

e-ISSN: 2345-0592

**Online issue**

Indexed in *Index Copernicus*

**Medical Sciences**

Official website:  
[www.medicosciences.com](http://www.medicosciences.com)



## **Intermittent fasting in the treatment of obesity, type 2 diabetes mellitus and prevention of other diseases: a literature review**

**Austė Bandzaitė<sup>1</sup>, Ugnė Kryžiūtė<sup>2</sup>, Arūnė Žičkevičiūtė<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Lithuanian university of health sciences, Department of Family Medicine, Kaunas, Lithuania*

<sup>2</sup>*Lithuanian university of health sciences, faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### **Abstract**

**Background.** Obesity and diabetes are causes of many diseases. According to the World Health Organization in 2021, 537 million people had type 2 diabetes among adults (20-79 years old). It is predicted that in 2030 this number will reach 643 million and in 2045 – 783 million. Intermittent fasting has been shown in animal studies and clinical trials to be associated with better outcomes in obesity, diabetes, cardiovascular disease, cancer and neurological disorders.

**The aim.** To analyze the articles published in the Pubmed database on the topic of intermittent fasting.

**Methods.** Selected scientific articles published since 2012 to 2022, which present the impact of intermittent fasting in the treatment of diabetes mellitus and obesity. Keywords used: „intermittent fasting“, „diabetes“, „obesity“, „general practise“, „body weight“.

**Results.** Intermittent fasting can be used as a method to help reduce the incidence or severity of obesity or diabetes. **Conclusions.** An intermittent fasting diet reduces insulin resistance, glycated hemoglobin levels in the blood and helps to control body weight. The literature lacks data on long-term benefits of intermittent fasting in the treatment of obesity and diabetes.

**Keywords:** diabetes mellitus, obesity treatment, calorie restriction diet, intermittent fasting.

# Protarpinis badavimas nutukimo, 2 tipo cukrinio diabeto gydyme ir lėtinių ligų prevencijoje: literatūros apžvalga

Austė Bandzaitė<sup>1</sup>, Ugnė Kryžiūtė<sup>2</sup>, Arūnė Žičkevičiūtė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Šeimos medicinos klinika, Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas.** Nutukimas ir cukrinis diabetas yra daugelio ligų priežastys. 2021 m. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 2 tipo cukriniu diabetu sirgo 537 mln. suaugusiųjų (20-79 m.). Prognozuojama, jog 2030 m. šis skaičius pasieks 643 mln., o 2045 m. – 783 mln. sergančiųjų. Tyrimų su gyvūnais ir klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad protarpinis badavimas yra siejamas su geresnėmis nutukimo, diabeto, širdies ir kraujagyslių ligų, vėžio ir neurologinių sutrikimų prognozėmis.

**Tyrimo tikslas.** Išanalizuoti duomenų bazėje Pubmed publikuotus straipsnius protarpinio badavimo tema.

**Metodai.** Atrinkti moksliniai straipsniai publikuoti nuo 2012 iki 2022 m., kuriuose pateikiama protarpinio badavimo įtaka cukrinio diabeto ir nutukimo gydyme. Naudoti raktiniai žodžiai: „intermittent fasting“, „diabetes“, „obesity“, „general practise“, „body weight“.

**Rezultatai.** Protarpinis badavimas gali būti pasitelkiamas kaip metodas, padėsiantis sumažinti nutukimo ar cukrinio diabeto pasireiškimo dažnį ar ligos sunkumą.

**Išvados.** Protarpinio badavimo dieta mažina atsparumą insulinui, gliuko hemoglobino lygį kraujyje ir padeda kontroliuoti kūno masę. Literatūroje trūksta duomenų apie protarpinio badavimo ilgalaikę naudą nutukimo ir cukrinio diabeto gydyme.

