



Evento: XXX Seminário de Iniciação Científica

**JEJUM DE DIAS ALTERNADOS NÃO MELHORA MARCADORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM RATAS OBESAS DE MEIA IDADE ¹**

**ALTERNATE-DAY FASTING DOES NOT IMPROVE CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN
MIDDLE-AGED OBESE RATS ¹**

**Welerson Roberto dos Reis², Bruna Letícia Endl Bilibio³, Diovana Gelati de Batista⁴,
Juliana Furlanetto Pinheiro⁵, Thiago Gomes Heck⁵**

¹Projeto de pesquisa desenvolvido pelo Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUÍ (GPeF). Projeto com financiamento externo do CNPq.

²Estudante do curso de Medicina da UNIJUÍ, Bolsista de Iniciação Científica.

³Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (UNICRUZ/UNIJUÍ).

⁴Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional (UNIJUÍ).

⁵Professor Doutor, Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS, Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF) - thiago.heck@sou.unijui.edu.br

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição multifatorial associada ao aumento da adiposidade abdominal e visceral e que leva a alterações metabólicas as quais podem ser agravadas no período do climatério (KAPOOR, FAUBION, KLING, 2019; VEKIC et al., 2019). O quadro inflamatório crônico de baixo grau, característico dessa condição, está associado ao aumento da secreção de adipocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo branco (GREGOR, HOTAMISLIGIL, 2011; VEKIC et al., 2019). Por sua vez, esse aumento pode promover alterações no perfil lipídico, como o aumento da concentração sérica de lipoproteínas de baixa intensidade (LDL-C), triglicérides (TG) e colesterol (CT), e, a soma desses fatores de risco pode facilitar o desenvolvimento de doenças e eventos cardiovasculares, sendo esses muito prevalentes na população feminina mais velha (BERTOLUCCI et al., 2020).

Por esses motivos, a redução do peso corporal combinado à adoção de um estilo de vida saudável é fortemente recomendada (BERTOLUCCI et al., 2020). Nesse sentido, ferramentas terapêuticas alternativas às tradicionais que visam melhorar os marcadores metabólicos importantes no manejo da obesidade, como o Jejum Intermitente (JI), são estudadas (WILSON et al., 2018; DE SOUZA MARINHO et al., 2019). O Jejum Intermitente de Dias Alternados (JDA) é protocolo mais popular e consiste na alternância entre o consumo livre e abstinência total de alimentos e bebidas calóricas durante 24 horas (PATTERSON et



al., 2015). Evidências apontam efeitos positivos do JDA na redução da adiposidade, melhora da resposta glicêmica e em marcadores inflamatórios (TINSLEY, LA BOUNTY, 2015). Porém, frente ao envelhecimento feminino, essas são escassas e demonstram controvérsias sobre os efeitos deste protocolo em marcadores de risco cardiovascular, como perfil lipídico. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi verificar se o JDA é capaz de diminuir a adiposidade e melhorar o perfil lipídico de ratas *Wistar* obesas de meia idade.

METODOLOGIA

Esse estudo foi realizado no decorrer de 16 semanas, dividido em duas etapas, ambas com duração de 8 semanas cada. Foram utilizadas ratas *Wistar* fêmeas, com 15 meses de idade, provenientes do biotério da UNIJUÍ, alojados em caixas forradas com maravalhas, sob iluminação artificial de ciclo claro-escuro de 12 horas, em temperatura ambiente a $22 \pm 2^\circ\text{C}$, com livre acesso à água.

Durante a primeira etapa deste estudo, os animais foram divididos em dois grupos: com livre acesso a dieta hiperlipídica (DHL) (HFD, n=16) ou dieta padrão para animais de laboratório (CONT, n=7). Essa etapa foi realizada com intuito de promover condições de ganho de peso no grupo AD. No início da segunda etapa, os animais alimentados com DHL foram subdivididos em 2 novos grupos, Dieta Hiperlipídica *ad libitum* (HFD) (n=8) e o grupo Dieta Hiperlipídica + Jejum de Dias Alternados (HFD+JDA, n=8), que realizou o protocolo de JDA, o qual consistia em jejuns de 24 horas, seguido por livre acesso a DHL por 24 horas, de forma alternada, da 9^o até a 16^o semana, com exceção dos finais de semana. Já o grupo CONT seguiu com o consumo livre de dieta padrão até a 16^a semana.

