

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO JEJUM INTERMITENTE NO PESO CORPORAL E NO PERFIL BIOQUÍMICO EM RATOS WISTAR DIABÉTICOS

EVALUATION OF THE EFFECTS OF INTERMITTENT FASTING ON BODY WEIGHT AND BIOCHEMICAL PROFILE IN DIABETIC WISTAR RATS

Natalia Pereira Coelho¹, Fabiana Marques da Silveira², Marcel Vasconcellos³,
Valeria Cristina Marques⁴

Área Temática: Ciências Biológicas Básicas e suas interfaces com a Saúde.

RESUMO

O Diabetes *Mellitus* (DM) é um importante fator de morbimortalidade e grande parte dos portadores desta doença apresenta sobrepeso ou obesidade. O Jejum Intermitente (JI) é uma estratégia promissora para o tratamento do excesso de peso corporal. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi verificar o efeito do Jejum Intermitente no peso corporal e perfil bioquímico de ratos diabéticos. Foram utilizados 12 ratos da linhagem Wistar diabéticos através de indução medicamentosa, distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: Grupo Controle (GC n= 6) e Grupo Jejum (GJE n = 6). O GJE foi submetido a períodos alternados de jejum durante 4 semanas. Ambos os grupos receberam a mesma porção diária de ração e água. Semanalmente foram realizadas a dosagem da glicemia de jejum e a pesagem dos animais. Ao final do experimento não houve diferença estatística entre a perda de peso do GJE e o GC. Com relação à glicemia plasmática ao final do experimento, observou-se que o GC obteve média de 559,5 mg/dl ($\pm 46,7$) enquanto o GJE obteve média de 374,67 mg/dl ($\pm 134,0$) p-valor= 0,01. A pesquisa revela o efeito do JI na glicemia de ratos diabéticos, observando-se que o JI pode ser uma ferramenta interessante para controle glicêmico.

Palavras-chave: Jejum intermitente; Diabetes *Mellitus*; *Rattus norvegicus*.

ABSTRACT

Diabetes *Mellitus* (DM) is an important factor of morbidity and mortality and most patients with this disease are overweight or obese. Intermittent Fasting (IF) is a promising strategy for the treatment of excess body weight. Thus, the aim of this study was to verify the effect of Intermittent Fasting on the body weight and biochemical profile of diabetic rats. A total of 12 diabetic Wistar rats were randomly distributed into 2 groups: Control Group (CG n = 6) and Fasting Group (FG n = 6). The FG was submitted to alternating periods of fasting for 4 weeks. Both groups received the same daily portion of feed and water. Fasting blood glucose levels were measured weekly and the animals were weighed. There was no statistical difference between the weight loss of the FG and the CG. Regarding plasma glucose at the end of the experiment, it was observed that the CG obtained a mean of 559.5 mg/dl (± 46.7) while the FG obtained a mean of 374.67 mg/dl (± 134.0); p-value= 0.01. The research reveals the effect of IF on the glycemia of diabetic rats, observing that IF can be an interesting tool for glycemic control.

Keywords: Fasting intermittently; diabetes mellitus; *Rattus norvegicus*.

1 Docente dos cursos de Medicina e Nutrição do Unifeso, nathaliacoelho@unifeso.edu.br.

2 Discente da do curso de Nutrição do Unifeso, fb marques@yahoo.com.

3 Docente do curso de Medicina do Unifeso, marcelvasconcellos@unifeso.edu.br.

4 Técnica da instalação de Ciência Animal do Unifeso.

1. INTRODUÇÃO

A maioria dos portadores de Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DMT2) apresenta sobrepeso ou obesidade. A perda de 5 a 10 % do peso corporal pode contribuir com a melhora da sensibilidade à insulina, auxiliando no controle glicêmico, prevenção e/ou tratamento de comorbidades associadas ao DMT2 (Escobar, 2017).

O Jejum Intermitente é uma estratégia que vem sendo estudada para o controle e perda de peso de indivíduos. Estudos demonstram resultados otimistas quanto à melhora do quadro de saúde geral, quando o jejum intermitente é **utilizado** como estratégia terapêutica (Azevedo, Ikeoka & Caramelli, 2013; Patterson *et al.*, 2015; Mattson & Longo, 2017; Wilson *et al.*, 2018). Entretanto, ainda são necessárias investigações para determinar os impactos do Jejum Intermitente no organismo (Patterson *et al.*, 2015; Azevedo, Ikeoka & Caramelli, 2013).

