

4.05.02 Nutrição Dietética.

**AValiação DOS EFEITOS DO JEJUM INTERMITENTE COMO ESTRATÉGIA TERAPêUTICA NA MELHORA DO QUADRO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Welerson R. dos Reis<sup>1-2\*</sup>, Bruna L. Endl Bilibio<sup>1,3</sup>, Thiago Gomes Heck<sup>1,4</sup>

1. Grupo de Pesquisa em Fisiologia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ) - GPeF
2. Estudante do curso de Medicina da UNIJUÍ, bolsista PIBIC/CNPq
3. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS (UNICRUZ/UNIJUÍ).
4. Professor Doutor da UNIJUÍ – Departamento das Ciências da Vida, Orientador.

**Resumo**

Para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 associada à obesidade, recomenda-se o controle glicêmico juntamente a redução do peso corporal. Assim, métodos de emagrecimento, como o jejum intermitente (JI), vêm sendo investigados como ferramentas dietoterápicas alternativas. Este estudo ocorreu em 16 semanas, em duas etapas: a primeira etapa consistiu na indução de obesidade em ratas *Wistar* de 15 meses via consumo de dieta hiperlipídica (DHL) e a segunda etapa na intervenção com diferentes protocolos de JI. Mostramos que diferentes protocolos de JI não melhoram o metabolismo glicêmico, alterado pelo consumo de DHL, podendo indicar que intervenções alimentares popularmente realizadas com o intuito de perda de peso podem não apresentar resultados positivos quanto ao controle glicêmico.

**Autorização legal:** este trabalho foi realizado com autorização legal para execução expedido pelo CEUA-UNIJUÍ, protocolo nº 013/18.

**Palavras-chave:** Obesidade; Dietoterapia; Dieta Hiperlipídica.

**Apoio Financeiro:** PIBIC/CNPq

**Trabalho selecionado para a JNIC:** UNIJUÍ.

**Introdução**

A diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica caracterizada pelos altos níveis de glicemia. Dentre os seus tipos, a Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é a mais prevalente (SAMI *et al*, 2017), sendo a obesidade um dos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento por conta, ao menos em parte, por alterações mediadas por respostas imune-inflamatórias (GREGOR, 2011).

Intervenções no estilo de vida, como dietoterápicas, auxiliam no processo terapêutico do diabetes (ABESO, 2016) e dentre as intervenções, o Jejum Intermitente (JI) surge como uma alternativa aos modelos tradicionais (DE SOUZA MARINHO *et al*, 2019). Os modelos de JI mais conhecidos são o Jejum Intermitente de Dias Alternados (JDA) e a Alimentação com Restrição de Tempo (ART) que mesmo considerados promissores em relação ao processo de emagrecimento (MATTSON, LONGO, HARVIE, 2017), ainda há controvérsias a respeito dos seus efeitos no metabolismo glicêmico. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi verificar se esses diferentes protocolos de jejum intermitente são capazes de melhorar a resposta glicêmica em modelo animal de diabetes/obesidade.

**Metodologia**

Esse estudo foi realizado no decorrer de 16 semanas, em duas etapas: a primeira etapa (8 semanas) consistiu na indução da obesidade via consumo de dieta hiperlipídica (DHL) e a segunda etapa (8 semanas), na realização das intervenções dietoterápicas em animais ainda sob consumo de DHL. Esse trabalho foi aprovado pela comissão de ética no uso de animais da instituição (013/2018).

