

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO JEJUM INTERMITENTE DE DIAS
ALTERNADOS EM RATOS WISTAR ALIMENTADOS COM RAÇÃO
HIPERLIPÍDICA¹**

Bruna Letícia Endl Bilibio², Thiago Gomes Heck³.

¹ Pesquisa desenvolvida para Trabalho de Conclusão de Curso como componente obrigatório para aprovação, Departamento de Ciências da Vida – DcVida, Curso de Nutrição, UNIJUÍ.

² Acadêmica do curso de Nutrição. Bolsista PIBIC-UNIJUI, Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF), Departamento de Ciências da Vida – DcVida, UNIJUÍ, (bruna_endl@hotmail.com).

³ Professor Doutor, Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde – PPGAIS, Grupo de Pesquisa em Fisiologia(GPeF), Departamento de Ciências da Vida – DcVida, UNIJUÍ, (thiago.heck@unijui.edu.br).



UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

Reconhecida pela Portaria Ministerial nº 437 de 28/04/1988 - D.O.U. 01/05/1988
Regionalizada pelas Portarias Ministeriais nº 3233 de 20/11/1993 - D.O.U. 22/11/1993 e nº 838 de 27/05/1994 - D.O.U. 28/05/1994
Reconhecida pelo Portaria Ministerial nº 501, de 30/05/2002 - D.O.U. 11/06/2002

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA - DCVida
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

A COMISSÃO ABAIXO ASSINADA APROVA O
PRESENTE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
INTITULADO:

Análise das Efeitos do jejum Inter-
mitente de Dias Alternados em Ratos Wistar
Alimentados com Ração Hipercalórica.

ELABORADO POR

Bruna Suetícia Endl Bilibio

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU
DE Nutricionista

COMISSÃO EXAMINADORA:

[Assinatura]
Nome Professor (a) / Orientador

[Assinatura]
Nome Professor (a) da Banca

RESUMO

O jejum intermitente é uma estratégia de restrição calórica que tem sido estudada na melhora do quadro de saúde na obesidade e na Diabetes Mellitus tipo 2, tanto em modelos animais quanto em humanos. Dentre os tipos de jejum intermitente, o Jejum de Dias Alternados é um dos modelos mais utilizado na pesquisa *in vivo*. O objetivo desse trabalho foi avaliar se o Jejum Intermitente de Dias Alternados possui efeitos benéficos precoces no peso, consumo e perfil glicêmico em animais tratados com dieta hiperlipídica. Foram utilizados 6 ratos machos de 3,5 meses da linhagem Wistar (n=6) que foram alimentados com ração hiperlipídica por 4 semanas e depois divididos em dois grupos: Dieta (D) (n=3) e Jejum (J) (n=3). Os animais do grupo J iniciariam o protocolo de jejum intermitente no qual realizaram jejum de 24 horas três vezes na semana, por 3 semanas. Resultados: O Jejum intermitente diminuiu o peso dos animais do grupo J desde da primeira semana até a última semana ($P = 0,006$) não aumentando o consumo de ração ($P = 0,403$) dos mesmos, entretanto, não foi capaz de melhorar a resposta glicêmica dos animais ($P = 0,885$) em relação ao grupo D. Conclusão: O jejum intermitente em dias alternados levou a diminuição do peso corporal de animais tratados com dieta hiperlipídica, porém não alterou a resposta ao teste de tolerância à glicose.

Palavra-chave: jejum intermitente; DM2; obesidade; emagrecimento.

Abstract

Intermittent fasting is a calorie restriction strategy that has been studied in improving health in obesity and in Diabetes Mellitus type 2 in animal or human models. Among intermittent fasting types, Alternate Days Fasting is one of the most used models in in vivo research. The objective of this study was to evaluate if Intermittent Days Fasting has early beneficial effects on weight, consumption and glycemic profile in animals treated with a high fat diet. Six male Wistar rats ($n = 6$) were fed with a high-fat diet for 4 weeks and then divided into two groups: Diet (D) ($n = 3$) and Fasting (J) ($n = 3$). The animals in group J made a protocol of intermittent fasting where they fasted 24 hours during three times a week for 3 weeks. Results: Intermittent fasting decreases the body weight of the animals in group J from the first week to the last week ($P = 0.006$), in the same way, not increase the feed intake ($P = 0.403$), however, did not improve glycemic response of the animals ($P = 0.885$) in relation to group D. Conclusion: Intermittent fasting on alternate days led to a decrease in body weight of animals treated with a high fat diet but did not change the response to the glucose tolerance test.

Key-words: *intermittent fasting; Type 2 Diabetes, obesity, weight loss.*

INTRODUÇÃO

O padrão de consumo ocidental é predominantemente caracterizado pela ingestão exacerbada de carboidratos refinados, gorduras saturadas e interesterificadas (trans). Tal ingestão, juntamente com o sedentarismo, são fatores de risco para o aparecimento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias e cardiopatias, que estão hoje entre as principais causas de óbito no mundo, sendo responsáveis por cerca de 70% de todas as mortes, aproximadamente 38 milhões de mortes anuais (WHO, 2010; BRASIL, 2011). A morbimortalidade dessas doenças pode ser atribuída pela transição epidemiológica do países subdesenvolvidos e em desenvolvimento juntamente com o da transição nutricional, marcada pelo aumento do consumo de alimentos altamente calóricos e diminuição do consumo de alimentos *in natura* (LERARIO, 2002).