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos do jejum intermitente no perfil bioquímico e peso corporal de ratos Wistar diabéticos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma patologia crônica, cuja etiologia está associada ao aumento de glicose no sangue por incapacidade total ou parcial de produção de insulina ou incapacidade funcional desse hormônio (Pititto, Bahia & Melo, 2019).

De acordo com Albosta & Bakke (2021), o desenvolvimento do DM está diretamente ligado a uma variedade de desordens metabólicas tais como a resistência à insulina, dislipidemia, obesidade abdominal e hiperglicemia. E, segundo Flor e Campos (2017), estima-se que até 2030 o DM pode se tornar uma das mais importantes causas de morte. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o DM2 é o tipo mais comum e está frequentemente associado à obesidade e ao envelhecimento (Rodacki, Teles & Gabbay, 2022).

O Diabetes *Mellitus* (DM) é um importante fator de morbidade e mortalidade (Flor & Campos, 2017). Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), 8,3% da população mundial (cerca de 387 milhões) vivem com DM e esse número pode chegar a 642 milhões em 2040, onde estima-se que 1 em cada 10 adultos terá diabetes.

O Diabetes *Mellitus* tipo 1 é caracterizado pela ausência da produção de insulina. É uma doença autoimune, poligênica decorrente da destruição das células β - pancreáticas e responde por 5 a 10% do total de casos.

No entanto, a resistência insulínica está associada a percentagem de gordura corporal, principalmente a gordura abdominal. Trata-se de uma fisiopatologia que antecede a DM tipo 2, a qual é caracterizado por deficiência na produção e/ou ação da insulina gerando um aumento da glicemia plasmática. Esse tipo responde por cerca de 90% do total de casos da doença, sendo mais frequente em adultos (Pititto, Bahia & Melo, 2019).

O desenvolvimento de DMT2 está diretamente ligado a uma variedade de desordens metabólicas como a hipertensão arterial, resistência à insulina dislipidemia, obesidade abdominal, diminuição dos níveis de HDL e hiperglicemia (Albert *et al.*, 2009).

Alguns autores evidenciam cada vez mais que o aumento da frequência alimentar não é determinante para o sucesso da dieta, mesmo quando se trata de portadores de DM2, como há muito se acreditava (Hutchison & Heilbronn, 2015; Santos, 2017).

A literatura mostra resultados otimistas quanto à melhora do quadro de saúde geral, quando utilizado o jejum intermitente como estratégia terapêutica (Azevedo, Ikeoka & Caramelli, 2013; Patterson *et al.*, 2015; Mattson & Longo, 2017; Wilson *et al.*, 2018).

A prática do jejum vem sendo discutida por diversos autores como uma estratégia terapêutica para a diminuição da glicemia e insulinemia (Patterson *et al.*, 2015; Mattson, 2014; Martin, Mattson & Maudsley, 2006; Marosi & Mattson, 2014).

Segundo Carneiro (2019), o jejum intermitente está relacionado a melhora do quadro de saúde uma vez que pode reduzir a inflamação e danos oxidativos, melhorar os fatores de risco cardiovascular, o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina.

O jejum, é o estado fisiológico onde não há oferta de substratos energéticos provenientes da alimentação, levando à utilização de depósitos corporais de gordura e glicogênio (Azevedo; Ikeoka & Caramelli, 2013).

Segundo Reis e colaboradores (2019), o jejum faz parte dos hábitos alimentares dos seres humanos desde a época em que eram caçadores, onde passavam por períodos intercalados de jejum seguidos de momentos de fartura. Dessa forma, acumulavam gordura corporal para utilizá-la como reserva energética nos períodos de caça (enquanto estavam em jejum). Essa teoria é chamada de “hipótese do gene poupador”, aduzida por James Neel em 1921, e considerada, historicamente, vantajosa para o aumento populacional.

O jejum intermitente é uma prática nutricional na qual o indivíduo passa um período de abstinência voluntária de comida e bebida. Essa prática, tem por finalidade melhorar o desempenho metabólico e a resistência celular ao estresse, devido a restrição calórica (Patterson *et al.*, 2015; Hsu, 2022).

