



A New Approach to The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Intermittent Fasting Diets

Merve Soy^{1,a,*}, Emine Merve Ekici^{2,b}

¹Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ankara Medipol University, Ankara, Türkiye

²Department of Nutrition and Dietetics, Gülhane Faculty of Health Sciences, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye

*Corresponding author

Review

History

Received: 14/08/2023

Accepted: 12/01/2024

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is an important metabolic disease by hyperglycemia, which causes many complications associated with long-term morbidity and mortality risk. The aim of type 2 diabetes mellitus treatment is to prevent or delay the complications of diabetes and also to improve the patient's quality of life. The prevalence of type 2 diabetes mellitus is increasing exponentially and a high prevalence rate is observed in both developed and underdeveloped countries. Therefore, new strategies come to the fore in the treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus. Recent studies have shown that intermittent fasting diets have beneficial effects in patients with type 2 diabetes mellitus. However, it should not be forgotten that these diet methods have some risks and it should be emphasized that intermittent fasting diets should be evaluated individually in patients with diabetes.

Keywords: Intermittent fasting, Nutrition, Type 2 diabetes mellitus

Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavisinde Yeni Bir Yaklaşım: Aralıklı Açlık Diyetleri

Süreç

Geliş: 14/08/2023

Kabul: 12/01/2024

Copyright



This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0
International License

Öz

Tip 2 diyabetes mellitus, uzun vadeli morbidite ve mortalite riski ile ilişkili çok sayıda komplikasyona neden olan hiperglisemi ile karakterize metabolik önemli bir hastalıktır. Tip 2 diyabetes mellitus tedavisinin amacı, diyabetin komplikasyonlarını önlemek ve geciktirmek olup aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Tip 2 diyabetes mellitus prevalansı katlanarak artmakta olup hem gelişmiş hem de gelişmemiş olan ülkelerde yüksek bir prevalans oranı gözlenmektedir. Bu nedenle tip 2 diyabetes mellitusun tedavisinde ve önlenmesinde yeni stratejiler öne çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aralıklı açlık diyetlerinin tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda yararlı etkiler gösterdiği ortaya konmuştur. Ancak bu diyet yöntemlerinin bazı riskleri olduğu unutulmamalı ve diyabetli hastalarda aralıklı açlık diyetlerinin bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Aralıklı açlık, Beslenme, Tip 2 diyabetes mellitus,

merve.soy@std.ankaramedipol.edu.tr <https://orcid.org/0009-0005-9685-6501> mrvekici06@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5409-6309>

How to Cite: Soy M, Ekici EM (2024) A New Approach to The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Intermittent Fasting Diets, Journal of Health Sciences Institute, 9(1): 83-86

Giriş

Diyabetes mellitus (DM), pankreastan salınan insülin hormonunun salınımı, etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (Ojo ve ark., 2022). Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), obezite ve hareketsiz yaşam tarzı gibi diğer risk faktörleriyle birlikte ciddi ve yaygın bir kronik hastalıktır (Wu ve ark., 2014). Tüm DM vakalarının %90'ından fazlasını temsil eden T2DM'nin prevalansı ve insidansı tüm dünyada hızla artmaktadır (Laakso, 2019). Kronik ve yaşam boyu devam eden bir hastalık olan DM dünya genelinde başlıca ölüm nedenlerinden birini oluşturmasının yanında, tedavi maliyetinin de oldukça yüksek olması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (Wu ve ark., 2014).

Alınan enerji miktarından çok alınan enerjinin zamanlanmasına odaklanan aralıklı açlık diyetlerinin kilo kaybetmeyi teşvik ettiği, insülin direncini azalttığı, glisemik kontrolü iyileştirdiği ve kardiyometabolik hastalık riskini

azalttığı gösterilmiştir (Ojo ve ark., 2022). Bununla birlikte, çeşitli aralıklı açlık diyeti yöntemleri son yıllarda kilo kaybetmenin bir yolu olarak obez bireyler arasında popülerlik kazanmıştır. Ancak metabolik sendromlu, prediyabetli ve T2DM'li kişilerde aralıklı açlık diyetlerinin etkisini değerlendiren çalışmalar sınırlı olup aralıklı açlık diyetlerinin DM yönetiminde kullanımına ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır (Rajpal ve Ismail-Beigi, 2020; Ojo ve ark., 2022).