**Raktažodžiai:** cukrinis diabetas, nutukimo gydymas, kalorijų restrikcijos dieta, protarpinis badavimas.

## 1. Įvadas

Nutukimas yra lėtinė liga, kuriai būdingas perteklinis ar nenormalus riebalų kaupimasis kūne, sutrikdantis sveikatą. Paskutinių metų duomenimis, su antsvorio ar nutukimo problemomis susiduriančių žmonių skaičius nuolat didėja: daugiau negu 2 mlrd. asmenų pasaulyje turi antsvorio – jie sudaro 30 proc. populiacijos [1]. Cukrinis diabetas – tai lėtinė metabolinė liga, kuriai būdingas padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, dėl kurio ilgai nei pažeidžiama širdis, kraujagyslės, akys, inkstai, nervai [2]. Siekiant sumažinti kūno svorį, pagerinti fizinę sveikatą, valdyti šias ligas vienas iš gydymo būdų yra įvairios dietos.

Žvelgiant iš evoliucinės perspektyvos, badavimas – natūralus reiškinys, su kuriuo žmonės nuolat susidurdavo, tai buvo siejama su nauda sveikatai ir ilgaamžiškumu [3]. Protarpinis badavimas (PB) – tai maitinimosi įprotis, kai tam tikrą laikotarpį yra suvartojama mažai energijos teikiančių produktų ar badaujama. Dažniausiai skiriami 3 protarpinio badavimo tipai: alternatyviosios dienos badavimas (angl. alternate-day fasting). Pasirinktą dieną asmenys suvartoja 0-25 proc. pradinio energijos poreikio lygio per 24 val. Šio tipo dietos režimas gali apimti nuo 1 iki 4 dienų per savaitę. Kitas protarpinio badavimo tipas – laiko apribotas valgymas, kurio metu maisto vartojimui yra skiriama nuo 4 iki 12 valandų langas, o likusį laiką – badavimas. Trečiasis tipas – kalorijų apribojimas, kuris reikalauja kasdienio 15–40 proc. suvartojamų kalorijų kiekio sumažinimo [3]. Protarpinis badavimas keičia kepenų metabolizmą – badavimo laikotarpiu organizmas periodiškai kepenyse gaminamą gliukozę pakeičia į iš riebalų ląstelių išgaunamą gliukozę – aktyvuojami ketogenezės procesai. Badavimas skatina prisitaikomąjį

ląstelių atsaką: efektyvią gliukozės reguliaciją, sustiprėjusį rezistentiškumą stresui, uždegiminių procesų slopinimą ir efektyvią autofagiją: pažeistos ląstelės pašalinamos arba paskiriamos oksidaciniam ir metaboliniam stresui įveikti [4].

Literatūros apžvalgoje pateikiamas populiarėjantis protarpinio badavimo vaidmuo, kuris gali būti pritaikomas šeimos gydytojo praktikoje: ligų gydyme ir prevencijoje. Šiame straipsnyje analizuojama mokslinė literatūra, remiamasi ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais, kurie parodė, kaip protarpinio badavimo dietą galima pritaikyti nutukimo, cukrinio diabeto gydyme.

## 2. Tyrimo metodika

Literatūros paieškai buvo pasirinkta kompiuterinė bibliografinė duomenų paieškos sistema „PubMed“, elektroninėje „Medline“ duomenų bazėje. Atrinkti moksliniai straipsniai publikuoti nuo 2012 m. iki 2022 m., kuriuose pateikiama protarpinio badavimo įtaka cukrinio diabeto ir nutukimo gydymui. Paieška atlikta naudojant šiuos raktinius žodžius ir jų derinius anglų kalba: „intermittent fasting“, „diabetes mellitus“, „obesity“, „general practise“, „body weight“. Straipsnių atranka buvo vykdoma remiantis PRISMA gairėse rekomenduojamu PICOS duomenų atrinkimo modeliu.