O jejum intermitente compreende um número específico de protocolos que podem ser dias alternados de jejum, dia inteiro de jejum e tempo restrito de jejum/alimentação. Ou seja, nessa estratégia os indivíduos passam por período específico de jejum que pode durar de 6 a 24 horas, tendo o restante das horas diárias para fazer suas refeições (Reis *et al.*, 2020; Tinsley & Bounty, 2015; Patterson *et al.*, 2015).

No entanto, essa estratégia alimentar sugere investigações adicionais para determinar qual tipo de jejum e por quanto tempo sua frequência pode realmente exercer um efeito positivo no metabolismo e desfechos na saúde (Patterson *et al.*, 2015; Azevedo, Ikeoka & Caramelli, 2013).

Quanto aos ciclos de jejum em ratos, alguns autores já comprovam a proteção contra diabetes, câncer, doenças cardíacas e neurodegeneração (Tinsley & Bounty, 2015; Reis *et al.*, 2019; Longo & Mattson, 2014).

Esses ciclos de jejum em ratos, quando prolongado, mesmo com dieta normal, é uma estratégia altamente eficaz para proteger células e órgãos de condições tóxicas (Azevedo, Ikeoka & Caramelli, 2013). Contudo, observa-se na literatura que o jejum intermitente (acima de 12h) conduz ao aumento da quebra de proteínas e maior estresse oxidativo (Reis *et al.*, 2020).

Em humanos, o jejum prolongado pode ser difícil para a grande maioria da população, podendo causar diversos efeitos adversos, como a insuficiência nutricional ou até mesmo instigar a compulsão alimentar (Reis *et al.*, 2020; Brandhorst *et al.*, 2015).

Conforme literatura nos mostra, as modificações sofridas pelo jejum intermitente fazem com que se influencie a longevidade e atenuem as anormalidades metabólicas, mas, também, seu uso indiscriminado pode acarretar disfunções.

Além disso, de acordo com Oliveira & Batista (2021), o jejum intermitente não é para qualquer todos. A restrição alimentar pode afetar ao consumo adequado de nutrientes bem como trazer prejuízos a saúde de portadores de DM1, mulheres grávidas, indivíduos com distúrbios alimentares.

3. METODOLOGIA

3.1 Caracterização da amostra e desenho do estudo experimental

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UNIFESO), sob o n.º 526/2021 e encontra-se de acordo com a Lei n.º 11.794, de 8 de outubro de 2008, bem como em conformidade com os princípios adotados internacionalmente, sobre a utilização, manutenção e proteção de animais de laboratório.

3.2 Amostra

Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados 12 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia mammalia – Berkenhout, 1769), linhagem Wistar, machos, com média de idade de três meses e peso de 300 ± 20 g, procedentes de criatório convencional de animais heterogênicos da Instalação de Ciência Animal do UNIFESO (Campus Quinta do Paraíso, Teresópolis- RJ).

Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, com iluminação em conformidade com o ciclo circadiano (12h claro/ 12h escuro), controle de temperatura (22 ± 2 °C), umidade ($50 \pm 5\%$), além de cuidados padronizados de higiene. Quanto à alimentação (Ração Nuvilab®), foi fornecida 25 g para cada animal/dia, e o consumo de água foi *ad libitum*. O microambiente dos animais possuía maravalha de pinus autoclavada e enriquecimento ambiental com tubo para refúgio.

O experimento dividiu-se em duas etapas: na primeira etapa, os animais tiveram suas caixas identificadas com crachá. Em seguida, foram induzidos ao diabetes por meio de uma única injeção intravenosa contendo 60 mg/kg de streptozotocina (STZ), aplicada na veia femoral. Como critério para diagnóstico de Diabetes Mellitus foi utilizada a glicemia plasmática ≥ 126 mg/dl.

3.3 Delineamento experimental

Na segunda etapa, com duração de quatro semanas, após a confirmação do diabetes, os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos:

- Grupo Controle (GC, n = 6);
- Grupo Jejum (GJE, n = 6).