Bu derlemenin amacı, aralıklı açlık diyetlerinin T2DM üzerindeki olası etkilerini incelemek ve değerlendirmektir.

Diyabetes Mellitus Tanımı ve Prevalansı

Diyabetes mellitus ilk olarak yaklaşık 3000 yıl önce eski Mısırlılar ve Hintliler tarafından bir hastalık olarak tanımlanmış olup bugün DM olarak bildiğimiz hastalığa çok benzeyen bazı klinik özelliklere sahiptir. DM Yunanca kelimesi "sifon" anlamına gelen "diyabetes" ve Latince "ballı veya

tatlı" anlamına gelen "mellitus" kelimesinin birleşiminden oluşmaktadır (Sami ve ark., 2017). Tip 2 diabetes mellitus, periferik dokularda ve pankreas β -hücrelerinde insülin işlevselliğinde farklı derecelerde değişime neden olan genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu oluşan karmaşık ve metabolik bir endokrin hastalıdır (Durruty ve ark., 2019). T2DM "insüline bağımlı olmayan diyabet" veya "erişkin başlangıçlı diyabet" olarak adlandırılmakta olup tüm diyabetli hastaların %90-95'ini oluşturmaktadır. (ADA, 2018).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlası 2021 verileri DM'nin 21. yüzyılın en hızlı büyüyen küresel sağlık sorunlarından birisi olduğunu doğrulamaktadır. Dünya çapında 2021 yılında 20-79 yaş arası 537 milyon kişinin DM hastası olduğu tahmin edilmekte olup bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı ön görülmektedir. Böylece dünya nüfusunun %20 büyüyeceği düşünüldüğünde DM'li birey sayısının da %46 artacağı tahmin edilmektedir. Ayrıca 2021 yılında 541 milyon kişinin bozulmuş glukoz toleransına (BGT) sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı rapora göre Türkiye'de 2021 yılında 20-79 yaş arası DM'li birey sayısının 9 milyon olduğu tahmin edilmekte olup bu sayının 2045 yılında 13,4 milyon olacağı düşünülmektedir (IDF, 2021).

Açlık Fizyolojisi

Glikoz, beslenme sonrası vücudun birincil yakıt kaynağıdır. Açlığın ilk 12-24 saati içinde insan vücudu karaciğer ve iskelet kasındaki glikojen depolarını parçalayarak kan glukozunu korumaya çalışmaktadır. Bu, Langerhans pankreas adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanan endojen bir hormon olan glukagon tarafından uyarılmaktadır. Glikojen depolarının parçalanarak glikoza dönüştürülme işlemine glikojenoliz denmektedir. 12-24 saat sonrasında, vücudun glikojen deposu genellikle tükenmektedir. Daha sonra enerji üretmek için yağ asitleri parçalamaya (lipoliz) başlamaktadır. Trigliseritler; glukagon, epinefrin ve kortizol tarafından uyarılan bir enzim olan hormona duyarlı lipaz tarafından gliserol ve yağ asitlerine parçalanmaktadır. Yağ asitleri daha sonra karaciğer mitokondrisinde beta-oksidasyona uğrayarak asetil CoA'ya dönüşmektedir. Asetil CoA daha sonra ketogenez adı verilen bir işlemle asetoasetat ve beta-hidroksibutirata (keton cisimcikleri) dönüşmektedir. Ketogenez, insülin tarafından güçlü bir şekilde baskılanmaktadır ve insülin eksikliği durumunda, yüksek plazma glikoz seviyeleri ile birlikte aşırı keton cisimciği üretimi olmaktadır. İnsülin yokluğunda veya insülin direncinin varlığında, açlık durumundaki glukoneogenez kontrol edilemez ve glikoz hücrelere taşınmaz. Bu durum ise bozulmuş açlık glukozu (prediyabet) veya plazma glukoz seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır (Grajower ve ark., 2019; Sanvictores ve ark., 2022).