Os pacientes acometidos por distúrbios metabólicos podem se beneficiar significativamente de modificações nos hábitos alimentares. Tanto a obesidade quanto o Diabetes Mellitus são doenças de etiologia multifatorial e requerem um tratamento multiprofissional. A orientação dietética, a programação de atividade física e o uso de fármacos adequadamente constituem algumas das principais metas (BRASIL, 2011; FRANCISCHI, 2000; ADA, 2018; SBD, 2016; CDA, 2018).

Levando em consideração o fato da grande maioria de portadores DM2 estarem com sobrepeso ou obesidade, o controle e a perda de peso são itens cruciais para a melhora do prognóstico da doença. Uma perda modesta de cerca de 5 a 10 % de peso corporal nesses pacientes já pode contribuir com a melhora da sensibilidade à insulina, auxiliando no controle glicêmico, prevenção e/ou tratamento de enfermidades que acompanham a doença de base (por exemplo, a hipertensão e dislipidemias) (DE ALMEIDA ESCOBAR, 2017; SBD, 2016).

Recentemente tem sido explorado os efeitos do jejum intermitente no metabolismo de humanos e animais em diferentes fases da vida (PATTERSON et al., 2015; AZEVEDO, IKEOKA, CARAMELLI, 2013). O jejum intermitente pode ser definido como um período de abstinência voluntária de comida e bebida (PATTERSON et al., 2015) podendo ou não ter finalidade de restrição calórica. Essa é uma prática já datada há muito tempo nas mais diferentes culturas ao redor do mundo.

Estudos tanto em humanos quanto animais têm mostrado resultados otimistas à melhora do quadro de saúde geral quando utilizado o jejum intermitente como estratégia terapêutica (AZEVEDO, IKEOKA, CARAMELLI, 2013). Dentre os resultados positivos, destacam-se a redução da resistência insulínica, perda de peso e diminuição da adiposidade, além de redução

de marcadores de estresse oxidativo e inflamação, o que resulta em melhora funcional em diferentes sistemas, como na melhora da memória e efeitos cardioprotetores (PIERI et al., 1992; HALAGAPPA et al., 2007; CASTELO et al., 2010; SINGH et al., 2015; MATTSON, LONGO, HARVIE, 2017; WILSON et al., 2018). Entretanto, os mesmos estudos nem sempre exploram a fundo a eficácia desse tipo de inversão alimentar, sugerindo-se investigações adicionais para determinar qual tipo de jejum e por quanto tempo a frequência realmente pode exercer um efeito positivo no metabolismo e desfechos na saúde. (AZEVEDO, IKEOKA, CARAMELLI, 2013; PATTERSON, et al., 2015).

Sabendo que há expectativa de aumento de casos de DM2 relacionados à obesidade por todo mundo e que a alimentação é fator determinante na etiologia e tratamento da mesma, se faz necessário pensar em novas abordagens terapêuticas de curto e longo prazo. Portanto, este trabalho teve como objetivo avaliar se o Jejum Intermitente de Dias Alternados possui efeitos benéficos precoces no peso, consumo e perfil glicêmico em animais tratados com dieta hiperlipídica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais e Desenho experimental

Para avaliar se e o jejum intermitente de dias alternados tem efeitos precoces na melhoria do peso e perfil glicêmico de animais alimentados com ração hiperlipídica, foram utilizados 6 ratos machos de 3,5 meses da linhagem Wistar (n=6), provenientes do Biotério da UNIJUI. Os animais foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro grupo dieta (D) (n=3) e o segundo, o grupo jejum (J) (n=3). Antes de qualquer intervenção, os animais foram submetidos a um Teste de Glicemia em Jejum e Teste de Tolerância à Glicose (GTT). Os grupos receberam ração hiperlipídica continuamente *ad libitum* durante 4 semanas. Na quinta semana foi realizado mais um Teste de Tolerância a Glicose em ambos os grupos, e no grupo J, se iniciou o protocolo de Jejum Intermitente de Dias Alternados, no qual animais realizaram um jejum de 24 horas, 3 vezes na semana (nas segundas, quartas e sextas). Os grupos seguiram se alimentando da ração hiperlipídica. Após 3 semanas de Jejum, ambos os grupos realizaram novamente um Teste de Tolerância a Glicose. Os pesos dos animais foram mensurados semanalmente desde do início deste experimento até o final. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Uso de Animais (CONCEUA) da UNIJUI sob parecer 013/18.

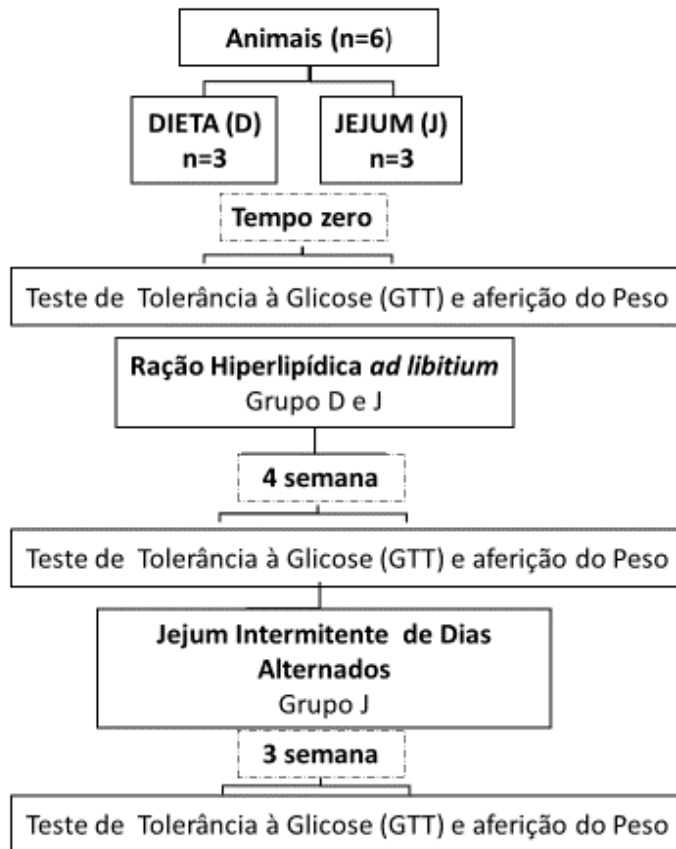


Figura1. Fluxograma do desenho experimental do estudo.