Ambos os grupos receberam a porção diária de 25 g de ração Nuvilab CR-1®, a qual contém nutrientes de forma equilibrada para esses animais, sem aumento nem diminuição calórica. Além disso, todos tiveram livre acesso a água. O Grupo Jejum foi submetido a períodos alternados de jejum obedecendo ao seguinte protocolo semanal:

- Semana 1: Jejum de 16 horas, 3 vezes na semana;
- Semana 2: Jejum de 16 horas, 2 vezes na semana;
- Semana 3: Jejum de 16 horas, 3 vezes na semana;
- Semana 4: Jejum de 16 horas, 2 vezes na semana;

Semanalmente, ocorreu a dosagem da glicemia em jejum e pesagem de todos os animais.

3.4 Eutanásia e colheita de sangue

Ao final do experimento, ocorreu a última dosagem da glicemia em jejum e pesagem dos animais de ambos os grupos (controle e jejum).

Em seguida, os animais foram anestesiados para que fosse realizada a colheita de 0,5 ml de sangue pela veia jugular, e eutanasiados por sobredose anestésica com cloridrato de cetamina a 10% associado ao cloridrato de xilazina a 2%.

As amostras foram enviadas a Laboratório Clínico Veterinário (Victor Ferreira, Niterói- RJ), para a realização de testes bioquímicos (Colesterol Total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Colesterol VLDL e Lipídeos Totais).

3.5 Análise Estatística

Para a análise de dados foi utilizado o Software Microsoft Office Excel®, comparou-se os dados dos testes bioquímicos e da perda de peso corporal entre o Grupo Controle e o Grupo Jejum Intermitente através do teste *t-student*. As diferenças foram consideradas significativas quando p valor $< 0,05$. **4. JUSTIFICATIVA**

4. JUSTIFICATIVA

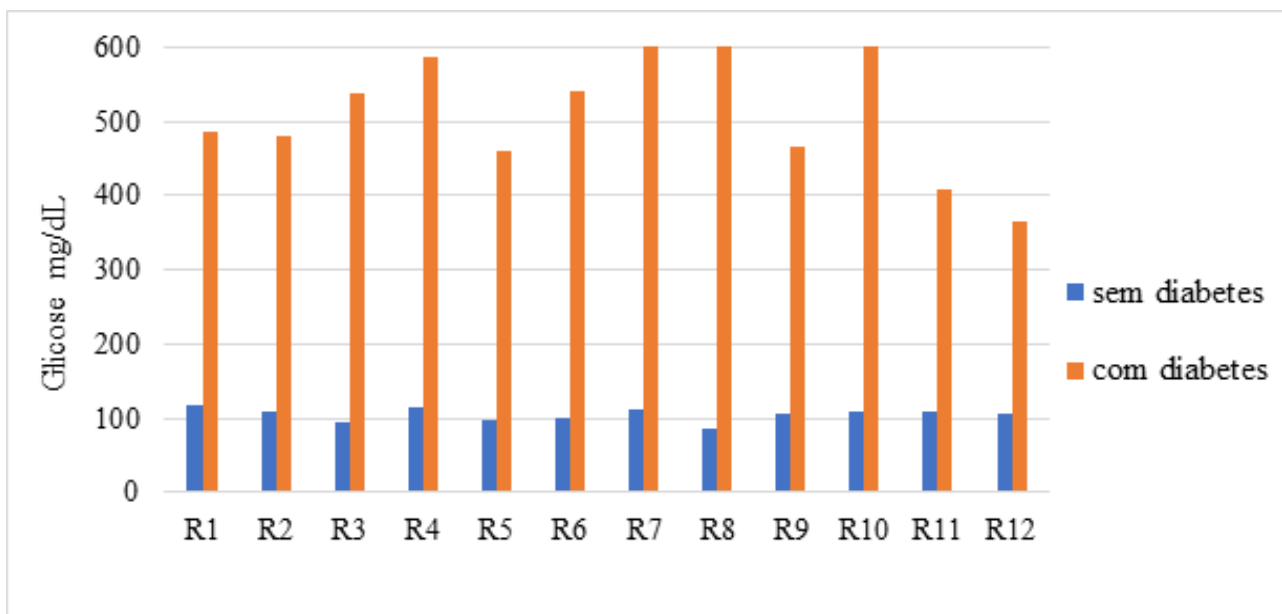
A maioria dos portadores de Diabetes *Melittus* tipo 2 (DMT2) apresentam sobrepeso ou obesidade, e desse modo, o controle do peso se faz crucial no quadro evolutivo da doença. Mesmo uma perda de cerca de 5 a 10 % de peso corporal pode contribuir com a melhora da sensibilidade à insulina, auxiliando no controle glicêmico, prevenção e/ou tratamento de comorbidades que acompanham a DMT2 (Escobar, 2017).