Aralıklı Açlık Diyetleri

Açlık (oruç), dünyadaki en eski geleneklerden biri olarak kabul edilmekte olup hem kültürel hem de dini nedenlerle çeşitli topluluklar arasında uygulanmaktadır. Geçmiş dönemlerde de sağlığı iyileştirme yöntemi olarak kullanılmıştır. Modern tıbbın babası sayılan Hipokrat bir zamanlar "Hastayken yemek yemek, hastalığınızı

beslemektir" diye belirtmiştir. Eski bir Yunan yazar olan Plutarch, 'İlaç kullanmak yerine oruç tutmak daha iyidir' diye söylemiştir. Toksikolojinin kurucusu olan Philip Paracelsus, 'Oruç en büyük çaredir, içindeki hekimdir' demiştir. Benjamin Franklin ise oruç hakkında 'İlaçların en iyisi istirahat ve oruçtur' diye yazmıştır (Vasim ve ark., 2022).

Aralıklı açlık diyetleri, vücut kompozisyonunu ve metabolik sağlığı iyileştirmek için çeşitli açlık protokollerini içeren geniş kapsamlı bir terim olarak karşımıza çıkmaktadır (Tinsley ve La Bounty, 2015). Aralıklı açlık, alınan kalori miktarından daha çok kalori alımının zamanlamasına odaklanan bir diyet modelidir (Ojo ve ark., 2022).

Aralıklı Açlık Yöntemleri

Aralıklı açlığın uygulandığı farklı yöntemler bulunmaktadır (Albosta ve Bakke, 2021). Bunlardan ilki zaman kısıtlı beslenme yöntemi olup beslenme saatleri 8-4 saat arasında değişmektedir. Zaman kısıtlı beslenme yönteminin en sık kullanılan periyodu 16 saat açlık, 8 saat besin alımını ifade eden 16:8 yöntemidir. İkincisi ise erken zaman kısıtlı beslenme yöntemi olup kahvaltı ile başlayan 6 saatlik beslenme periyodu bulunmaktadır. Bu yöntemde 15:00'den önce akşam yemeği tüketilmektedir. Üçüncüsü 5:2 Diyeti (Periyodik Açlık veya Modifiye Açlık) olup bu yöntemde haftanın 2 günü çok düşük kalorili diyet (alması gereken enerjinin %20-25'i) tüketilmektedir. Diğer 5 gün normal beslenmeye devam edilmektedir. Açlık günleri ardışık veya ardışık olmayan günler olabilmektedir. Bir diğer yöntem ise alternatif gün açlığı yöntemidir. Açlık günlerinde alması gereken enerjinin %0-25'i tüketilmektedir. Beslenme günleri ise normal beslenme ile devam etmektedir (Grajower ve ark., 2019).

Aralıklı Açlığın Tip 2 Diyabetes Mellitus Üzerindeki Olası Etki Mekanizmaları

İnsülin, leptin ve adiponektin DM'li hastalarda aralıklı açlığın terapötik rolünü açıklamada rol oynayan üç hormon olarak düşünülmektedir (Albosta ve Bakke, 2021).

İnsülin, glikozun depolanmasını ve kullanılmasını düzenlemedeki etkisinden dolayı glikoz homeostazında önemli bir rol oynamaktadır ve esas olarak etkilerini iskelet kası, karaciğer ve beyaz yağ dokusundaki reseptörler üzerinde göstermektedir (Kahn,1985; Petersen ve Shulman, 2018). Teorik olarak, aralıklı açlık ile azalmış enerji alımı uzun süreli azalmış insülin üretimi seviyelerine yol açmaktadır. Bu da muhtemelen insülin duyarlılığı ve glikoz homeostazındaki iyileşmelerde rol oynamaktadır (Albosta ve Bakke, 2021).