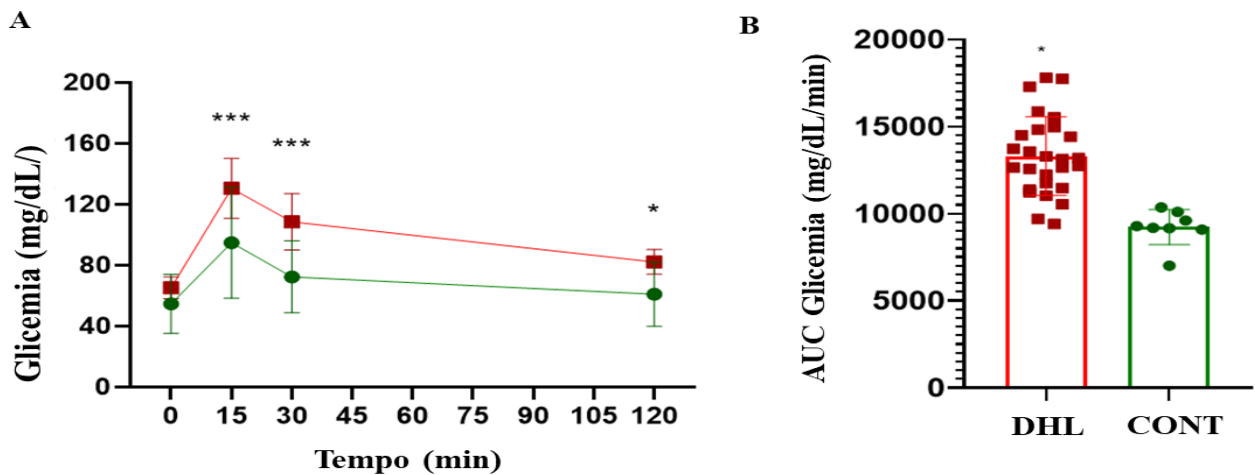
Foram utilizadas 35 ratas *Wistar*, fêmeas, com 15 meses de idade, provenientes do biotério da UNIJUÍ, com livre acesso à água. Inicialmente, os animais foram alocados em dois grupos: grupo com livre acesso a DHL (DHL, n=27) e grupo com livre acesso à ração padrão (CONT, n=8). Na segunda etapa (9ª semana), o grupo DHL foi subdivididos em 3 novos grupos: grupo livre acesso a dieta hiperlipídica (DHL, n=9), grupo dieta hiperlipídica + Jejum de Dias Alternados (DHL+JDA, n=9) e grupo dieta hiperlipídica + Alimentação com Restrição de Tempo (DHL+ART, n=9), até o fim do estudo (16ª semana). Enquanto o protocolo de JDA consistia na realização de jejuns de 24 horas, seguidos por livre acesso a ração de forma alternada, o protocolo de ART consistia na realização de períodos de jejuns diários de 14 horas (das 08 horas da manhã até as 10 horas da noite), restringindo o tempo de acesso à alimentação somente durante 10 horas. A ração hiperlipídica era produzida à base de banha de porco sendo 58,3% de gordura (WINZELL; AHREW, 2004).

O Teste de Tolerância à Glicose (GTT) foi realizado na 8ª e na 15ª semana, com os animais em jejum

de 12 horas, (CHUNG *et al.*, 2016). Para a obtenção da curva glicêmica, o valor da glicemia em jejum foi mensurado no tempo zero (glicemia de jejum) e nos tempos de 15, 30 e 120 minutos após a injeção de glicose. A solução de glicose foi preparada na hora do teste (80% m/v) e administrada na concentração 1g/kg, por via intraperitoneal. As medidas da glicemia foram feitas com sangue total em punção na parte distal da cauda dos animais, usando glicosímetro (On Call Plus - ACON®) e foi calculada a Área Sob a Curva (GOETTEMS-FIORIN *et al.*, 2016). Os dados do GTT foram analisados por testes de Kolmogorov-Smirnov e variância de duas vias (ANOVA-two-way) seguido pelo pós-teste de Bonferroni. A AUC foi analisada através dos testes de Mann Whitney e de variância de uma via (ANOVA) seguido de pós-teste de Tukey (Graphpad 8.0.1), considerando um nível de significância de 5% ( $P < 0,05$ ).

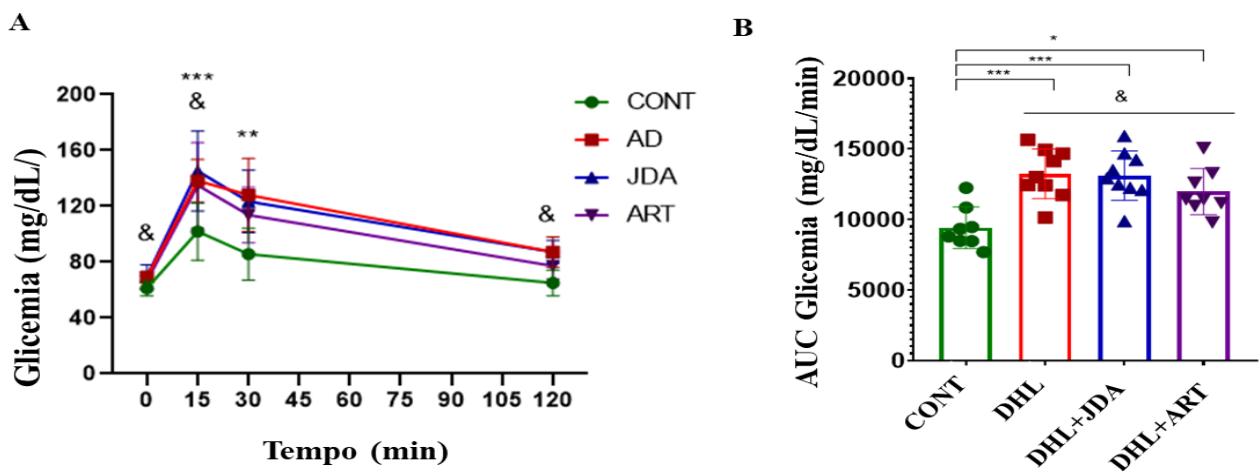
### Resultados e Discussão

No final da primeira etapa do estudo, o grupo DHL em comparação ao grupo CONT já apresentou piora do controle glicêmico ( $P < 0.001$ ) (Fig. 1), resposta característica do processo de indução da obesidade por meio da DHL, evidenciando que o modelo é capaz de induzir alterações metabólicas (GOETTEMS-FIORIN *et al.*, 2016).