Detalhamento dos procedimentos

Consumo de água, ração e avaliação da massa corporal

Os animais foram alojados em caixas com 3 animais por caixa e permaneceram durante o período do experimento em condições adequadas para manutenção de animais, mantidos num ciclo escuro de 12 horas e 12 horas de luz (luzes acesas às 7 da manhã e apagadas às 7 da tarde). Água estava disponível *ad libitum* para todos os grupos. Ambos os grupos receberam uma ração hiperlipídica à base de banha de porco, com energia metabolizada sendo 58,3% de gorduras, 24,5 % de carboidratos e 17, 2% de proteínas (WINZELL, AHREW, 2004). Todos os ingredientes foram para estarem presentes na mesma quantidade que a ração padrão (13,7 % de albumina, 7,4 % de aminoácido (AMINOM x) 1,1% de farinha de osso seco e ostra). Semanalmente, antes de iniciar o jejum, ambos os grupos tinham suas caixas trocadas com maravalha limpa e a ração mensurada para o controle do consumo, o qual foi calculado uma média por animal a partir da oferta de cada caixa. Os pesos dos animais foram mensurados semanalmente desde do início deste experimento até o final.

Glicemia de jejum e Teste de tolerância à glicose

Os testes de Glicemia de jejum e Teste de tolerância à glicose foram realizados com os animais estando previamente em jejum de 12 horas. A glicose na concentração de 80% (m/v) foi administrada na dose de 1g/kg, por injeção via intraperitoneal (IPGTT). Para a obtenção da curva glicêmica, o valor da glicemia em jejum foi mensurado após os animais permanecerem no laboratório por no mínimo 30 minutos (tempo zero) e nos tempos de 15, 30 e 120 minutos após a administração de glicose. As medidas da glicemia foram feitas com sangue total em punção na parte distal da cauda dos animais, utilizando aparelho de leitura glicêmica capilar, glicosímetro, Optium Xceed da Abbott.

Protocolo de Jejum intermitente

Na quinta semana deste estudo se iniciou o protocolo de Jejum Intermitente de Dias Alternando, no qual os animais do grupo J realizaram um jejum de 24 horas, 3 vezes na semana (nas segundas, quartas e sextas). Ambos os grupos seguiram se alimentando da ração hiperlipídica. A ração sempre era retirada ou repostada às 17 horas.

Análise estatística

Os resultados foram analisados quanto a sua normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a seguir comparadas as variáveis entre grupos pelo teste T de Student e teste de Variância de duas vias (ANOVA) seguido pelo teste de Tukey, considerado um nível de significância de 5% ($P < 0,05$). Os resultados foram expressos em média e desvio-padrão.

RESULTADOS

Ao longo do tempo, não houve diferença de consumo em ambos os grupos ($P = 0,270$), do mesmo modo que o jejum intermitente não alterou o consumo dos animais em comparação com o grupo dieta ($P = 0,403$) (Figura 2).

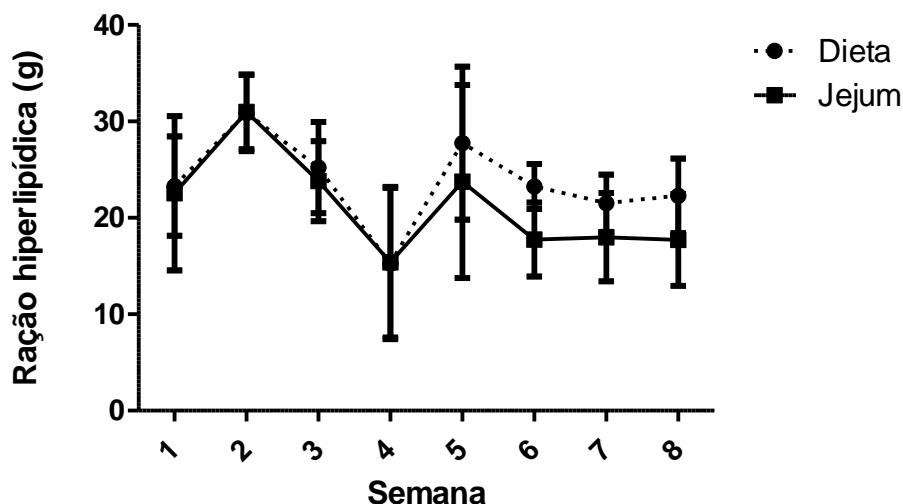


Figura 2. Consumo se ração pelo grupo Dieta (n=3) e Jejum(n=3) ao longo do tempo. Realizado Teste Anova de Duas Vias entre os grupos considerando valor de $p < 0.05$ estatisticamente significativo.

Os animais de ambos os grupos aumentaram seus pesos ao longo do tempo ($P = 0,0001$), entretanto não houve diferença entre os grupos durante as semanas de experimento ($P = 0,665$) (Figura 3).