Estudos dos efeitos do metabolismo tanto em humanos quanto em animais têm mostrado resultados otimistas quanto à melhora do quadro de saúde geral, quando utilizado o jejum intermitente como estratégia terapêutica (Azevedo, Ikeoka & Caramelli, 2013; Patterson *et al*, 2015; Mattson, Long & Harvie, 2017; Wilson *et al.*, 2018). No entanto, essa estratégia alimentar sugere investigações adicionais para determinar qual tipo de jejum e por quanto tempo sua frequência pode realmente exercer um efeito positivo no metabolismo e desfechos na saúde.

5. RESULTADOS

Após uma semana da indução farmacológica por dosagem única de streptozotocina, todos os animais desenvolveram diabetes (Figura 1). Após a indução, a média glicêmica do Grupo Controle foi de 515,33 mg/dl e a média glicêmica do GJE de 506,33 mg/dl.

Figura 1. Glicemia dos animais após a indução com STZ



Fonte: Autores.

A Tabela 1 mostra a comparação de médias do peso corporal e de parâmetros bioquímicos, ao final do experimento, entre o Grupo Controle e o GJE. Não houve diferença estatística na perda de peso entre os grupos, entretanto, observou-se que durante o experimento, o GC apresentou redução de 3% do peso corporal, da confirmação do diabetes à pesagem final, enquanto no GJE essa redução foi de cerca de 13%. Com relação à glicemia plasmática ao final do experimento, observou-se que o GC obteve média de 559,5 mg/dl ($\pm 46,7$) enquanto o GJE obteve média de 374,67 mg/dl ($\pm 134,0$). Além disso, ambos os grupos apresentaram alterações do perfil lipídico após a indução do diabetes, contudo, o Grupo Controle obteve resultados de triglicerídeos séricos superiores a 400 mg/dl, impossibilitando a utilização dos dados do perfil lipídico.

Tabela 1 – Comparação entre Peso Corporal e Glicemia de Ratos Wistar submetidos a Jejum Intermitente.

Variável	Grupo Jejum	Grupo Controle	p-valor
	Média (DP)	Média (DP)	
Perda de Peso (g)	-66,83 (± 47,0)	-40,50 (± 12,1)	0,214
Glicemia (mg/dl)	374,67 (± 134,0)	559,5 (±46,7)	0,010

6. DISCUSSÃO

Neste estudo observou-se que o GC apresentou redução de 3% do peso corporal, e que no GJE essa redução foi de cerca de 13%. A literatura mostra que uma perda de 5-10 % de peso corporal pode melhorar a sensibilidade à insulina, auxiliando no controle glicêmico e na prevenção e/ou tratamento de comorbidades do DMT2. Sendo assim, o controle ponderal é fundamental para o tratamento desta doença. Sabe-se que a prática do jejum intermitente está associada à perda de peso, contribuindo para o controle metabólico do diabetes, tanto em modelos experimentais como em humanos (Escobar *et al.*, 2017).

De fato, no presente estudo os valores glicêmicos do grupo submetido ao Jejum Intermitente eram inferiores ao do Grupo Controle. A prática do jejum vem sendo discutida por diversos autores como uma estratégia terapêutica para a diminuição da glicemia e insulinemia (Patterson *et al.*, 2015; Mattson, 2014; Martin, Mattson & Maudsley, 2006). Alguns estudos mostram o efeito protetor do Jejum intermitente para DCNT como diabetes, câncer, doenças cardíacas e neurodegeneração (Longo & Mattson, 2014; Wei *et al.*, 2018).

A disponibilidade constante de alimentos de alta densidade energética da sociedade atual contribui para a patogênese de doenças crônicas (Hammer *et al.*, 2021). Por décadas foram documentados os efeitos benéficos do Jejum Intermitente no tratamento das doenças metabólicas, no entanto, somente recentemente os mecanismos subjacentes do JI começaram a ser elucidados (Cui *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2019; Mattson & Longo, 2017; Patterson *et al.*, 2015).

