

Efeitos do jejum intermitente no peso corporal e perfil lipídico em *Rattus norvegicus*

Effects of intermittent fasting on body weight and lipid profile in *Rattus norvegicus*

Renandro de Carvalho Reis¹ , Tamilla Bezerra de Menezes Pinho² , Diego Mayer Viana Rocha³ , Fernando Luiz Lima de Oliveira⁴ , Eliamara Barroso Sabino⁵ 

1. Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil. 2. Discente do Curso de Medicina pela Universidade CEUMA, São Luís, MA, Brasil. 3. Pós-graduando em Ciências Forenses pelo INCURSOS Teresina, PI, Brasil. 4. Doutor em Ciência Animal do Centro Universitário UNINOVAFAPI, Teresina, PI, Brasil.. 5. Doutora em Biotecnologia do Centro Universitário UNINOVAFAPI, Teresina, PI, Brasil.

Resumo

Objetivo: verificar as possíveis alterações no peso corporal e perfil lipídico em ratos submetidos a jejum intermitente. **Métodos:** foram utilizados ratos Wistar da espécie *Rattus norvegicus* (n=24), divididos por grupos. Um grupo teste (6 machos e 6 fêmeas), submetidos ao jejum intermitente de 42 dias, e um grupo controle (6 machos e 6 fêmeas) com alimentação ad libitum de igual período. O jejum utilizado foi realizado em regime de dias alternados (24h) e com água disponível durante todo o estudo e sem prática de exercícios. Foi realizada a dosagem sérica de colesterol total, triglicerídeos e HDL, além do peso corporal antes e após a conclusão do estudo em todos os grupos. Os resultados foram analisados para um índice de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** o grupo teste não apresentou significância para a variação do peso corporal tanto em machos quanto em fêmeas que praticaram o JI; índices séricos de triglicerídeos se mostraram, estatisticamente, menores tanto em fêmeas ($t(10)=3.856$; $p=0.003179$) quanto em machos ($t(10)=4.192$; $p=0.001853$) em comparação ao controle. Não houve significância no HDL e no colesterol total entre os machos. Em contrapartida, as fêmeas apresentaram aumento significativo do HDL ($t(10)=3.348$; $p=0.007394$) e redução, significativamente, estatística (de $t(10)=2.867$; $p=0.016758$) do colesterol total. **Conclusão:** o emprego do jejum intermitente se mostrou eficaz no controle do peso e do triglicerídeo em ambos os sexos e eficaz para o aumento do HDL em fêmeas.

Palavras-chave: Jejum Intermitente. Metabolismo. Lipidograma. Peso Corporal.

Abstract

Objective: to verify the possible changes in body weight and lipid profile in rats submitted to intermittent fasting. **Methods:** wistar rats of the *Rattus norvegicus* species (n=24) were divided into groups. A test group (6 males and 6 females) submitted to intermittent fasting of 42 days and a control group (6 males and 6 females) with free feeding of the same period. The fasting was performed on alternate days (24h) and with water available throughout the study and without exercise. Was performed serum total cholesterol, triglycerides and HDL and body weight before and after study completion in all groups. The results were analyzed for a significance level of $p < 0.05$. **Results:** the test group did not present significance for body weight variation in both males and females who practiced JI; serum triglyceride rates were statistically lower in both females ($t(10)=3.856$; $p=0.003179$) and males ($t(10)=4.192$; $p=0.001853$) compared to controls. There was no significance in HDL and total cholesterol among males. However, females had a significant increase in HDL ($t(10)=3.348$; $p=0.007394$) and a statistically significant reduction ($t(10)=2.867$; $p=0.016758$) of total cholesterol. **Conclusion:** the use of Intermittent Fasting was shown to be effective in controlling weight and triglyceride in male and female and effective in increasing HDL in females.

Key words: Intermittent Fasting. Metabolism. Lipidogram. Body Weight.

INTRODUÇÃO

A época em que os seres humanos eram caçadores-coletores correspondia a períodos intercalados de jejum seguidos de momentos de fartura. Assim, acumulavam gordura corporal para utilizá-la como reserva energética nos períodos de caça (enquanto estavam em jejum). Essa hipótese é chamada de “hipótese do gene poupador”, criada por James Neel em 1962¹, considerada, historicamente, vantajosa para o aumento populacional.