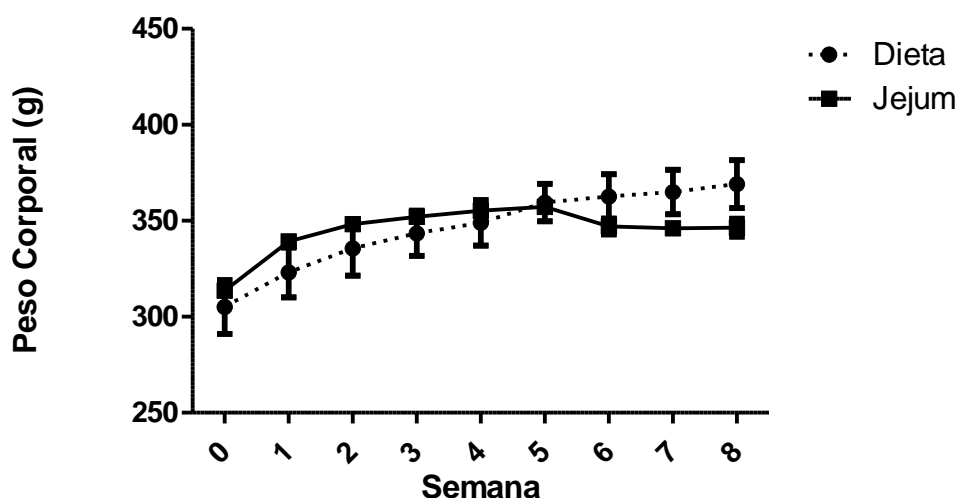


Figura 3. Peso corporal (g) em relação ao tempo (semanas) dos grupos Dieta e Jejum. Houve aumento do peso nos dois grupos ($P = 0,0001$). Realizado Teste Anova de Duas Vias entre os grupos considerando valor de $P < 0.05$ estatisticamente significativo.

Ao comparar o ganho de peso semanal entre os grupos após o início da intervenção com Jejum (semana 5), observamos que o grupo J perdeu peso da primeira para a segunda semana de jejum (semana 5-6, Figura 4A) e da segunda para a terceira semana de tratamento (semana 6-7, Figura 4B), enquanto que o grupo D ganhou peso nessas semanas. Na última semana de

intervenção, o grupo J apresentou ganho de peso, porém menor que o grupo D (semana 6-7, Figura 4C). Considerando apenas o período de intervenção, o grupo D apresentou ganho de peso de cerca de 10 gramas por animal, enquanto que o grupo J apresentou diminuição do peso corporal de mais de 10 gramas por animal (semana 5-8, Figura 4 D).

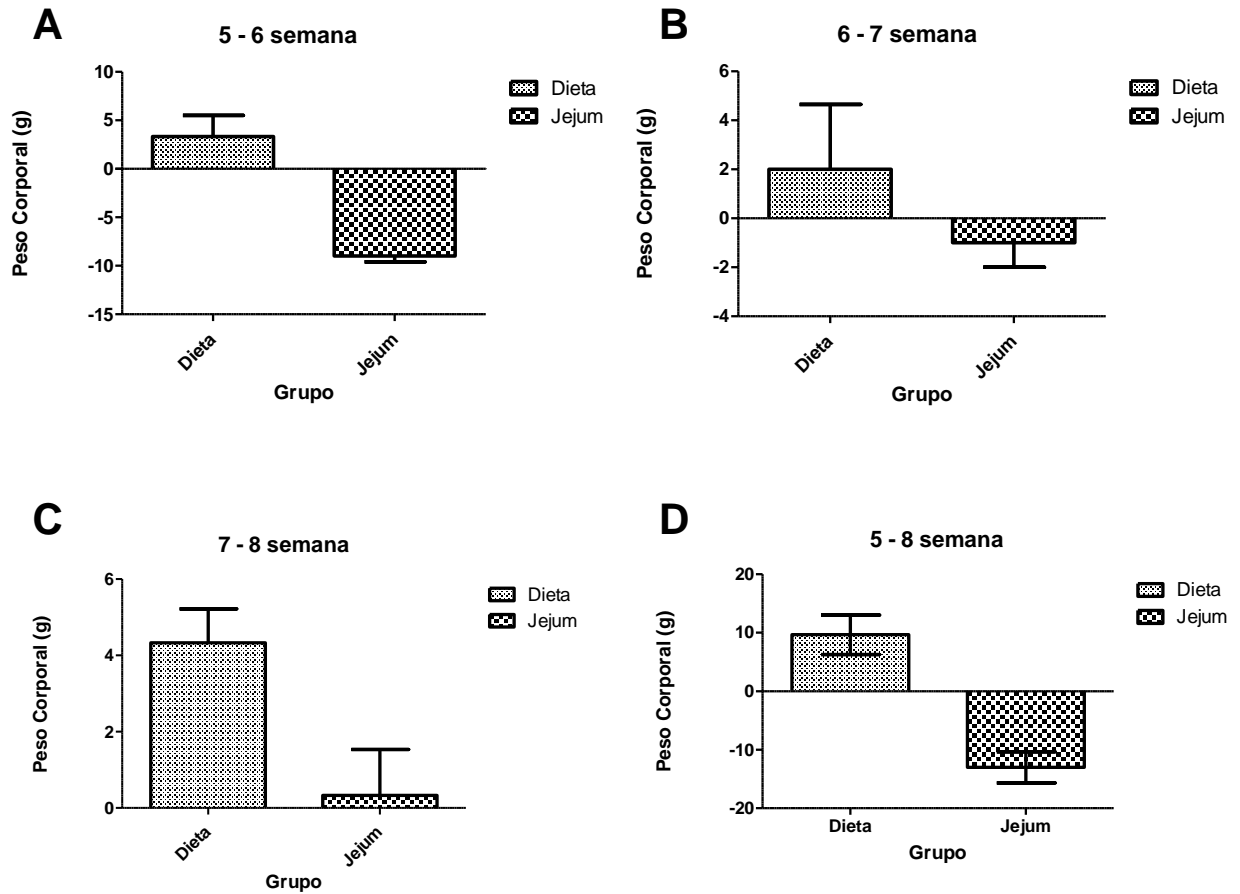


Figura 4. Diferença de peso corporal (g) de semana a semana dos animais do grupo Jejum desde do início da intervenção (quinta semana) até o final (oitava semana).