A DHL era produzida 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), com os ingredientes calculados para estarem presentes na mesma quantidade que a ração padrão (13,7% de albumina, 7,4% de aminoácido (AMINOMIX x) 1,1% de farinha de osso seco e ostra).

Após o término da 16^a semana foi realizada a eutanásia dos animais via guilhotina para roedores. Posteriormente, foi realizada a coleta do tecido adiposo branco (AB) para a avaliação da adiposidade através do peso relativo do tecido adiposo branco total (TAT),

determinado pela porcentagem do peso específico do tecido em relação ao peso total do animal (% peso relativo).

Para as dosagens de TG, colesterol total CT e lipoproteína de alta densidade (HDL) foram realizadas por métodos colorimétricos diretamente, via *kits* Bioclin – Quibasa (100 µL de soro para cada 250 µL de reagente) por meio de automação BS200 – Mindray (São Paulo, SP, Brasil). A LDL-C foi estimada pela fórmula de Friedewald ($LDL-C = CT - HDL - C - TG / 5$). Os resultados foram expressos em mg/dL.

Os dados foram analisados quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, as comparações entre os grupos foram avaliadas por ANOVA uma via seguida de pós-teste de Tukey considerando nível de significância de 5% ($p < 0,05$) (Graphpad 8.0.1). Os resultados são expressos como média \pm desvio padrão (DP). Esse trabalho foi aprovado pela comissão de ética no uso de animais da instituição (013/2018).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final do estudo, o consumo de HFD pelos grupos HFD e HFD+JDA aumentou a adiposidade total em comparação com o grupo CONT ($P \leq 0,006$). Contudo, a realização de JDA não reduziu a adiposidade quando comparado ao grupo HFD (HFD+JDA vs. HFD, $P = 0,9884$) pelo (Fig. 1).

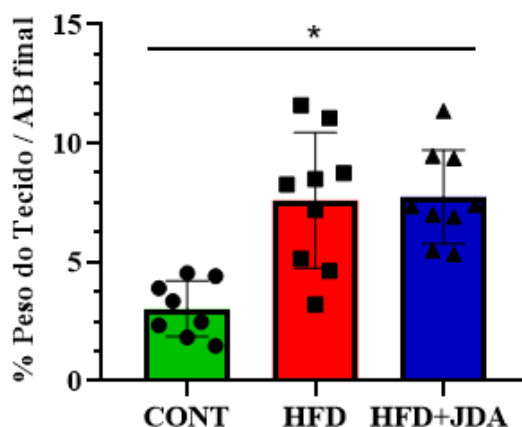


Figura 1. Efeitos do consumo de HFD e JDA (média \pm DP). Porcentagem de tecido adiposo branco total (TAT). (*) Controle vs. todos os grupos ($P \leq 0,006$, $F_{2,23} = 12,94$) $n = 8-9$ por grupo.

Além disso, as concentrações séricas de colesterol, lipoproteínas de baixa e alta densidade e de triglicerídeos ao final do estudo não foram alteradas pelo consumo de HFD

(Fig. A-D) (CONT vs. HFD $P > 0,001$) e nem pela intervenção com JDA. Contudo, o grupo HFD+JDA apresentou menores concentrações séricas de triglicerídeos, comparado ao grupo Controle ($P = 0,0122$) (Fig. 2D).