Entretanto, esse é um grande empecilho para a vida contemporânea do século XXI que proporciona um vasto

acesso a diversos tipos de alimentos. A combinação entre abundância alimentar e falta de exercícios físicos resulta em diversas doenças crônicas na atual população. Essas doenças estão relacionadas a distúrbios metabólicos como resistência à insulina, obesidade e doenças cardiovasculares².

Reddon et al. (2018)³ afirmam que 40-75% da variação do índice de massa corporal na população é fruto de variação genética. Isso sugere que a combinação “gene poupador aliado à abundância alimentar”, sozinhos, não são a causa de doenças crônicas do mundo contemporâneo, como a obesidade.

Correspondente: Renandro Reis. Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 - Uruguai, CEP: 64073-505 | Teresina – Piauí, Brasil. E-mail: renandro1981@hotmail.com

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 23 Abr 2019; Revisado em: 29 Maior 2019; 13 Jun 2019 Aceito em: 1 Jul 2019

Portanto, uma alimentação equilibrada é essencial tanto para a prevenção quanto para o tratamento de doenças crônicas com distúrbios metabólicos⁴. Uma alternativa alimentar para chegar a esse objetivo é o Jejum Intermitente (JI) e sua diversidade de variantes⁵. Cartenacci et al. (2018)⁶ verificaram, por meio de estudo randomizado, que o jejum de dias alternados (um subtipo do JI) foi eficaz e seguro no grupo analisado. Tal intervenção alimentar ainda se mostrou mais resistente a ganho de peso após o fim do período de acompanhamento supervisionado.

Assim, o objetivo deste estudo foi testar a influência de grandes períodos sem alimentação no peso corporal e no perfil lipídico de ratos com peso normal e sem a prática de exercícios físicos. Dessa maneira, seria possível mimetizar o sedentarismo em que vive parte da população mundial e prevenção do aumento de peso e perfil lipídico apenas com a restrição alimentar. Para tanto, um grupo de ratos de ambos os sexos (n=12) foram submetidos a um (JI) e outro, também com ambos os sexos (n=12), foi submetido a uma alimentação ad libitum para mimetizar o período em que os humanos consomem alimentos sem restrição. As fêmeas foram incluídas no estudo devido à influência da flutuação de seus hormônios nas variáveis estudadas⁷.

MATERIAIS E MÉTODOS

Aspectos éticos e legais

Antes de ser iniciado, este estudo foi submetido à avaliação e aprovado por uma Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Centro Universitário UNINOVAFAPI. A instituição ainda cedeu seu biotério institucional para a execução do estudo, especializado para estudos em ratos e cães. O número de protocolo foi o 001/2016. Sua execução também obedeceu aos princípios estabelecidos pela Lei nº 11.794/088 e pelo Decreto nº 6.899/099 vigentes no Brasil.

Protocolo alimentar

Para este estudo, foram utilizados ratos Wistar (n = 24) divididos em grupos de teste (JI) e controle (ad libitum). O grupo teste foi dividido em grupos com fêmeas (n=6) e machos (n=6). O grupo controle também foi dividido de forma igualitária entre fêmeas (n=6) e machos (n=6). Todos os animais foram alocados em gaiolas aos pares. Apenas animais do mesmo sexo foram alojados juntos.

A alimentação foi feita com ração padrão para roedores de pequeno porte seguindo as recomendações dos fabricantes da marca ROV. Tal ração continha nutrientes de forma equilibrada para esses animais, sem aumento nem diminuição calórica.

Protocolo experimental

Os animais tinham idade de 6 semanas de vida ao início do estudo e peso entre 120 e 130 gramas adquiridos junto ao UNINOVAFAPI. Os grupos teste foram submetidos a jejum

alternado de 24 horas, iniciando às 10 horas da manhã e estendendo-se até a mesma hora do dia seguinte, com apenas água à disposição de forma ininterrupta. Os grupos controle tinham água e alimentação ad libitum. O período do estudo foi de 42 dias. O número de animais por grupo baseou-se no estudo de Marger et al. (2006)¹⁰ e recomendações do Decreto nº 6.899/09 anteriormente mencionado. Os animais foram alojados em biotério climatizado em temperatura média de 25°C, e 12 horas de ciclo claro e escuro.

Ao final do período do estudo, os animais foram eutanasiados com sobredose de Tiopental Sódico na dose de 100 mg/kg, via intraperitoneal, conforme a metodologia utilizada por Kovács et al. (2015)¹¹. Em seguida, foi feito um corte na região abdominal para o acesso à veia cava superior para a coleta de, aproximadamente, 3 a 5 mL de sangue, que foi centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos, em tubo de ensaio contendo gel separador. Posteriormente, foram analisados os parâmetros de colesterol total, HDL e triglicérides em laboratório particular.