4A. Primeira semana desde do início do jejum (quinta do experimento) entre os grupos dieta e jejum ($P = 0,005$). Durante a segunda ($P = 0,140$) (**4B**) e a terceira ($P = 0,055$) (**3C**) semana de jejum. **4D.** Peso dos animais desde da primeira semana até a última ($P = 0,006$). Realizado Teste T Não Pareado entre os grupos considerando valor de $P < 0.05$ estatisticamente significativo.

A glicemia de jejum e a resposta ao teste de tolerância a glicose (Figura 5) no início do estudo não apresentou diferença entre os grupos ($P = 0,885$).

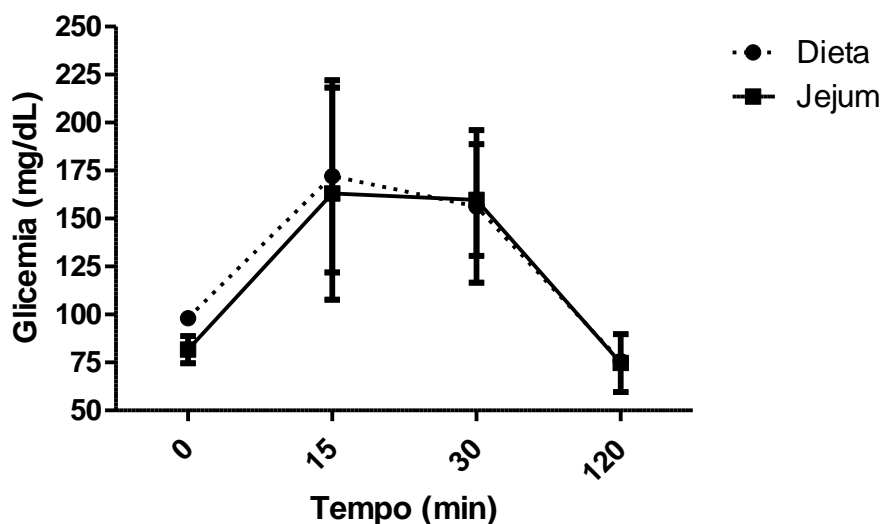


Figura 5. Glicemia de Jejum dos grupos D e J na semana zero. Realizado Teste T Não Pareado ($p=0,6857$) e Área Sob a Curva ($P=0,885$) entre os grupos considerando valor de $P < 0,05$ estatisticamente significativo.

No final da quarta semana de consumo de dieta hiperlipídica, os animais de ambos os grupos apresentaram resposta similar no teste de tolerância a glicose (Área Sob a Curva $P = 0,789$) (Figura 6).

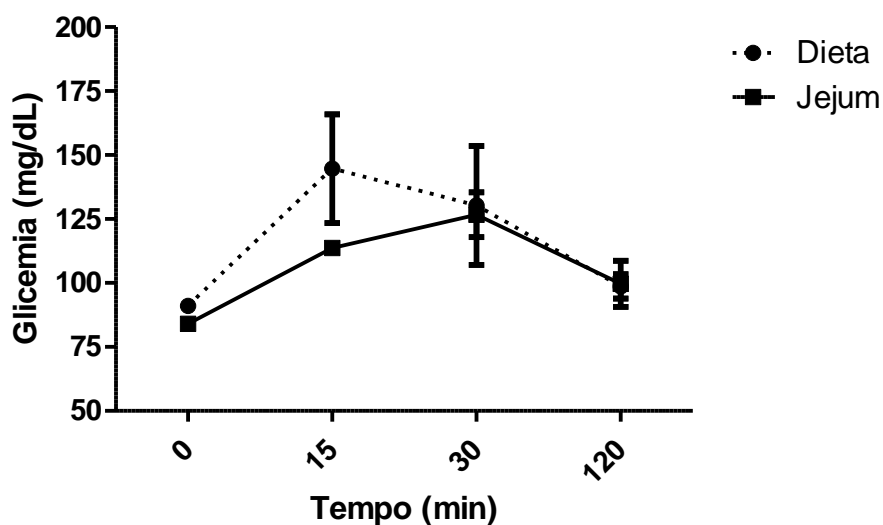


Figura 6. Curva glicêmica do Teste de Tolerância a Glicose dos os grupos dieta e jejum no fim da quarta semana de tratamento com ração hiperlipídica. Área Sob a Curva ($p=0,789$) entre os grupos considerando valor de $P < 0,05$ estatisticamente significativo.

Após 3 semanas de intervenção de jejum foi realizado o último teste de tolerância a glicose, que mostrou não haver diferença entre os grupos ($P = 0,885$) (Figura 7).