Leptinin besin alımını azaltmak ve enerji harcamasını artırmak için hipotalamus ile diğer beyin bölgelerine sinyal gönderip vücut ağırlığının regülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir (Minokoshi ve ark., 2012). Adiponektinin ise antidiyabetik ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir. Adiponektin iskelet kasında yağ asidi oksidasyonu ve glikozun hücre içine alımını artırmakta aynı zamanda karaciğerde glikoneogenez baskılayarak yağ asiti oksidasyonunu artırmaktadır. Adiponektin seviyeleri visceral yağ birikimi ile azalmaktadır (Minokoshi ve ark., 2012; López-Jaramillo ve ark.,2014). 2019 yılında yapılan bir meta analizde aralıklı açlık ile ilişkili yapılan çalışmalar ele alınmış ve aralıklı

açlık diyetlerinin insülin direnci üzerinde geliştirici etkilerinin olması nedeniyle DM hastaları üzerinde faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Yine bu meta analizde herhangi bir kronik hastalığı olmayan yetişkin bireylerde aralıklı açlığın yağ kaybı olmasa bile leptin seviyelerinde azalmaya ve adiponektin seviyelerinde artmaya neden olduğu ve bu durumun da insülin direncinde iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca aralıklı açlık diyeti uygulayanların uygulamayanlara göre açlık kan glukozu ve insülin direnci düzeylerinde düzelmeye olduğu görülmüştür (Cho ve ark., 2019).

Aralıklı açlık, metabolik hastalıklar ve kanser gelişimine karşı koruma sağlayabilir ancak diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkileri bilinmemektedir. Yapılan bir hayvan deneyi çalışmasında uzun süreli aralıklı açlık diyetinin diyabet geliştirilmiş farelerde retinopati üzerindeki etkisi incelenmiştir. Buna göre aralıklı açlık diyet uygulaması vücut ağırlığı, kan glikoz kontrolü ve glikozillenmiş hemogloblin (HbA1c) üzerinde önemli bir etki göstermemesine rağmen daha uzun hayatta kalma süresi ve diyabetik retinopati semptomları üzerinde iyileşme ile ilişkili görülmüştür (Beli ve ark., 2018).

Bu sonuçlara ek olarak aralıklı açlık diyetinin mikrobiyota kompozisyonunu belirgin şekilde değiştirdiğini ve artan Firmicutes seviyeleri ile azalan Bacteroidetes ve Verrucomicrobia seviyelerinin yanı sıra bağırsak bariyerinde iyileşmeye neden olduğu düşünülmektedir (Haluzik ve Mráz, 2018).

Aralıklı açlığın kardiyometabolik sağlık üzerinde de olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir ancak bu etkilerin yalnızca kilo kaybına bağlı olup olmadığı kesin değildir. Sutton ve ark. (2018) tarafından 2018 yılında aralıklı açlığın bireylerde kilo kaybından bağımsız olarak etkilerini test etmek için ilk kontrollü beslenme müdahale çalışması gerçekleştirilmiştir. Erken zaman kısıtlı beslenme (6 saatlik günlük yemek yeme periyodu, akşam yemeği saat 15:00'ten önce) adı verilen bir aralıklı oruç yöntemini izleyen 5 haftalık süreçte prediyabetik erkeklerde kilo kaybetmeden insülin duyarlılıklarını, kan basınçlarını ve oksidatif stres düzeylerini inceledikleri çalışmada tüm parametrelerde iyileşme bildirilmiştir. Sonuç olarak aralıklı açlık, kilo kaybından bağımsız olarak pozitif metabolik değişikliklere neden olabilmektedir.