Análise estatística

Todos os resultados foram apresentados como média e Erro Padrão da Média (EPM). As diferenças foram consideradas, estatisticamente, significantes para $p < 0,05$.

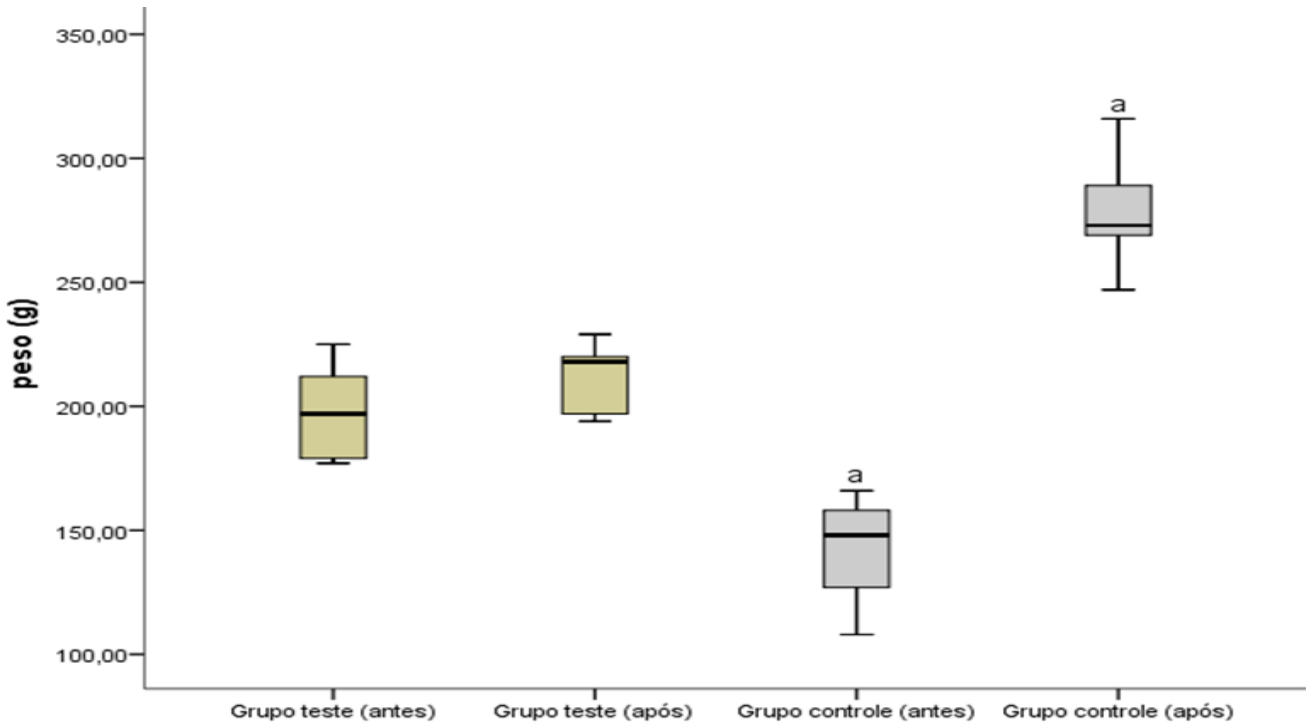
Um teste t pareado foi utilizado para analisar a estatística dos pesos de cada grupo antes e após o JI. Teve, como variável independente, o peso corporal e as variáveis dependentes os grupos teste (antes e após) e os grupos controle (antes e após). Tal teste para os pesos foi realizada pelo software SPSS 20. Já um teste t não paramétrico foi utilizado para avaliar os marcadores bioquímicos entre os grupos. Os dados foram analisados pelo software GraphPad Prism 6.0 (San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS

Os dados observados na figura 1 demonstram os valores referentes aos ratos Wistar machos. Neles, o grupo teste teve uma média de 197,8g (EPM±7.6) e 212,7g (EPM±5.7) antes e após o JI, respectivamente. Nos grupos controle, a média foi de 142,5g (EPM±8.8) e 277,8g (EPM±9.4) antes e após o término do período do estudo, respectivamente. Esses dados demonstram, estatisticamente, que não houve diferença entre o grupo teste em nível de significância $t(10)=1.563$; $p=0,149$. O grupo controle demonstrou significância de $t(10)=10.510$; $p < 0,000001$.