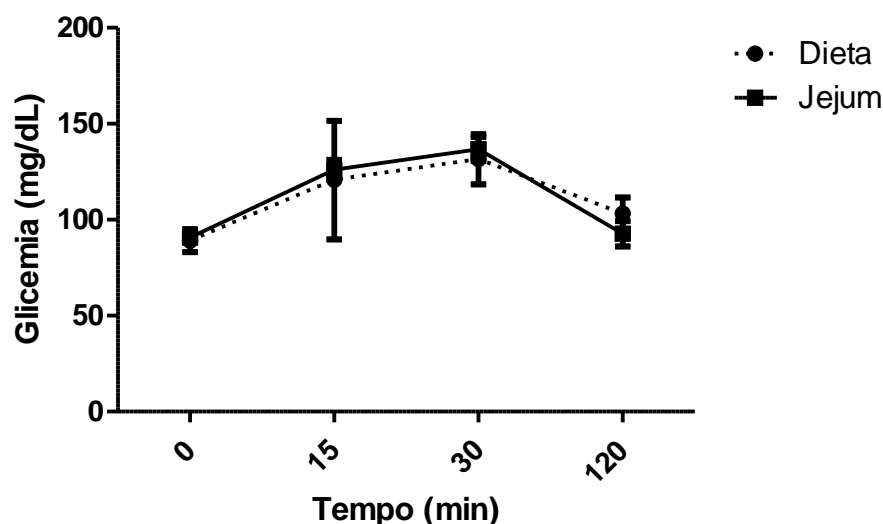


Figura 7. Curva glicêmica do Teste de Tolerância a Glicose dos grupos dieta e jejum no final da 3 semana de intervenção. Realizado Teste T Não Pareado ($P = 0,885$) e Área Sob a Curva ($P = 0,796$) entre os grupos considerando valor de $P < 0,05$ estatisticamente significativo.

DISCUSSÃO

O padrão de consumo ocidental é caracterizado por uma ingestão exacerbada de alimentos, principalmente aqueles contendo grandes quantidades de carboidratos refinados e gorduras saturadas. Concomitantemente ao sedentarismo, esses fatores tendem a levar ao sobrepeso e a obesidade, para além desses, também podem levar a diabetes mellitus tipo dois (DM2)(BRASIL, 2011).

É evidenciando que em roedores, a dieta hiperlipídica é capaz de induzir a obesidade e DM2, sendo que são utilizadas com frequência no campo da pesquisa nutricional (KIM et al., 2000; HANCOCK et al., 2008; TERADA et al., 2012). Sabe-se que animais alimentados durante 10 semanas com dieta hiperlipídica tendem a se tornar obesos. (WHITE et al., 2013). Entretanto, tais efeitos podem já ser observados com oito semanas (GOTTHARDT et al., 2016; SINGH et al., 2015).

Além da indução da obesidade, dietas ricas em gorduras interrompem o ciclo circadiano normal e levam a alterações nas vias metabólicas que remodelam o relógio metabólico do fígado, mas tais efeitos podem ser reversíveis através de mudanças no tipo de consumo (ECKEL-MAHAN et al., 2013).

A diminuição do peso corporal em indivíduos que se encontram em sobrepeso e obesidade traz inúmeros benefícios. Uma das mais conhecidas maneiras de restrição calórica é o Jejum Intermitente. Esta é uma prática milenar correlacionada principalmente com práticas religiosas que desperta atualmente grande interesse científico, evidenciado por publicações recentes e de interesse popular. Dentro dos mais variados tipos de regimes de jejum, encontramos o Jejum de Dias Alternados, que envolve dias de jejum alternados (sem alimentos ou bebidas com calorias) com dias de alimentação (alimentos e bebidas consumidos *ad libitum*) (PATTERSON et al., 2015). Diversos estudos tanto em animais como em humanos vem elucidando os benefícios da adesão desse modelo de Jejum, indicando que essa estratégia alimentar pode retardar o processo de envelhecimento melhorar a tolerância glicose, sensibilidade insulínica e aumentar a perda e controle de peso (TAJES et al., 2010; ANTONI, 2017).

Heilbronn et al (2015) ao investigar o efeitos do jejum dia dias alternados no metabolismo energético, expressão genética no músculo esquelético e resposta ao estresse em indivíduos não obesos concluíram que o jejum de dias alternados pode melhorar a expressão genética relacionada a SIRT1, uma enzima da família das sirtuínas relaciona com o a regulação do envelhecimento celular, podendo ser, como relatado pelos autores, um método alternativo de restrição calórica para o aumento do tempo de vida.

Ademais, protocolos de jejum de dias alternados precoces parecem prevenir o comprometimento da função cerebral, melhorando a coordenação motora e na resposta de aprendizado. Singh et al (2015) em um estudo de 12 semanas de jejum utilizando ratos *wistar* obesos induzidos e alimentos com ração hiperlipídica, observou declínio do dano oxidativo proteico e recuperação na expressão de reguladores de energia. Concluindo que, o jejum pode retardar ou prevenir o comprometimento das funções cerebrais associado à idade e promover o envelhecimento saudável.

Klempel et al (2013) ao estudar o jejum intermitente na perda de peso e a cardioproteção, comparou a dieta hiperlipídica e com hipolipídica na população obesa, relatando que o jejum parece causar uma perda de peso similar, independentemente do tipo de dieta. Os pesquisadores destacaram que a liberdade de consumir alimentos á vontade (*ad libitum*) em meio aos dias de jejum pode diminuir a sensação de privação associada à restrição energética. Desse modo, resulta em um aumento da complacência alimentar fazendo com que haja maior perda de peso, diminuindo os fatores de risco para o desenvolvido de doença coronariana, por exemplo. Uma explicação talvez se aplique ao comportamento relacionado ao consumo de animais, já que em

nosso estudo, não observamos aumento do consumo de ração do grupo J devido a prática de jejum. Em humanos, mas não em animais, tanto em protocolos agudos quanto crônicos, o jejum parece modificar a hiperfagia compensatória, sendo este o motivo por não observarmos diferença no consumo entre os grupos em nosso estudo (ANTONI et al., 2017).