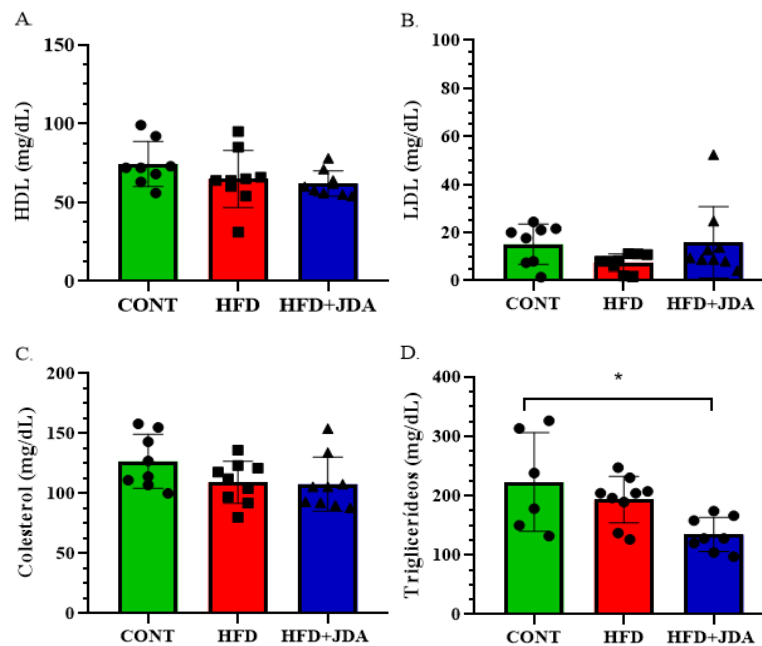


Figura 2. Efeitos do JDA no perfil lipídico (mg/dL) (média \pm DP). **A.** Colesterol (mg/dL). **B.** Triglicerídeos (mg/dL). **C.** Lipoproteína de baixa densidade (mg/dL). **D.** Lipoproteína de alta densidade (mg/dL) (*) CONT vs JDA ($P < 0,022$ $F_{2,20} = 5,554$) $n = 6-9$ por grupo.

No presente estudo, avaliamos os efeitos JDA na adiposidade e os parâmetros do perfil lipídico em ratas obesas de meia-idade induzidas pelo consumo de HFD. Nossos resultados apontam que o JDA foi ineficaz em reduzir a adiposidade e melhorar os níveis de lipídios séricos dos animais, exceto pela redução nos níveis de triglicerídeos. As alterações negativas provocadas pelo consumo crônico de DHL já foram documentadas (EFFTING et al., 2022), e esses podem ser agravados no processo de envelhecimento feminino (LEE et al., 2015). Portanto, neste sentido, a intervenção proposta (JDA), embora não apresente resultados satisfatórios no principal desfecho deste estudo, abre perspectivas para investigação sobre essa intervenções em desfechos metabólicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O protocolo de JDA não foi capaz de reverter o aumento da adiposidade causado pelo consumo de HFD, e nem melhorar o perfil lipídico de modo global, apesar da aparente



redução de triglicerídeos, fatores que podem aumentar a chance de desenvolvimento de DCV. Intervenções alimentares popularmente realizadas com o intuito de perda de peso podem não apresentar vantagens, sendo mais investigações necessárias para sustentar a prática do jejum intermitente, principalmente em mulheres obesas mais velhas.

Palavras-chave: Obesidade. Jejum Intermitente de Dias Alternados. Perfil Lipídico.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica (PIBIC/CNPq, PIBIC/UNIJUÍ, PROBIC/FAPERGS, PIBIT/CNPq, PIBIT/UNIJUÍ, PROBIT/FAPERGS), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pela concessão de bolsas e ao Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUÍ (GPeF).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERTOLUCI, M. C., SALLES, J., SILVA-NUNES, et al.. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. **Diabetology & metabolic syndrome**, 12, 45, 2020.
- 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.
- EFFTING, Pauline S. et al. Resistance Exercise Training Improves Metabolic and Inflammatory Control in Adipose and Muscle Tissues in Mice Fed a High-Fat Diet. **Nutrients**, v. 14, n. 11, p. 2179, 2022.
- KAPOOR, Ekta; FAUBION, Stephanie S.; KLING, Juliana M. Obesity update in women. **Journal of Women's Health**, v. 28, n. 12, p. 1601-1605, 2019.
- LEE, Sang-Rok et al. Effects of chronic high-fat feeding on skeletal muscle mass and function in middle-aged mice. **Aging clinical and experimental research**, v. 27, n. 4, p. 403-411, 2015.
- 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, 2015.
- TINSLEY, Grant M.; LA BOUNTY, Paul M. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. **Nutrition reviews**, v. 73, n. 10, p. 661-674, 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.
- VEKIC, Jelena et al. Obesity and dyslipidemia. **Metabolism**, v. 92, p. 71-81, 2019.