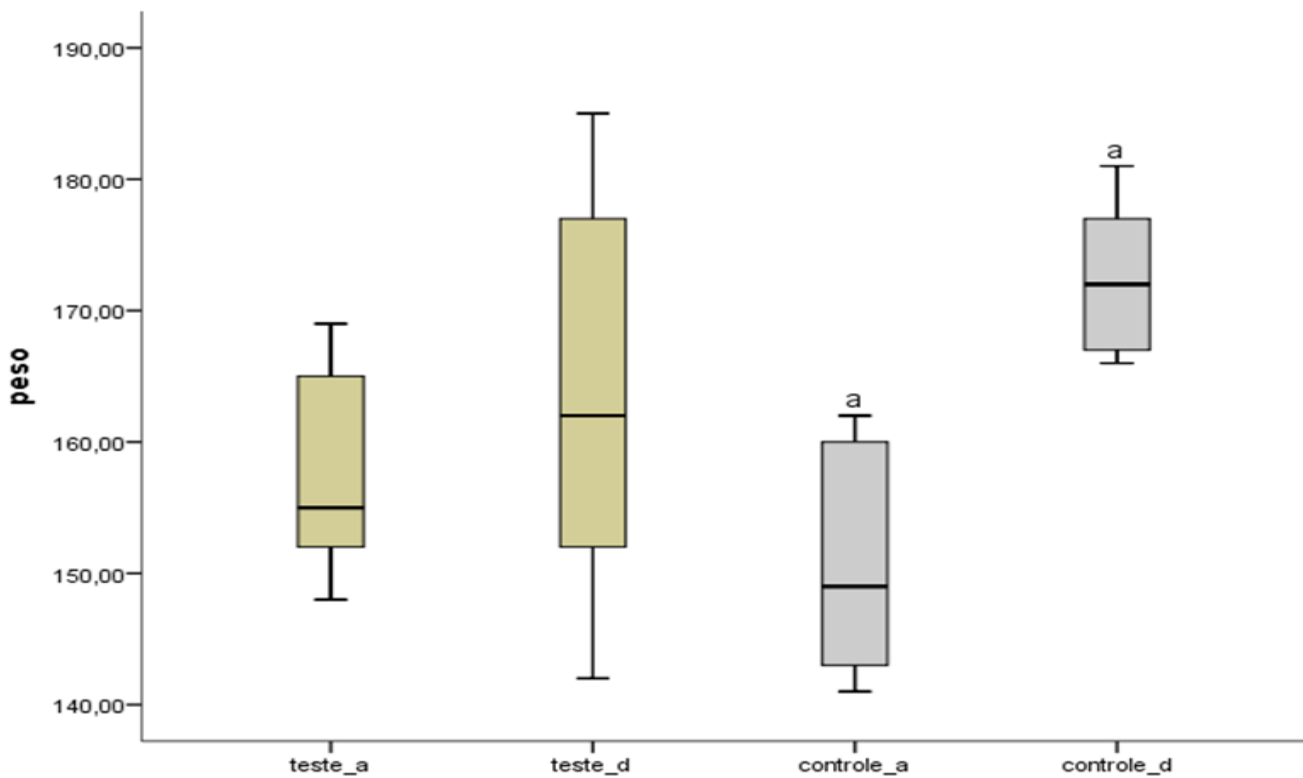
Com relação aos valores referentes aos ratos Wistar fêmeas (figura 2), o grupo teste teve uma média de 157,3g (EPM±3.3) e 163,3g (EPM±6.5) antes e após o JI, respectivamente. Nos grupos controle, a média foi de 150,7g (EPM±3.6) e 172,5g (EPM±2.3) antes e após o término do período do estudo, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente relevante entre o grupo teste em nível de $t(10)=0.822$; $p=0.430$. Já o grupo controle teve diferença estatisticamente relevante em nível de $t(10)=5.068$; $p=0.000486$.

Figura 1. Peso corporal de ratos Wistar machos antes e após o período do estudo (n=6 por grupo).



Boxplot com letra igual diferem entre si em nível de significância $t(10)=10.510$; $P<0,000001$ (test t pareado).