O JI está associado à melhora da saúde metabólica dos indivíduos pois reduz a inflamação subclínica sistêmica e os danos oxidativos, auxilia no metabolismo da glicose, melhora a sensibilidade à insulina e a composição corporal (Albosta & Bakke, 2021; Cui *et al.*, 2022; Wei *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2019). O mecanismo biológico pelo qual o JI exerce essas melhorias ainda não é completamente elucidado, porém, a literatura mostra que esta estratégia pode reduzir a adiposidade e, posteriormente, a resistência à insulina por meio da redução da ingestão calórica, e da reprogramação metabólica (Albosta & Bakke, 2021). Além disso, a curto prazo a restrição calórica melhora o controle glicêmico e a função das células beta em indivíduos com DMT2, com a possibilidade de remissão do DMT2 observada com dietas muito baixas em calorias (Lewgood *et al.*, 2021).

Segundo Cunha e colaboradores (2021), uma possível reação adversa ao jejum intermitente é a hiperfagia, e este efeito de fome excessiva pode levar à compulsão alimentar. Durante o período do jejum, pode-se sentir uma maior sensação de fome ou desejo de se alimentar, o que pode, em alguns casos, aumentar a probabilidade de excessos alimentares após o jejum. No entanto, essa situação não foi observada neste estudo. Verificou-se que no Grupo Controle, em todo experimento, houve sobra de ração diária em suas gaiolas. Contudo, o Grupo Jejum após os dias de jejum, inicialmente, ingeria toda a ração fornecida. Porém, na terceira semana, houve sobra de ração em algumas gaiolas após o período de jejum. Já na última semana, em todas as gaiolas do GJE houve sobra de ração.

Apesar dos benefícios relacionados ao Jejum Intermitente a maioria da população possui dificuldade em aderir ao jejum prolongado e que o JI pode causar diversos efeitos adversos, como a deficiência nutricional ou até mesmo a compulsão alimentar. Ademais, não é uma estratégia adequada nos casos de DM1, pois nesse caso devido ao risco de cetose e hipoglicemia.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa possibilitou revelar o efeito do jejum intermitente em modelo experimental. Por meio dos achados, observou-se que o jejum intermitente pode ser uma ferramenta interessante, contudo, deve ser rigorosamente acompanhada devido à redução tanto na glicemia e alterações nos valores de colesterol plasmático. Os resultados apresentados e discutidos foram obtidos em grupos experimentais restritos em relação à quantidade da amostra e por curto período de observação; e essas limitações culminaram na impossibilidade do entendimento dos possíveis efeitos colaterais do jejum a longo prazo. Torna-se necessária a realização de mais estudos relacionados ao jejum intermitente para a compreensão dos efeitos a longo prazo, sendo essencial moderação por parte dos profissionais ao utilizarem essa estratégia.

Em pacientes com DMT2, contudo, o tratamento deve priorizar a mudança do estilo de vida, com o objetivo de promover redução e controle de peso, através da instituição de atividade física, diminuição de hábitos sedentários, associados a uma dieta saudável e equilibrada, diminuindo o consumo de açúcares simples e reduzindo a ingestão de carboidratos, de gorduras totais e saturadas, com aumento da quantidade de fibras.

8. REFERÊNCIAS

Albert K, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, 2009 out., 120(16): 1640-5. DOI: 10.1161/circulationaha.109.192644.

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. **Clinical Diabetes and Endocrinology**. 2021 7(1): 3-14. Doi:10.1186/s40842-020-

Azevedo FR de, Ikeoka D, Caramelli B. Effects of intermittent fasting on metabolism in men. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 2013; Mar-Abr; 59(2): 167-73. doi: 10.1016/j.ramb.2012.09.003. 59(2): 167-73.

Brandhorst S, *et al.* Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi - System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Health Span. **Cell Metabolism**. 2015 22(1): 86-9 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413115022247>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica. **Caderno de Atenção Básica**. Brasília, DF 2006 1(14).

