveis que foram submetidos ao jejum de 24 horas, onde depois os mesmos se alimentavam com uma refeição fixa em calorias. Os resultados no final do estudo mostraram que os indivíduos submetidos ao jejum apresentaram uma menor ativação do NLRP3 no estado de jejum em comparação com o grupo

controle²⁹.

Lettieri-Barbato; Giovannetti e Aquilano (2016)¹⁷ avaliaram a aplicação da restrição calórica sobre a massa adiposa e em alguns biomarcadores de envelhecimento saudável. Os autores incluíram em sua análise estudos de intervenção humana realizadas por um período maior que 4 meses em indivíduos saudáveis e insalubres. Foram observados aumento na proporção de adiponectina/leptina, redução significativa nos níveis de insulina em indivíduos saudáveis e insalubres, redução significativa do Índice de HOMA (Índice de Avaliação de Modelo de Homeostase), diminuição dos marcadores inflamatórios CRP e IL-6, fatores estes que tem uma estreita relação com o envelhecimento.

Zuo *et al.* (2016)¹⁸ realizaram um estudo com 40 adultos obesos (21 homens e 19 mulheres). Os valores de peso corporal, IMC, lipídios no sangue e resultados de complacência arterial foram avaliados nas semanas 1 (controle basal), 12 (perda de peso) e 64 (manutenção da perda de peso). Os resultados mostraram perda de peso, reduções concomitantes no peso corporal, IMC e lipídios no sangue, bem como maior complacência, onde a menor complacência arterial resulta em rigidez das artérias, correlaciona-se a fatores de risco estabelecidos para doença arterial coronariana, incluindo DM, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), obesidade e dislipidemia.

Hoddy *et al.* (2016)¹⁹ avaliaram o impacto de 8 semanas de jejum intermitente na resistência à insulina em adultos obesos não-diabéticos com diferentes graus de resistência à insulina. Como resultados desse estudo houve redução peso corporal e massa gorda e diminuição da resistência à insulina.

Arnason; Bowen e Mansell (2017)²⁰ estudaram os efeitos bioquímicos de curto prazo e a tolerabilidade clínica do jejum intermitente em adultos com diabetes mellitus tipo 2 através de uma análise observacional de três fases (linha de base 2 semanas, intervenção de 2 semanas e seguimento de 2 semanas). As medições bioquímicas, antropométricas e de atividade física foram realizadas no final de cada fase. Os resultados mostraram que o JI a curto prazo pode ser uma intervenção dietética segura e tolerável em pacientes com DM2, pois houve uma redução de peso corporal, glicemia de jejum e uma menor variabilidade pós-prandial. Além disso, o JI foi bem tolerado na maioria dos voluntários, afirmando que iriam continuar com o regime de JI após o término do estudo.

4. DISCUSSÃO

Estudos sobre os efeitos de JI em populações humanas são muito limitados. Em relação à perda de peso, poucos estudos examinaram a efeito de JI sobre o peso corporal, como Williams *et al.* (1998)²¹, que estudaram os indivíduos obesos que consumiram uma dieta com muito baixa caloria (VLCD <500 kcal / d) 1 dia por semana, e comiam *ad libitum* todos os dias da semana. Depois de 20 semanas

de tratamento, foi verificada redução do peso corporal em 9%. Dados semelhantes foram encontrados por Varady (2009)⁸ e Harvie (2013)¹³, o que pode ser atribuído à redução da ingestão calórica total proporcionada pela prática do JI, que também traz benefícios na melhoria do perfil lipídico e alguns fatores de risco cardiovascular de forma geral nos estudos.

De acordo com Eshghinia e Mohammadzadeh (2013)¹³ o JI, em um curto período de tempo, é uma opção dietética viável para ajudar pessoas obesas a perder peso e diminuir alguns fatores de risco cardiovasculares, entretanto, estudos com esta prática, por períodos mais longos em seres humanos são necessários para dar um suporte adequado a estes importantes resultados.

Aliado à redução de peso proporcionada pela prática do JI, é importante destacar seus importantes efeitos na resistência à insulina, em virtude da redução da massa corporal, que pode modular a produção de leptina e adiponectina, hormônios que estão envolvidos no mecanismo de resistência à insulina, proteção do endotélio vascular, diminuição do risco de doença coronariana e desenvolvimento do diabetes tipo 2²². Entretanto em estudo realizado por Hoddy *et al* (2016), demonstraram que apesar do JI ter sido eficaz para diminuir a resistência à insulina em indivíduos severamente resistentes, não houve melhorias na função endotelial¹⁹.

De acordo com Longo e Panda (2016)²³, o JI ainda pode ter uma série de efeitos sobre marcadores metabólicos como colesterol total, HDLc, LDLc, TG, leptina, adiponectina, HOMA, bem como em fatores de risco ou doenças, incluindo gordura corporal e pressão arterial.