## 3. Rezultatai

### 3.1. Rezistentiškumas insulinui

Atsparumas insulinui yra sutrikimas, sukkeliantis 2 tipo diabetą ir priešdiabetinę būklę – ląstelės nepasisavina gliukozės ir kraujyje didėja gliukozės koncentracija. 2018 m. Kanadoje atlikto tyrimo metu buvo aprašyti trys klinikiniai atvejai pacientų, kurie buvo gydomi antidiabetiniais vaistais, o vėliau į gydymo

schemą įtraukta ir protarpinio badavimo dieta [5]. Tyrime dalyvavusiems pacientams cukrinis diabetas diagnozuotas prieš 10-25 m., visiems diagnozuota arterinė hipertenzija, dislipidemija. Pirmasis pacientas buvo gydomas insulino glarginu (insulinum glarginum) 58 VV vakarais, insulino aspartatu (insulinum aspartatum) 22 VV du kartus per dieną, kanagliflozinu 300 mg per dieną, metforminu 1 g per dieną, antrasis – insulino Lispro mix (38/32 VV) 25 VV du kartus per dieną, trečiasis – metforminu 1 g du kartus per dieną, insulino Lispro mix 25-30 VV rytais ir 20 VV vakarais. Visiems trims pacientams buvo taikoma 24 val. protarpinio badavimo dieta, kintanti arba trijų kartų per savaitę dieta. Šio tyrimo rezultatas – visiškas insulino nutraukimas visiems trims pacientams. Minimalus insulino nutraukimo dienų skaičius buvo 5 d., o didžiausias – 18 d. Remiantis tolimesniais tyrimo rezultatais buvo pateiktos išvados, jog protarpinio badavimo metu sumažėjo insulino rezistentiškumas, liemens apimtis ir gliukoto hemoglobino lygis kraujyje (HbA1C).

### 3.2. Nutukimas ir cukrinis diabetas

2021 m. meta-analizės duomenimis, remiantis randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatais, rastos 28 statistiškai reikšmingos sąsajos, siejamos su teigiamomis protarpinio badavimo dietos išeitimis pacientams, turintiems antsvorio sąlygotų sveikatos sutrikimų: dieta turėjo įtakos KMI sumažėjimui, kūno masei, riebalinei masei, mažo tankio lipoproteinų (MTL), cholesterolio ir bendro cholesterolio, trigliceridų kiekio kraujyje, plazmos gliukozės ir insulino kiekių nevalgius pokyčiams [5]. Gautos išvados, kad protarpinis badavimas atlieka svarbų vaidmenį padedant antsvorio turintiems bei pacientams, kuriuos vargina

nutukimas, taip pat padeda kontroliuoti kūno masę, antropometrinius rodmenis ir sumažinti širdies ligų riziką.

Šaltiniuose nurodoma, kad protarpinio badavimo dieta turi potencialo cukrinio diabeto gydymui [5]. Sisteminių ir meta-analizių tyrimų duomenimis, kuriose buvo įtraukti antsvorio turintys ir pre-diabetiniai pacientai, protarpinio badavimo dieta, lyginant su kontroline grupe, padėjo numesti nuo 0,75 kg/m<sup>2</sup> svorio 4-24 savaičių laikotarpyje. Be to, 8 tyrimuose, dietos besilaikančių pacientų kraujyje, lyginant su kontroline grupe, sumažėjo gliukozės kiekis (– 4,16 mg/dL; p = 0,003). Taip pat, tarp šių dviejų grupių pacientų skyrėsi ir leptino bei adiponektino lygiai kraujyje: protarpinio badavimo dietos besilaikiusių pacientų kraujyje rasti padidėję adiponektino (1008,87 ng/mL; p = 0,023) ir sumažėję leptino (– 0,51 ng/mL; p < 0,001) lygiai [6].