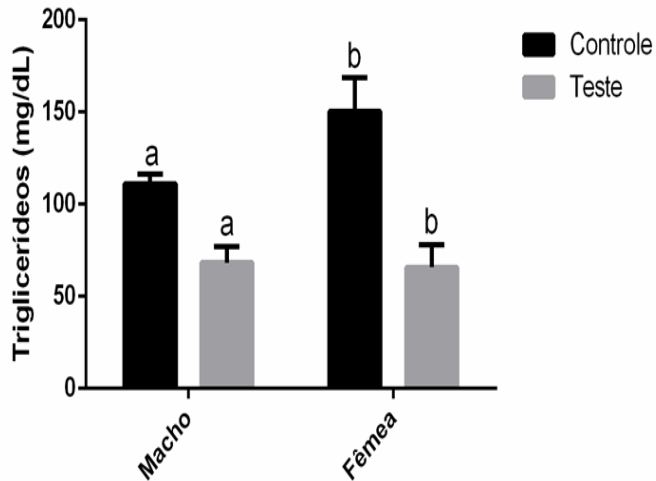
Figura 2. Peso corporal de ratos Wistar fêmeas antes e após o período do estudo (n=6 por grupo).



Boxplot com letra igual diferem entre si em nível de significância $t(10)=5.068$; $P=0,000486$ (test t pareado).

Com relação aos níveis séricos de triglicerídeos, houve diferença em ambos os sexos. O grupo controle dos machos foi 111mg/dL (EPM±5.3) e 68.3mg/dL (EPM±8.7) no grupo teste com significância estatística de $t(10)=4.192$; $p=0.00153$. Nas fêmeas, esse parâmetro foi 150.4mg/dL (EPM±18.3) no grupo controle e 65.8mg/dL (EPM±12.1) estatisticamente relevante para $t(10)=3.856$; $p=0.003179$ (Figura 3).

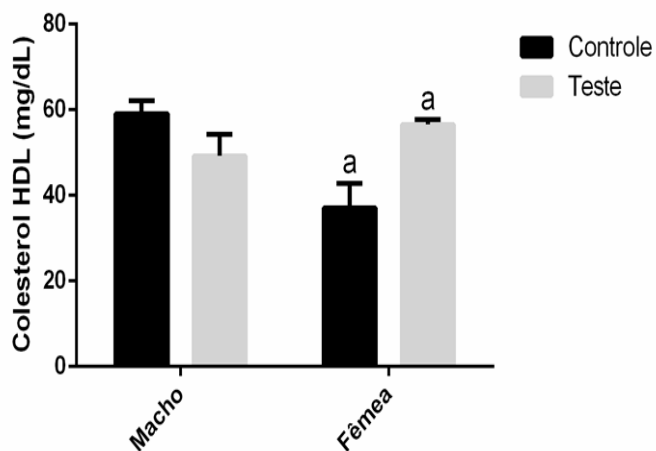
Figura 3. Efeito do JI na concentração plasmática de triglicerídeos em ratos Wistar (n=6 por grupo).



Colunas com letras iguais diferem entre si em nível de significância em $a = t(10)=4.192$; $p=0.001853$; e $b = t(10)=3.856$; $p=0.003179$ (teste t não pareado).

O colesterol HDL dos machos não obteve significância estatística com $t(10)=1.683$; $p=0.123323$. Teve uma média de 59.1mg/dL (EPM±3.1) no grupo controle e 49.2mg/dL (EPM±5) no grupo teste. Já nas fêmeas, em oposição aos machos, o HDL foi diferente estatisticamente em nível de $t(10)=3.348$; $p=0.007394$. O grupo controle teve média de 37.1mg/dL (EPM±5.7) e o teste de 56.6 (EPM±1.2) (Figura 4).

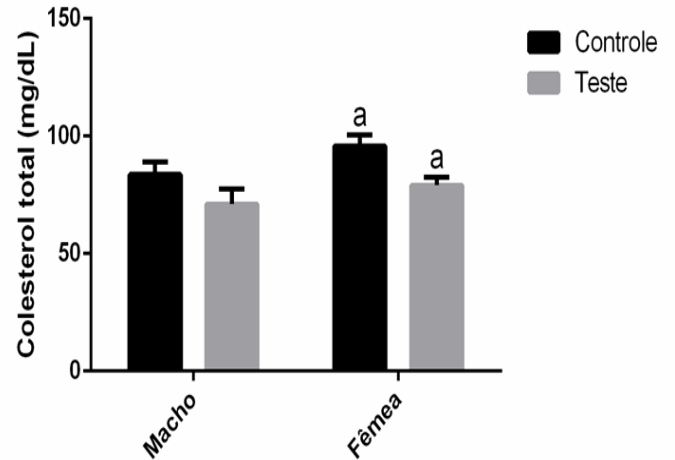
Figura 4. Efeito do JI na concentração plasmática de HDL em ratos Wistar (n=6 por grupo).