O JI demonstrou melhorar a apresentação clínica de doenças ligadas a NLRP3, como a obesidade, que tem a inflamação a ela associada, mediada em parte pela NLRP3. A ativação deste, como componente do sistema imunológico inato, agrava de forma semelhante doenças ligadas à obesidade, incluindo resistência à insulina, diabetes e asma¹⁶.

Os mecanismos pelos quais o JI reduz o estresse oxidativo e a inflamação em asmáticos, ainda não são bem estabelecidos. Entretanto, com base em estudos prévios sobre os efeitos do jejum na fisiologia celular em roedores, são prováveis dois mecanismos gerais: os indivíduos no JI exibem uma redução no consumo total de energia e perdem peso, bem como provavelmente existe uma redução na produção de espécies reativas de oxigênio^{24,25}.

No que se refere ao JI e “estado de vigília”, poucos estudos avaliaram a sonolência diurna, vigília e desempenho psicomotor durante o JI. A sonolência é um estado entre a vigília e o sono, o que pode resultar em diminuição da conscientização e diminuição do desempenho psicomotor, o que sinaliza para a necessidade da realização de mais pesquisas que permitam a realização de alguma inferência fundamentada sobre este tema específico¹⁴.

Produzindo mudanças biológicas semelhantes aos regimes de restrição calórica, o JI tem contido-se numa abordagem alternativa. Os períodos de jejum e os regimes de jejum intermitente podem desencadear vias biológicas semelhantes à restrição calórica, tais como, aumento da autofagia e eficiência respiratória mitocondrial, que pode resultar em uma série de efeitos benéficos biológicos, incluindo aumento da circulação além de efeitos antimutagênicos, antibacterianos e anticarcinogênicos²⁶.

Os efeitos potenciais do jejum em células humanas que podem ser considerados como “anti-envelhecimento” são inibição da via mTOR, estimulação da autofagia e cetogênese. O jejum também provoca alterações nos níveis de IGF-1, IGFBP1, glicose e insulina. Durante 3 dias ou mais de jejum há uma redução de 30% ou mais na insulina circulante e na glicose, assim como um rápido declínio nos níveis de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), principal fator de crescimento em mamíferos que, juntamente com a insulina está ligado ao envelhecimento acelerado e ao câncer²⁷.

O jejum possui potencial para aplicações tanto na prevenção quanto no tratamento do câncer. Apesar de não existir estudos em humanos disponíveis sobre o efeito do JI na prevenção do câncer, o seu efeito na diminuição dos níveis de IGF-1, insulina e glicose, elevação dos níveis de IGFBP1 e cetona pode criar um ambiente protetor que diminui os danos no DNA e a carcinogênese. Há uma relação entre a concentração elevada de IGF-1 e o risco aumentado de desenvolver certos tipos de cânceres e os indivíduos que possuem deficiência grave de IGF-1 ocasionada pela deficiência do receptor do hormônio do crescimento raramente desenvolvem câncer^{28,29}.

O jejum e a consequente redução dos níveis de IGF-1 retiram a energia do crescimento/reprodução e a reinvestem na manutenção/reparação, aumentando dessa forma a proteção celular. Essa mudança no metabolismo celular é mediada por regulação negativa das vias mitóticas, tais como os principais efetores a jusante do IGF-1 (PI3K / Akt e Ras / ERK). Ao contrário, as células cancerosas não respondem ou respondem parcialmente ao jejum e continuam a promover o crescimento celular, tornando-se então vulneráveis aos fármacos quimioterápicos²⁹.

Aplicações na prática clínica do JI

O JI mostra-se como uma estratégia alimentar que pode ser uma técnica importante para promover a longevidade principalmente em indivíduos que estão acima do peso³⁰. Porém, os períodos de jejum com duração superior a 24 horas, e particularmente aqueles com duração de 3 ou mais dias, devem ser feitos sob a supervisão de um médico e preferencialmente numa clínica²³.

Para indivíduos acima do peso pode ser escolhida uma intervenção baseada no jejum que eles acreditam que possam cumprir de acordo com os seus horários. Um dos exemplos incluem o “5: 2”, onde os indivíduos

passariam 2 dias da semana em jejum e o restante dos dias se alimentando normalmente. Durante as primeiras 4-6 semanas de implementação do regime de jejum, é importante que um médico ou nutricionista mantenha contato regularmente com o paciente para avaliar seu progresso e para fornecer aconselhamento e supervisão²⁸.