### 3.3. Kognityvinės funkcijos

2020 m. Kinijos universitete atliktas tyrimas su pelėmis, kurio tikslas – nustatyti, kaip protarpinio badavimo dieta veikia diabeto sukeltą kognityvinę disfunkciją. 28 dienas tirtos 3 mėnesių amžiaus cukriniu diabetu sergančios pelės, kurios padalintos į 2 grupes: pelės, maitintos „ad libitum“ – laisvo režimo dieta ir pelės, maitintos 24 valandų trukmės intervalais [7]. Grupių rezultatams įvertinti po 28 dienų tiriamosioms atlikti insulino tolerancijos testai: protarpinio badavimo grupėje pastebėtas ženklus jautrumo insulinui padidėjimas tarp cukriniu diabetu sergančiųjų, dėl sumažėjusių gliukozės (54,8 proc.) ir insulino (29,8 proc.) lygių nevalgius, lyginant su laisvai maitintomis pelėmis. Protarpinio badavimo dietos sukeliams biologiniams procesams ir jų pokyčiams hipokampe įvertinti atlikta RNA

sekvenacija: tiriamoje grupėje stebėta suaktyvėję tiek mitochondrinė biogenezė, tiek energijos metabolizmas hipokampe. Tyrime dėmesys atkreipiamas ir į žarnyno mikrobiotos metabolitus (IPA ir SCFA), kurių gamybą skatina dieta: padidėjęs pastarųjų kiekis turi stiprių sąsajų su kognityvinėmis funkcijomis – stebėta pagreitėjusi mitochondrinė biogenezė ir neuroląstelių sinapsių ultrastruktūrų apsauga [7].

Epidemiologiniai duomenys rodo, kad perteklinis kalorijų suvartojimas, ypač vidutiniame amžiuje, padidina insulto, Alzheimerio ir Parkinsono ligų riziką [8]. Tyrimuose nurodoma, kad alternatyvios dienos badavimo dieta gali atitolinti ligos pradžią ir vystymąsi gyvūnų Alzheimerio ir Parkinsono ligų modeliuose [9]. Protarpinis badavimas padidina neuronų atsparumą stresui dėl kelių mechanizmų: mitochondrijų funkcijos stiprinimo ir autofagijos stimuliavimo, neurotrofinio faktoriaus produkcijos, antioksidacinės apsaugos ir DNR atstatymo [9]. Be to, protarpinis badavimas pagerina GABAerginę slopinamąją neurotransmisiją (t.y.  $\gamma$ -amino su sviesto rūgštimi susijusią slopinančią neurotransmisiją), kurios yra svarbios traukulių ir eksitotoksiškumo prevencijoje [10].

### 3.4. Aterosklerozės vystymasis

2019 m. atlikta sisteminė apžvalga parodė, kad protarpinio badavimo režimas, būtent dėl galimybės mažinti uždegiminių rodiklių, tokių kaip IL-6, homocisteinas ir CRP, kiekį kraujyje, inhibuoja aterosklerotinių plokštelių susidarymą kraujagyslėse [7]. Remiantis šaltiniuose pateikta informacija, adiponektinas slopina tiek uždegiminį procesą, tiek aterogenezę, slopindamas monocitų adheziją

prie kraujagyslių sienelių, makrofagų migraciją ir jų transformaciją į makrofagų putų ląsteles, kurios lokalizuojasi ant kraujagyslių sienelių. Pakitę jau anksčiau minėti adiponektino lygiai inhibuoja monocitų, neutrofilų, makrofagų aktyvumą ir trombocitų agregaciją [7].