Anson et al (2003) em um estudo com camundongos, comparou o jejum intermitente de dias alternados com a restrição calórica diária, observando que os animais tratados com jejum não apresentaram consumo de ração diminuído, do mesmo modo que peso corporal foi mantido, assim como observado em nosso estudo. Além do mais, o jejum intermitente reduziu os níveis séricos de glicose e insulina, aumentando a resistência dos neurônios no cérebro ao estresse excitotóxico. Os pesquisadores concluíram que o jejum, portanto, tem efeitos benéficos na regulação da glicose e na resistência neuronal a lesões, independente da ingestão calórica.

Gotthard e Bello (2016) evidenciou em um estudo com ratos alimentos com ração hiper e hipolipídica que o jejum de 4 semanas reduziu o peso corporal, a massa gorda e consumo calórico comparado com os animais que consumiram apenas ração hipolipídica sem jejuar. O estudo também mostrou que o tipo de dieta no período de jejum pode alterar a quantidade massa magra ou gorda, sendo que o grupo alimentado com ração hipolipídica em comparação com os outros grupos nesse estudo, teve uma porcentagem de massa magra maior.

O jejum de dias alternados é capaz de reduzir de modo significativo o peso mesmo em um curto período de utilização (HU et al., 2017). Em humanos, o modelo pode ser considerado uma ótima estratégia para perda de peso (ANTONI et al., 2017), assim como, para manutenção do mesmo em até um ano. A maioria dos estudos indica que protocolos de curto período de tempo (de 8 a 24 semanas) resultam em perda de peso em indivíduos sobrepeso e obesidade (redução de cerca de 3-8%) (HARVIE et al., 2013; WEGMAN et al., 2015). Harris et al (2017) em uma meta-análise sobre o jejum de dias alternados em humanos, ilustrou que os períodos curtos dessa estratégia são aceitáveis e eficazes para perda de peso a curto prazo, sendo uma abordagem tão efetiva quanto a restrição diária para o controle de peso em adultos, melhorando clinicamente o quadro de saúde. Esses dados corroboram com nosso estudo e com o estudo de Gotthardt e Bello (2016), que apontou efeitos do jejum de dias alternados na redução de peso em camundongos obesos já na quarta semana de tratamento.

Mesmo o jejum não modificando os valores de glicemia de jejum ou no TTG, a maioria dos estudos desse modelo evidencia melhora no metabolismo glicêmico e lipídico, podendo reduzir os níveis de glicemia de jejum, seja em 4 semanas ou em 1 ano, independente da dieta ser pobre ou rica em gorduras (JIANG et al., 2010; BOUTANT et al., 2016). Inclusive alguns

estudos apontam que o jejum intermitente é capaz de evitar a indução de resistência insulínica pela dieta hiperlipídica (ANTONI et al., 2017).

Todavia, o jejum de dias alternados em apenas 6 semanas, foi incapaz de reverter a resistência insulínica devida ao acúmulo de gordura nos músculos esqueléticos em ratos *Wistar* alimentados com ração hiperlipídica e padrão, apesar de uma diminuição substancial na massa gorda intra-abdominal (HIGASHIDA et al., 2013). Em nosso estudo, a falta de efeitos em relação a resposta glicêmica pode ser devido ao pouco tempo de exposição a dieta ou ao jejum, sendo necessário mais estudos com um maior número de animais e tempo para analisar este quesito. Estudos como este, são essenciais para o conhecimento de como o Jejum de Dias alternados funciona de modo agudo, podendo abrir espaços para mais estudos dos diferentes modelos de jejum intermitente como estratégias rápidas para perda de peso e melhora da tolerância a glicose.

CONCLUSÃO

O jejum intermitente em dias alternados levou a diminuição do peso corporal de animais tratados com dieta hiperlipídica, porém não alterou a resposta ao teste de tolerância a glicose. A continuidade deste estudo com um número maior de animais e por período mais prolongado de intervenção com jejum poderá fornecer novos dados sobre a eficácia do jejum intermitente sobre o controle de peso e controle glicêmico.

Financiamento:

PIBIC-UNIJUÍ e Grupo de Pesquisa em Fisiologia – GPeF.

Contribuição dos autores e equipe:

Bruna Letícia Endl Bilibio no desenvolvimento, coordenação e execução da pesquisa; Letícia Compagnon e Lucas Machado Sulzbacher no auxílio da manutenção e controle semanal do consumo e peso dos animais; Maicon Machado Sulzbacher, Paula Taís Friske, Lílian Corrêa Costa Beber no auxílio e realização dos teste de glicemia de e testes de tolerância à glicose; Thiago Gomes Heck na orientação e nas análises estatísticas da pesquisa.

Agradecimentos:

Ao Grupo de Pesquisa em Fisiologia - GPeF e aos colegas de trabalho do Laboratório de Ensaio Biológicos – LeBio, por todo o suporte e ajuda; João e Bruna pelo apoio moral e