Carter ve ark. (2018) tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada modifiye açlık diyeti (5:2 diyet) ile sürekli enerji kısıtlı diyetin 12 ay boyunca 97 T2DM'li hastada glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda kan HbA1c seviyeleri her iki grupta önemli ölçüde azalmış olup aralıklı açlık grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla kilo kaybı gözlemlenmiştir. Bu çalışma sonucunda aralıklı açlık diyetleri, T2DM'li hastalarda sürekli enerji kısıtlı diyetlere kıyasla kan HbA1c seviyelerini düşürmede etkili bir alternatif diyet stratejisi olarak kullanılabilir sonucuna varılmış ve kilo kaybı için önerilmiştir.

Aralıklı Açlık Diyetlerinin Riskleri

Aralıklı açlık diyetlerinin diyabet ile ilişkili en önemli risk etkisi, insülin (hem bolus hem de bazal) ve sülfonilüreler (kısa etkili meglitinidler dâhil) gibi hipoglisemi ile ilişkili antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda hipoglisemi geliştirme

potansiyeli oluşturabilmesi üzerinedir. Bahsi geçen bu ilaç grubu dışında yer alanlarda ise aralıklı açlık diyeti uygulaması sonrası hipoglisemi görülme olasılığı düşüktür. DM'li bireylerin kullandığı anti-diyabetik ilaçlar ve insülin dozları için aralıklı açlık günlerinde farklı doz ve gün ayarlamaları yapılması gerekmektedir (Grajower ve ark., 2019).

Son yıllarda yapılan bir meta analiz sonuçlarına göre özellikle insülin kullanan T2DM'li hastalar için aralıklı açlığın güvenliğini değerlendirmenin mümkün olmadığı sonucuna varılmıştır (Borgundvaag ve ark., 2021). Ancak bu bağlamda, 2018 yılında Corley ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada hem ardışık hem de ardışık olmayan 2 gün boyunca aralıklı açlık diyeti uygulanan T2DM'li bireylerde hipoglisemi oranlarının kabul edilebilir düzeyde olduğu ve uygun diyet tedavisi eğitimi ile antidiyabetik ilaçların titrasyonu sayesinde bu riskin azaldığı gösterilmiştir.

Aralıklı açlık diyet uygulanmasında olası riskler de göz önünde bulundurulduğunda diyetisyenin rolünü vurgulamak gerekmektedir. Aralıklı açlık diyetleri ile ilgilenen DM'li hastalar mutlaka doktorların, hemşirelerin ve diyetisyenlerin rehberliğinde bu diyetleri uygulamalıdır (Grajower ve ark., 2019). Ayrıca kademeli bir aralıklı açlık protokolü uygulamak ve aynı zamanda diyet boyunca kan glikoz takibi sağlamak T2DM'li hastalarda karşılaşılabilecek potansiyel riskleri azaltabilmektedir (Albosta ve Bakke, 2021).

Ancak diyabetli hastalarda terapötik aralıklı açlığın nasıl yönetileceğine dair tıbbi kılavuzlar mevcut değildir (Grajower ve ark., 2019).

Diyabetli hastalarda kademeli aralıklı açlık protokolü; ilk dört hafta boyunca hastanın günlük kan glikoz takibi ile birlikte 12 saat açlık, 12 saat besin alımı olacak şekilde bir aralıklı açlık yöntemi planlanabilmektedir. 4 haftanın sonunda DM'li hastanın günlük kan glikoz regülasyonu sağlanabiliyorsa açlık süresi 16 saatte çıkarılıp besin alımı 8 saate düşürülerek zaman kısıtlı beslenme modeline geçiş yapılabilmektedir. Daha sonraki haftalarda diyabetli hastanın günlük kan glukozu okumalarına göre erken zaman kısıtlı beslenme yöntemi (18:4) veya ilerleyen haftalarda periyodik açlık yöntemi uygulanabilmektedir. Diyabetli hasta antidiyabetik ilaç kullanıyorsa mutlaka kan glikoz düzeylerine göre ilaç dozları ayarlanmalıdır. Bu aşamalar diyabetli hastalarda uygulanabilecek aralıklı açlık protokolü örneği olarak düşünülmektedir (Albosta ve Bakke, 2021).