### 3.5. Protarpinis badavimas ir vėžio vystymasis

Protarpinis badavimas buvo plačiai studijuotas ikiklinikiniuose pelių, sergančių vėžiu, tyrimuose. Remiantis 2017 m. JAV atlikto tyrimo rezultatais, buvo pateiktos išvados, jog sergant hematologiniais piktybiniais navikais, protarpinis badavimas sumažina B-ląstelių ir T-ląstelių ūminės limfoblastinės leukemijos išsivystymo dažnį [11]. Tyrimo su žmonėmis metu buvo atlikta keletas trumpalaikių (2-6 mėn.) atsitiktinių imčių klinikinių studijų, kurių tyrimai parodė teigiamą alternatyviosios dienos badavimo poveikį gerinant kai kuriuos su vėžio patogenezė susijusius veiksnius, įskaitant sumažėjusį gliukozės kiekį nevalgius, insulino ir leptino kiekius, padidėjusį adiponektino kiekį. Badavimo metu kepenyse iš riebiųjų rūgščių susidaro ketonai, kurie turi savybę slopinti histono deacilazę ir sulėtinti naviko augimą. Be to, ketoninis kūnas  $\beta$ -hidroksibutiratas veikia kaip endogeninis histono deacilazės inhibitorius, tokiu būdu apsaugantis organizmą nuo oksidacinio streso [12, 13]. Lyginant tyrimų rezultatus buvo pastebėta, kad pelių ketonų koncentracija padidėja jau po 4-7 val. nevalgius, didžiausią koncentraciją pasiekia – po 24 val. laikantis protarpinio badavimo dietos, tuo tarpu žmonių ketonų kiekis kraujyje pradeda daugėti po 18-24 val., o piką pasiekia po 2 savaitių [11].

#### 4. Rezultatų aptarimas

Tiek su žmonėmis, tiek su gyvūnais atlikti tyrimai aprašo terapinį protarpinio badavimo dietos veiksmingumą. Mažo kalorijų kiekio dietos ir protarpinis badavimas gali būti pasitelkiami kaip metodai, padėsiantys sumažinti nutukimo ar cukrinio diabeto pasireiškimo dažnį ar ligos sunkumą. Sistemine apžvalga, kurią pateikė Davis ir kt. nustatė, kad mitybos planai turėjo didelės įtakos tiriamųjų svorio sumažinimui [14]. Seimon ir kt. sisteminiame apžvalgoje pažymi, jog protarpinio badavimo dieta tokia pat veiksminga kaip ir kasdienis kalorijų ribojimas tiek trumpalaikiuose, tiek ilgalaikiuose bandymuose [15].

Ši dieta turi teigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, mažina miokardo infarkto susirgimų dažnį. Laikantis protarpinio badavimo dietos stebimas daugelio metabolinių biomarkerių koncentracijos pokytis, pvz.: insulino ir gliukozės, taip pat sumažėja metabolinio sindromo ir 2 tipo cukrinio diabeto rizika [16]. Remiantis tyrimų rezultatais, yra stebimas teigiamas efektas nervų sistemos veiklai. Protarpinio badavimo metu mažėja laisvųjų radikalų susidarymas organizme, tai apsaugo neuronus nuo aplinkos ir genetinių veiksnių, lemiančių jų senėjimą [16]. Klinikiniame tyrime su vyresniais suaugusiais siekta įvertinti pokyčius, kurie atsiranda dėl svorio sumažėjimo žmonėms, turintiems antsvorio. Rezultatai rodo, kad trumpalaikis kalorijų kiekio apribojimas turėjo įtakos verbalinės atminties pagerėjimui [17]. Kitame tyrime, stebint antsvorį ir lengvus pažinimo sutrikimus turinčius pacientus nustatyta, kad 12 mėnesių trukmės kalorijų apribojimo dieta taip pat lėmė verbalinės atminties, pažinimo ir

pasaulio suvokimo funkcijų efektyvesnę veiklą [18].

Protarpinis badavimas gali turėti ir šalutinių reiškinių. Pradžioje kelių valandų badavimą gali lydėti suprastėjusi nuotaika, nuovargis ar galvos svaigimas, nes organizmui reikia laiko priprasti naudoti ketonus vietoj gliukozės [14]. Šio tipo dieta nėra tinkama pacientams, sergantiems reaktyvia hipoglikemija. Be to, kalorijų apribojimas kartu su antidiabetinių vaistų vartojimu gali sukelti sunkią hipoglikemiją ir net mirtį [19]. Tarp vyresnių žmonių protarpinis badavimas yra susijęs su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų, aritmijų ir insulto rizika. Gliukozės svyravimai gali sukelti galvos svaigimą, dėl kurio padaugėja griuvimų ir osteoporotinių lūžių [20]. Per didelis kalorijų apribojimas gali sukelti hormonų disbalansą, kuris lemia menstruacinio ciklo sutrikimus moterims ir sumažėjusį testosterono kiekį vyrams. Protarpinio badavimo neturėtų laikytis vaikai, nėščios moterys ir žmonės, dirbantys sunkų fizinį darbą [14].