5. CONCLUSÃO

Evidências científicas apontam o jejum intermitente como uma nova estratégia alimentar que pode melhorar a saúde e aumentar a longevidade por ter inúmeros efeitos benéficos na prevenção e tratamento de diversas doenças crônicas não transmissíveis, melhorando vários biomarcadores celulares e diminuindo o risco de desenvolvimento dessas enfermidades. Porém, são poucas as pesquisas que relacionam o jejum intermitente e benefícios a saúde humana fazendo-se necessário a realização de mais estudos, principalmente a longo prazo com indivíduos de diversas faixas etárias como crianças e idosos, considerando que a maioria das pesquisas foram realizadas apenas com adultos, para que, dessa forma, assegure evidências científicas sólidas sobre a eficácia terapêutica do jejum intermitente na saúde humana.

REFERÊNCIAS

- [1] Mattson MP, Allison DB, Fontana L, *et al.* Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(47):16647-16653.
- [2] Wegman MP, Guo MH, Bennion DM, *et al.* Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. *Rejuvenation Res*. 2015;18(2):162-172.
- [3] Harder-Lauridsen NM, Rosenberg A, Benatti FB, *et al.* Ramadan model of intermittent fasting for 28 d had no major effect on body composition, glucose metabolism, or cognitive functions in healthy lean men. *Nutrition*. 2017; 37:92-103.
- [4] Ajabnoor GM, Bahijri S, Shaik NA, *et al.* Ramadan fasting in Saudi Arabia is associated with altered expression of CLOCK, DUSP and IL-1 α genes, as well as changes in cardiometabolic risk factors. *PLoS One*. 2017; 12(4):e0174342.
- [5] Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, *et al.* Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12(1):146.
- [6] Collier R. Intermittent fasting: the next big weight loss fad. *CMAJ*. 2013; 185(8):E321-E322.
- [7] Johnson JB, Summer W, Cutler RG, *et al.* Alternate Day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(5):665-674.
- [8] Varady KA, Bhutani S, Church EC, Klempel MC. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(5):1138-1143.
- [9] Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, *et al.* The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(5):714-727.
- [10] Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr J*. 2012; 11:98
- [11] Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, *et al.* Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013;12(1):146.
- [12] Harvie M, Wright C, Pegington M, *et al.* The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr*. 2013 Oct;110(8):1534-47.
- [13] Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord*. 2013; 12:4.
- [14] Bahammam AS, Nashwan S, Hammad O, Sharif MM, Pandi-Perumal SR. Objective assessment of drowsiness and reaction time during intermittent Ramadan fasting in young men: a case-crossover study. *Behav Brain Funct*. 2013;9(1):32.
- [15] Gur EB, Turan GA, Ince O, *et al.* Effect of Ramadan fasting on metabolic markers, dietary intake and abdominal fat distribution in pregnancy. *Hippokratia*. 2015;19(4):298-303.
- [16] Traba J, Kwarteng-Siaw M, Okoli TC, *et al.* Fasting and refeeding differentially regulate NLRP3 inflammasome activation in human subjects. *J Clin Invest*. 2015;125(12):4592-600.
- [17] Lettieri-Barbato D, Giovannetti E, Aquilano K. Effects of dietary restriction on adipose mass and biomarkers of healthy aging in human. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(12):3341-3355.
- [18] Zuo L, He F, Tinsley GM, *et al.* Comparison of High-Protein, Intermittent Fasting Low-Calorie Diet and Heart Healthy Diet for Vascular Health of the Obese. *Front Physiol*. 2016; 7:350.
- [19] Hoddy KK, Bhutani S, Phillips SA, Varady KA. Effects of different degrees of insulin resistance on endothelial function in obese adults undergoing alternate day fasting. *Nutr Healthy Aging*. 2016;4(1):63-71.
- [20] 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):154-164.
- [21] Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998
- [22] Galvao R, Plavnik FL, Ribeiro FF, Ajzen SA, Christofalo DM, Kohlmann O, Jr. Effects of different degrees of insulin sensitivity on endothelial function in obese patients. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. 2012; 98:45-51.
- [23] Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*. 2016;23(6):1048-59.
- [24] Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem* 2005; 16:129-137

- [25] Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, *et al.* Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:1539–48.
- [26] Anton S, Leeuwenburgh C. Fasting or caloric restriction for Healthy Aging. *Exp Gerontol.* 2013;48(10):1003-1005.
- [27] Van Niekerk G, Hattingh SM, Engelbrecht AM. Enhanced Therapeutic Efficacy in Cancer Patients by Short-term Fasting: The Autophagy Connection. *Front Oncol.* 2016; 6:242.
- [28] Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell metab.* 2014;19(2):181-192.
- [29] Lee C, Longo VD. Fasting vs dietary restriction in cellular protection and cancer treatment: from model organisms to patients. *Oncogene.* 2011;30(30):3305-3316.
- [30] Horne BD, Muhlestein, JB, Anderson JL Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *The American journal of clinical nutrition,* 2015; 102(2), 464-470.