**Figura 1.** Efeito do consumo de dieta hiperlipídica durante oito semanas no Teste de Tolerância à Glicose (GTT). **A.** Resposta glicêmica durante o GTT. **B.** Área Sob a Curva (AUC). CONT (n=8) e DHL (n=27). ANOVA de duas vias seguido de pós-teste de Bonferroni, considerando nível de significância menor que 5%. Sendo  $p=0,01$  (\*) e  $p<0,001$  (\*\*\*)). Realizado Mann Whitney, considerando nível de significância menor que 5%. Sendo  $p<0,0001$  (\*).

Na segunda etapa do estudo, os resultados do GTT e da AUC indicaram que tanto a realização de JDA como ART foram incapazes de melhorar a tolerância à glicose, assemelhando-se ao grupo DHL (Fig 2).



**Figura 2.** Efeito de diferentes modelos de Jejum Intermitente no Teste de tolerância à glicose. **A.** Resposta glicêmica durante o GTT. GTT ( $P=0,1127$ ). CONT (n=8), DHL (n=9), JDA (n=9) e ART (n=8) durante 8 semanas. Realizado ANOVA de duas vias seguido de pós-teste de Bonferroni, considerando nível de

significância menor que 5%. Sendo & = DHL vs JDA vs ART ( $P > 0,9999$ ), \*\*\* = CONT vs DHL ( $P < 0,001$ ) e \*\* = CONT vs DHL ( $P = 0,0002$ ). B. Efeito de diferentes modelos de Jejum Intermitente na Área Sob a Curva (AUC) nos grupos CONT (n=8), DHL (n=9), DHL+JDA (n=9) e DHL+ART (n=8) durante 8 semanas. Realizado ANOVA de uma via seguido de pós-teste de Tukey, considerando nível de significância menor que 5%. Sendo,  $p=0,0221$  (\*) e  $p<0,005$  (\*\*\*)

Em estudos semelhantes com nosso modelo, Park *et al.* (2017), descreveram que ratos machos obesos com 5 semanas desenvolveram resistência à insulina não sendo o ART capaz de reverter o quadro. Munhoz *et al.* (2020) em estudo com ratas fêmeas, verificaram que o JDA promoveu uma disfunção nas células- $\beta$  pancreáticas, aumentando as reservas de gordura e diminuindo a massa muscular. Todavia, o estudo de Hatori *et al.* (2012) o quadro de resistência à insulina foi melhorado pela realização de ART, efeito que pode estar atrelado a diminuição do peso corporal, aumento de glicorreguladores circulantes e diminuição da inflamação.

### Conclusões

Em nosso estudo, mostramos que os protocolos de JI não melhoram o metabolismo glicêmico, alterado pelo consumo de DHL. Os achados aqui apresentados sobre os diferentes protocolos de JI indicam que intervenções alimentares popularmente realizadas com o intuito de perda de peso podem não apresentar resultados no que diz respeito ao controle glicêmico.

### Referências bibliográficas

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA - ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016.

CHUNG, Heekyung *et al.* Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. **Metabolism**, v. 65, n. 12, p. 1743-1754, 2016.

DE SOUZA MARINHO, Thatiany *et al.* Beneficial effects of intermittent fasting on steatosis and inflammation of the liver in mice fed a high-fat or a high-fructose diet. **Nutrition**, v. 65, p. 103-112, 2019.

GOETTEMS-FIORIN, Pauline Brendler *et al.* Fine particulate matter potentiates type 2 diabetes development in high-fat diet-treated mice: stress response and extracellular to intracellular HSP70 ratio analysis. **Journal of physiology and biochemistry**, v. 72, n. 4, p. 643-656, 2016.

GREGOR, Margaret F.; HOTAMISLIGIL, Gökhan S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*, v. 29, p. 415-445, 2011.

HATORI, Megumi *et al.* Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. **Cell metabolism**, v. 15, n. 6, p. 848-860, 2012.

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

MUNHOZ, Ana Cláudia *et al.* Intermittent Fasting for Twelve Weeks Leads to Increases in Fat Mass and Hyperinsulinemia in Young Female Wistar Rats. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1029, 2020.

PARK, Sunmin *et al.* Intermittent fasting reduces body fat but exacerbates hepatic insulin resistance in young rats regardless of high protein and fat diets. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 40, p. 14-22, 2017.

SAMI, Waqas *et al.* Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. **International journal of health sciences**, v. 11, n. 2, p. 65, 2017.

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.