Colunas com letras iguais diferem entre si em nível de $t(10)=3.348$; $p=0.007394$ de significância (teste t não pareado).

Não houve significância quanto ao colesterol total em machos com $t(10)=1.511$; $p=0.161605$. As médias foram 83.7mg/dL (EPM±5.2) e 71mg/dL (EPM±7) respectivamente nos grupos controle e teste. Nas fêmeas, o grupo controle teve 95.8mg/dL (EPM±4.7) e o teste 79mg/dL (EPM±4). Esses resultados conferem uma diferença estatisticamente significativa com $t(10)=2.867$; $p=0.016758$ (Figura 5).

Figura 5. Efeito do JI na concentração plasmática de colesterol total em ratos Wistar (n=6 por grupo).



Colunas com letras iguais diferem entre si em nível de $t(10)=2.867$; $p=0.016758$ de significância (teste t não pareado).

DISCUSSÃO

Vários outros estudos¹²⁻¹⁶ já demonstraram a eficácia do JI como alternativa de reeducação alimentar para a redução do peso corporal. Este estudo demonstra a eficácia do grupo teste em manter o peso estatisticamente igual à base line após 42 dias de JI. Em contrapartida, o grupo controle, no mesmo período de tempo, teve aumento significativamente estatístico do peso corporal (Figuras 1 e 2). Os valores encontrados corroboram os achados de outros autores¹⁷⁻¹⁹ que também observaram redução estatisticamente relevante entre os animais praticantes do JI.

Pode-se observar, quanto aos parâmetros bioquímicos, resultados relevantes no que se refere aos três índices avaliados. O JI se mostrou eficaz na redução do triglicerídeo em ambos os sexos em comparação ao grupo controle, fato também observado por Li et al. (2018)²⁰. Quanto ao colesterol total, observou-se que houve redução significativa entre os machos e aumento nas fêmeas; esse fato foi observado por Liu et al. (2018)²¹. O dimorfismo lipídico verificado tem forte correlação com os níveis estrogênicos e seus receptores hepáticos (GOSH et al., 2019)²².

O dimorfismo lipídico foi observado, também, para os níveis de HDL, em que não houve diferença significativa entre machos que praticaram o JI, como visto por Wilson et al. (2018)²³. Entretanto, nas fêmeas, houve aumento significativo do HDL, quando comparado aos machos e ao grupo controle. Tal fato pode ser

explicado pelo ciclo estreal e pelos receptores hepáticos de estrógeno quando os animais passam por jejum. Torre et al. (2018)²⁴ observaram que a reação imediata do fígado feminino ao jejum foi utilizar suas fontes disponíveis para continuar na produção de reservas na forma de lipídios. Esse aumento no perfil lipídico de fêmeas é acentuado no metaestro, uma fase do ciclo reprodutivo em que as fêmeas necessitam de colesterol para iniciar a esteroidogênese, acumular as reservas de energia necessárias à ovulação e preparar todo o organismo para uma possível gravidez. Dessa forma, justifica-se a diferença no perfil lipídico entre machos e fêmeas, com aumento pronunciado de colesterol total e HDL.

Deve-se salientar o papel dos hormônios na manutenção da massa corporal, conforme descrito por Osornio-Sánchez et al. (2014)²⁵ e Schooling et al. (2018)²⁶, que já relataram sua possível influência na redução desses parâmetros. Fitas et al. (2014)²⁷ afirmam, mais especificamente, que os níveis elevados de testosterona estão inversamente relacionados ao colesterol-HDL no sexo feminino. Adicionalmente, a ativação de receptores estrogênicos hepáticos promovem um aumento do metabolismo lipídico e a diminuição de disfunções metabólicas²⁸.

É importante frisar que tanto os níveis de HDL-colesterol quanto os receptores teciduais de estrógeno e testosterona podem influenciar no perfil lipídico²⁹. Fatores associados ao estilo de vida, como índice de massa corpórea, distribuição de gordura, atividade física e consumos de fumo e bebidas alcoólicas também possuem influência³⁰.