técnico; Prof^ª Dra. Aline pelos ensinamentos referente ao tema; Prof^ª Dra. Pâmela e Prof^ª Dra. Mariana pelo incentivo a realização dessa pesquisa; ademais professoras do curso de Nutrição da UNIJUÍ por todo o conhecimento ao longo dos anos; Elaine Endl e Aauto Bilibio, pela oportunidade de estudar.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Standards of Medical Care in Diabetes**— 2018. The journal of clinical and applied reaserch and education. Diabetes Care. V. 41; 2018.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. **Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37)**. UK Prospective Diabetes Study Group. Diabetes care, v. 22, n. 7, p. 1125-1136, 1999.
- ANSON, R. Michael et al. **Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake**. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 100, n. 10, p. 6216-6220, 2003.
- ANTONI, Rona et al. **Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism**. Proceedings of the Nutrition Society, v. 76, n. 3, p. 361-368, 2017.
- AZEVEDO, Fernanda Reis de; IKEOKA, Dimas; CARAMELLI, Bruno. **Effects of intermittent fasting on metabolism in men**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 59, n. 2, p. 167-173, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano de ações estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- BOUTANT M, et al. **SIRT1 gain of function does not mimic or enhance the adaptations to intermittent fasting**. Cell Rep 14, 2068–207; 2016.
- CANADIAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes Canada 2018 **Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada**. Can J Diabetes.;42(Suppl 1):S1-S325, 2018.
- DE ALMEIDA ESCOBAR, Fernanda. **Relação entre Obesidade e Diabete Mellitus Tipo II em Adultos**. Cadernos UniFOA, v. 4, n. 11, p. 69-72, 2017.

DIABETES, SBd. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015–2016)**. AC Farmacêutica, São Paulo, 2016.

ECKEL-MAHAN, Kristin L. et al. **Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge**. *Cell*, v. 155, n. 7, p. 1464-1478, 2013.

FRANCISCHI RPP, et al. **Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento**. *Rev Nutr*.13:17-28, 2000.

GOTTHARDT, Juliet D.; BELLO, Nicholas T. **Meal pattern alterations associated with intermittent fasting for weight loss are normalized after high-fat diet re-feeding**. *Physiology & behavior*, v. 174, p. 49-56, 2017.

GOTTHARDT, Juliet D. et al. **Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in diet-induced obese male mice**. *Endocrinology*, v. 157, n. 2, p. 679-691, 2015.

HALAGAPPA, Veerendra., et al. **Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease**. *Neurobiology of disease*, v. 26, n. 1, p. 212-220, 2007.

HANCOCK, Chad R. et al. **High-fat diets cause insulin resistance despite an increase in muscle mitochondria**. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 105, n. 22, p. 7815-7820, 2008.

HARRIS, L. et al. **Short-term intermittent energy restriction interventions for weight management: a systematic review and meta-analysis**. *Obesity Reviews*, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2018.

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* 110, 1534–1547, 2013.

HEILBRONN, Leonie K. et al. **Glucose tolerance and skeletal muscle gene expression in response to alternate day fasting**. *Obesity research*, v. 13, n. 3, p. 574-581, 2005.

HIGASHIDA, Kazuhiko et al. **Effects of alternate-day fasting on high-fat diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle**. *Life sciences*, v. 93, n. 5-6, p. 208-213, 2013.

HU, Yuan et al. **Intermittent fasting pretreatment prevents cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion**. *The Journal of nutrition*, v. 147, n. 7, p. 1437-1445, 2017.

JIANG HY, KOIKE T, LI P,WANG ZH et al. **Combined effects of short-term calorie restriction and exercise on insulin action in normal rats.** Horm Metab Res 42, 950–954,2010.

KLEMPPEL, Monica C.; KROEGER, Cynthia M.; VARADY, Krista A. **Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet.** Metabolism, v. 62, n. 1, p. 137-143, 2013.

KIM, Jong-Yeon et al. **High-fat diet-induced muscle insulin resistance: relationship to visceral fat mass.** American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, v. 279, n. 6, p. R2057-R2065, 2000.

LERARIO DDG, et al. Grupo de estudos em Diabetes na comunidade Nipo-brasileira. **Excesso de peso e gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipobrasileiros.** Rev Saude Publica, 36(1):4-11, 2002.

MATTSON, Mark P.; LONGO, Valter D.; HARVIE, Michelle. **Impact of intermittent fasting on health and disease processes.** Ageing research reviews, v. 39, p. 46-58, 2017.

Manual de diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira [recurso eletrônico] / Agência Nacional de Saúde Suplementar. Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos. Gerência-Geral de Regulação Assistencial. Gerência de Monitoramento Assistencial. Coordenadoria de Informações Assistenciais. – Rio de Janeiro : ANS, 2017.

PATTERSON, Ruth E. et al. **Intermittent fasting and human metabolic health.** Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, v. 115, n. 8, p. 1203-1212, 2015.

PIERI, C. et al. **Food restriction in female Wistar rats: V. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in the liver.** Archives of gerontology and geriatrics, v. 14, n. 1, p. 93-99, 1992.

SINGH, Rumani et al. **Middle age onset short-term intermittent fasting dietary restriction prevents brain function impairments in male Wistar rats.** Biogerontology, v. 16, n. 6, p. 775-788, 2015.

TAJES, M. et al. **Neuroprotective role of intermittent fasting in senescence-accelerated mice P8 (SAMP8).** Experimental gerontology, v. 45, n. 9, p. 702-710, 2010.

TERADA, Shin et al. **Dietary intake of medium-and long-chain triacylglycerols ameliorates insulin resistance in rats fed a high-fat diet.** Nutrition, v. 28, n. 1, p. 92-97, 2012.

WEGMAN M, et al. **Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism.** Rejuvenation Res 18, 162–172, 2015.

WILSON, Robin A. et al. **Intermittent Fasting with or without Exercise Prevents Weight Gain and Improves Lipids in Diet-Induced Obese Mice.** Nutrients, v. 10, n. 3, p. 346, 2018.

WINZELL MS, AHREN B. **The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.** Diabetes 53(Suppl 3):S215–S219, 2004.

WHITE, Pollyanna AS et al. **Model of high-fat diet-induced obesity associated to insulin resistance and glucose intolerance.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 57, n. 5, p. 339-345, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on noncommunicable diseases 2010.** Geneva: WHO; 2011 [acesso em 10/12/2018]. Disponível em: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/