Carneiro JS. **Efeito do jejum intermitente na diabetes mellitus tipo 2**. Universidade da Beira Interior. Ciências da Saúde [Dissertação] Mestrado. 32p. Covilhã, 2019. Disponível em: https://web.archive.org/web/20200709141442/https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8709/1/6835_14601.pdf.

Cui J, Lee S, Sun Y, *et al.* Alternate Day Fasting Improves Endothelial Function in Type 2 Diabetic Mice: Role of Adipose-Derived Hormones. **Frontiers Cardiovascular Medicine**. 2022 9, Article:925080, eCollection, Mai. Doi:10.3389/fcvm.2022.925080.

Cunha CB da, Pontes EDS, Araújo MGG de, *et al.* A influência do método estratégico jejum intermitente para o emagrecimento saudável: uma revisão. **Rev. Assoc. bras. Nutr.** 2021; 12 (1): 179-194. DOI: <https://doi.org/10.47320/rasbran.2021.1014>.

Escobar FA. Relação entre Obesidade e Diabete Mellitus Tipo II em Adultos. **Cadernos UniFOA**. 2017; 4(11): 69-72. doi: 10.47385/cadunifoa.v4i11.1004.

Flor LS, Campos MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Rev. bras. epidemiol.** 20 (01) Jan-Mar 2017. doi: 10.1590/1980-5497201700010002.

- Hsu AKW. Jejum intermitente pré-laparotomia em ratos diabéticos, efeitos na glicose, achados laboratoriais e histopatológicos. [Tese] Doutorado em Anestesiologia. Faculdade de Medicina. **Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho**. Botucatu, 2022.
- Hutchison AT, Heilbronn LK. “Metabolic impacts of altering meal frequency and timing does when we eat matter?” **Biochimie**, 2016 124(1); 187–197.
- Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. **Cell Metabolism**. 2014 19(2): 181-192.
- Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. **Trends Endocrinol Metab**. 2014 Feb;25(2):89-98. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.006.
- Martin B, Mattson MP, Maudsley S. Caloric restriction, and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. **Ageing Res Rev**. 2006 Aug;5(3):332-53. doi: 10.1016/j.arr.2006.04.002.
- Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. **Ageing Res Rev**. 2017 Oct; 39: 46-58. doi: 10.1016/j.arr.2016.10.005.
- Oliveira V, Batista A. dos S. Efeitos do jejum intermitente para o tratamento da obesidade: uma revisão de literatura. **R. Assoc. bras. Nutr**. 2021 12(1): 164-178.
- Patterson RE, *et al*. Jejum Intermitente e Saúde Metabólica Humana. **J Acad Nutr Diet**. 2015 Ago;115(8):1203-12. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.018.
- Pititto BA, Bahia L, Melo K. Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil. Departamento de Epidemiologia, Economia e Saúde Pública. SBD **Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo, 2018-2019. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/564208515/SBD-Dados-Epidemiológicos-Do-Diabetes-High-Fidelity>.
- Reis GS de J, et al. Efeitos metabólicos de dois protocolos de jejum intermitente em comparação à restrição calórica em ratos. **Rev bras de obesidade, nutrição e emagrecimento**. São Paulo. 2020 14(88): 831-42 ISSN 1981-9919.
- Reis R, Pinho T, Rocha D, Oliveira F, Sabino E. Efeitos do jejum intermitente no peso corporal e perfil lipídico em *Rattus norvegicus*. **J. Health Biol Sci**. 2019; 7(4): 399-404. doi: 10.12662/2317-3076jhbs.v7i4.2671.p399-404.2019.
- Rodacki M, Teles M, Gabbay M. Classificação do diabetes. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. doi: 10.29327/557753.2022-1.
- Santos AKM dos, et al. Consequências do jejum intermitente sobre as alterações na composição corporal: uma revisão integrativa. **Rev. e-ciencias**. 2017 5(1): 29-37.
- SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. **Clannad** São Paulo. 2020.
- Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. **Nutrition Reviews**. 2015 73(10): 661-74.
- Wilson RA, Deasy W, Stathis CG, Hayes A, Cooke MB. Intermittent Fasting with or without Exercise Prevents Weight Gain and Improves Lipids in Diet-Induced Obese Mice. **Nutrients**. 2018 Mar 12;10(3):346. doi: 10.3390/nu10030346.