O JI tem sido utilizado para essas mesmas finalidades de controle de peso e perfil lipídico. Overland et al. (2017)³¹ encontraram eficácia do JI em reduzir estatisticamente o peso em comparação à base line com 12 e 52 semanas de aplicação do protocolo. Por manter o peso e as taxas séricas de lipídeos em níveis aceitáveis, o JI ainda pode prevenir doenças e não

requer redução da ingestão calórica³².

Embora eficaz em vários estudos, é sugerível mais pesquisas para comprovar a segurança e a eficácia do protocolo avaliado, assim como aprimorá-lo³¹⁻³⁵. A importância de nosso estudo pode nortear futuras pesquisas clínicas com a mesma finalidade que a nossa; porém, em humanos.

CONCLUSÃO

A análise do JI no peso corporal em ratos demonstrou ser eficaz na manutenção do peso corporal sem a necessidade de exercícios físicos; mostrou-se eficaz na redução de triglicerídeos de ambos os sexos; também houve redução nos níveis séricos do colesterol; entretanto, apenas em fêmeas foi significativamente relevante. O HDL dos machos no grupo teste teve uma redução sem significância em comparação ao controle; diferente das fêmeas, que tiveram um aumento significativo. Assim, concluímos que o JI é eficaz em reduzir o peso e controlar as taxas séricas lipídicas, especialmente no sexo feminino.

Todavia, mais estudos são requeridos para comprovar que o JI seja seguro e eficaz para o controle de peso e do perfil lipídico em seres humanos sem a necessidade de atividade física. Entretanto, estudos futuros com dosagens hormonais fazem-se necessários para a complementação dos resultados.

AGRADECIMENTOS

À Clínica Diagnose, sediada no município de São Luís-MA, na pessoa do Dr. Otávio Antônio de Pinho Filho, pelo patrocínio dos exames realizados. Ao UNINOVAFAPI, pela estrutura cedida para a realização dos estudos e ao Prof^o Antônio Luiz Gomes Júnior, pelo auxílio estatístico.

REFERÊNCIAS

1. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? Am J Hum Genet. 1962 Dec; 14(4): 353-362.
2. Mattson MP, Longo VD, Harvie, M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. Ageing Res Rev. 2017 Oct; 39: 46-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>.
3. Reddon H, Patel Y, Turcotte M, Pigeire M, Meyre D. Revisiting the evolutionary origins of obesity: lazy versus peppy-thrifty genotype hypothesis. Obes Rev. 2018 Nov; 19(11): 1525-1543. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12742>.
4. Schulze MB, Martínez-González MA, Fung TT, Lichtenstein AH, Forouhi NH. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. BMJ. 2018; 361: 2396. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2396>.
5. Antoni R, Johnston KL, Collins AD, Robertson MD. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. Proc Nutr Soc. 2017 Aug; 76(3): 361-368, 2017. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665116002986>.
6. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, BranNon S, Gozansky WS, Mattson MP. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. Obesity. 2016 Sep; 24(9): 1874-1883. doi: <https://doi.org/10.1002/oby.21581>.
7. Marcinkowska UM, Kaminski G, Little AC, Jasienska G. Average ovarian hormone levels, rather than daily values and their fluctuations, are related to facial preferences among women. Horm Behav. 2018 Jun; 102:114-119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.05.013>.
8. BRASIL. Lei no 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1o do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei no 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2008 Out. 9. Seção 1.
9. BRASIL. Decreto nº 6.899, de 15 de Julho de 2009. Dispõe sobre a composição do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, estabelece as normas para o seu funcionamento e de sua Secretaria-Executiva, cria o Cadastro das Instituições de Uso Científico de Animais - CIUCA, mediante a regulamentação da Lei no 11.794, de 8 de outubro de 2008, que dispõe sobre procedimentos para o uso científico de animais, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2009 Jul. 16. Seção 1.
10. Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Albernethy DR, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. FASEB J. 2006 Apr; 20(6): 631-637. doi: [10.1096/fj.05-5263com](https://doi.org/10.1096/fj.05-5263com).