#### 5. Išvados

Vienas iš pagrindinių nutukimo ir cukrinio diabeto gydymo tikslų yra šių ligų komplikacijų išvengimas. Laikantis protarpinio badavimo dietos, sumažėja atsparumas insulinui, tai parodo sumažėjęs gliuko hemoglobino kiekis kraujyje ir svorio kritimas. Protarpinis badavimas, kaip vienas iš nutukimo ir cukrinio diabeto gydymo būdų, turi teigiamą rezultatą svorio mažinime, tačiau literatūroje trūksta duomenų apie ilgalaikį poveikį sveikatai. Iki klinikiniai tyrimai rodo, jog protarpinis badavimas gali būti taikomas daugelio lėtinių ligų, tokių kaip nutukimas, cukrinis diabetas, vėžys, kardiovaskuliniai ir neurologiniai

susirgimai, gydymo procese. Gyvūnų tyrimai atskleidžia, kad protarpinis badavimas turi potencialo prailginti gyvenimo trukmę, tačiau šioms prielaidoms patvirtinti vis dar trūksta ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenų. Norint suprasti kaip protarpinis badavimas gali prisidėti prie veiksmingos svorio metimo strategijos, yra reikalingi ilgalaikiai moksliniai tyrimai.

### Literatūros sąrašas

1. E.W. Gregg and J.E. Shaw. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13–27.
2. Bandy MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med.* 2020;10(4):174–88.
3. Joaquim L, Faria A, Loureiro H, Matafome P. Benefits, mechanisms, and risks of intermittent fasting in metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Physiol Biochem.* 2022;78(2):295–305.
4. de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2541–51.
5. 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 Rep.* 2018;2018(4):945–76.
6. Albosta M, Bakke J. 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.* 2021;7(1):3.
7. Liu Z, Dai X, Zhang H, Shi R, Hui Y, Jin X, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nat Commun.* 2020;11(1):855.
8. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang H-Y, Ahima RS, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(3):168–81.
9. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients.* 2019;11(10):2442.
10. Liu Y, Cheng A, Li Y-J, Yang Y, Kishimoto Y, Zhang S, et al. SIRT3 mediates hippocampal synaptic adaptations to intermittent fasting and ameliorates deficits in APP mutant mice. *Nat Commun.* 2019;10(1):1886.
11. Clifton KK, Ma CX, Fontana L, Peterson LL. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(6):527–46.
12. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res.* 2014;55(11):2211–28.
13. Morales-Suarez-Varela M, Collado Sánchez E, Peraita-Costa I, Llopis-Morales A, Soriano JM. Intermittent fasting and the possible benefits in obesity, diabetes, and multiple sclerosis: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients.* 2021;13(9):3179.
14. Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Intermittent fasting: The choice for a healthier lifestyle. *Cureus.* 2018;10(7):65.
15. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity: Alternate-Day

Fasting Versus Caloric Restriction. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(9):1874–83.

16. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, et al. Intermittent fasting in cardiovascular disorders-an overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673.

17. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(4):1255–60.

18. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, Gascon MRP, Dos Santos AX, Zambone MA, et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1104–12.

19. Beshyah SA, Hassanein M, Ahmedani MY, Shaikh S, Ba-Essa EM, Megallaa MH, et al. Diabetic hypoglycaemia during Ramadan fasting: A trans-national observational real-world study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150(5):315–21.

20. Dardano A, Penno G, Del Prato S, Miccoli R. Optimal therapy of type 2 diabetes: a controversial challenge. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(3):187–206.