Sonuç

Diyabetli hastalarda teröpatik aralıklı açlık diyetlerinin nasıl yönetileceğine dair beslenme kılavuzları mevcut değildir. Ayrıca aralıklı açlık yöntemlerinin diyabet hastalarına özgü uygulanacak protokolleri açık ve net değildir. Bu kişilerde aralıklı açlık diyetlerinin teröpatik etkilerini belirlemek için daha fazla ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her bir birey farklı beslenme alışkanlıklarına ve DM'nin getirdiği farklı komplikasyonlara sahip olduğundan beslenme tedavisinin de kişiye özgü oluşturulması gerekmektedir. Bu yüzden bireyin daha iyi uyum sağlayabileceği bireysel alışkanlık ve tercihlerine odaklı bir beslenme planı oluşturulmalıdır.

Kaynaklar

- Albosta, M., & Bakke, J. (2021). Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol*, 7(1), 3.
- Beli, E., Yan, Y., Moldovan, L., et al. (2018). Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice. *Diabetes*, 67, 1867-1879.
- Borgundvaag, E., Mak, J., & Kramer, C.K. (2021) Metabolic Impact of Intermittent Fasting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(3), 902-911.
- Carter, S., Clifton, P.M., & Keogh, J.B. (2018). Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA Netw Open*, 1(3), 180756.
- Cho, Y., Hong, N., & Kim, K.W., et al. (2019). The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 8(10), 1645.
- Corley, B.T., Carroll, R.W., Hall, R.M., Weatherall, M., Parry-Strong, A., & Krebs, J.D. (2018). Intermittent fasting in type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med*, 35(5), 588-594.
- Federation ID. IDF diabetes atlas ninth. Dunia: IDF. (2021).
- Durruty P., Sanzana M., Sanhueza L. (2019). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Type 2 Diabetes: IntechOpen*.
- Grajower, M.M., & Horne, B.D. (2019): Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus . *Nutrients*, 11, 873.
- Haluzík, M., & Mráz, M. (2018). Intermittent Fasting and Prevention of Diabetic Retinopathy: Where Do We Go From Here? *Diabetes*, 67(9), 1745-1747.
- Kahn, C.R. (1985). The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med*, 36, 429-51.
- Laakso, M. (2019). Biomarkers for type 2 diabetes. *Mol Metab*, 27, 139-146.
- López-Jaramillo, P., Gómez-Arbeláez, D., & López-López, J., et al. (2014). The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 18(1), 37-45.
- Minokoshi, Y., Toda, C., & Okamoto, S. (2012). Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(3), 562-8.
- Ojo, T.K., Joshua, O.O., Ogedegbe, O.J., Oluwole, O., Ademidun, A., & Jesuyajolu, D. (2022). Role of Intermittent Fasting in the Management of Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, 14(9), e28800.
- Petersen, M.C., & Shulman, G.I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*, 98(4), e2133-223.
- Powers, A.C., Stafford, J.M., & Rickels, M.R. Diabetes mellitus: complications. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser (2018). SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 20e. New York: McGraw-Hill Education.
- Rajpal, A., & Ismail-Beigi, F. (2020). Intermittent fasting and 'metabolic switch': Effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 9, 1496-1510.
- Sami, W., Ansari, T., Butt, N.S., & Ab Hamid, M.R. (2017). Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *International journal of health sciences*, 11(2), 65.
- Sanvictores, T., Casale, J., & Huecker, M.R. (2022): *Physiology, fasting*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL.
- Sutton, E.F., Beyl, R., Early, K.S., Cefalu, W.T., Ravussin, E., & Peterson, C.M. (2018). Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metabolism*, 27(6), 1212-21.
- Tinsley, G.M., & La Bounty, P.M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*, 73(10), 661-674.
- Vasim, I., Majeed, C.N., & DeBoer, M.D. (2022). Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*, 14(3), 631.
- Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*, 11(11), 1185-200.