11. Kovács D, Hegedűs C, Kiss R, Sári R, Kémeth J, Szilvássy Z, et al. Meal-induced insulin sensitization is preserved after acute olanzapine administration in female Sprague-Dawley rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2015 May; 388(5): 525-530. doi: 10.1007/s00210-015-1091-8.
12. Zuo L, He F, Tinsley GM, Pannell BK, Ward E, Arciero PJ. Comparison of high-protein, intermittent fasting low-calorie diet and heart healthy diet for vascular health of the obese. *Front physiol.* 2016 Aug; 7:1-3. doi: 10.3389/fphys.2016.00350.
13. Gotthardt JD, Bello NT. Meal pattern alterations associated with intermittent fasting for weight loss are normalized after high-fat diet re-feeding. *Physiol Behav.* 2017 May; 174: 49-56. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.02.046.
14. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: assessment associated with diet and weight loss. *Clin Nutr ESPEN.* 2018 Abr; 24: 14-21. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.01.002.
15. Vargas AJ, Pessoa LS, Rosa RL. Jejum intermitente e dieta Low Carb na composição corporal e no comportamento alimentar de mulheres praticantes de atividade física. *Rev. Bras. Nutr Esportiva.* 2018 Jul-Ago; 12(72): 483-490.
16. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metab.* 2017 Oct; 26(4): 672-685. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019>.
17. Tatulli G, Mitro N, Cannata SM, Audano M, Caruso D, D'Arcangelo G. Intermittent fasting applied in combination with rotenone treatment exacerbates dopamine neurons degeneration in mice. *Front cell neurosci.* 2018 Jan; 12(4):1-10. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00004>.
18. Niepoetter P, Colley Z, Viernow C, Allen A, Gopalan C. The Efficacy of Intermittent Fasting in Weight Reduction in Non-obese and Obese Rats. *FASEB J.* 2019 Apr; 33(Suppl.1):759-763.
19. Martel C, Pinçon A, Bélanger AM, Luo X, Gillis MA, Montgolfier O, et al. Knockdown of angiopoietin-like 2 mimics the benefits of intermittent fasting on insulin responsiveness and weight loss. *Exp Biol Med.* 2018 Jan; 243(1):45-49. doi: <https://doi.org/10.1177/1535370217745505>.
20. Li G, Brocker CN, Yan T, Xie C, Krausz KW, Xiang R, et al. Metabolic adaptation to intermittent fasting is independent of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Mol Metab.* 2018 Jan; 7:80-89. doi: 10.1016/j.molmet.2017.10.011.
21. Liu H., Javaheri A, Godar RJ, Murphy J, Ma X, Rohatgi N., et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy.* 2017; 13(11):1952-1968. doi: 10.1080/15548627.2017.1368596.
22. Ghosh S, Taylor JL, Mendoza TM, Dang T, Burk DH, Yu Y. Siah2 modulates sex-dependent metabolic and inflammatory responses in adipose tissue to a high-fat diet challenge. *Biol sex differ.* 2019 Mar; 10(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0233-y>.
23. Wilson R, Deasy W, Stathis C, Hayes A, Cooke M. Intermittent Fasting with or without Exercise Prevents Weight Gain and Improves Lipids in Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients.* 2018 Mar; 10(3): 346. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10030346>.
24. Torre SD, Mitro N, Meda C, Lolli F, Pedretti S, Barcella M. Short-term fasting reveals amino acid metabolism as a major sex-discriminating factor in the liver. *Cell metab.* 2018 Aug; 28(2):256-267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.021>.
25. Osornio-Sánchez V, Camacho-Castro AJ, García-Salcido F, Muñoz-Ibarra E, Garza-Sainz G, Mayorga-Gómez E, et al. Síndrome metabólico en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con bloqueo androgénico. *Rev Mex Urol.* 2014 Mar-Abr; 74(2): 79-83. doi: 10.1016/S2007-4085(15)30016-1.
26. Schooling CM, Luo S, Au Yeung SL, Thompson DJ, Karthikeyan S, Bolton TR, et al. Genetic predictors of testosterone and their associations with cardiovascular disease and risk factors: A Mendelian randomization investigation. *Int J Cardiol.* 2018 Sep; 267: 171-176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.051>.
27. Fitas AL, Amaral D, Lopes L. Inibidores da aromatase em adolescentes do sexo masculino com baixa estatura idiopática. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2014; 9(1):53-58. doi: 10.1016/j.rpedm.2014.04.001.
28. Allard C, Bonnet F, Xu B, Coons L, Albarado D, Hill C, et al. Activation of hepatic estrogen receptor- α increases energy expenditure by stimulating the production of fibroblast growth factor 21 in female mice. *Mol Metab.* 2019 Apr; 22: 62-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.02.002>.
29. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford, JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2018 Sep; 15: 45-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.05.008>.
30. Chung TH, Kwon YJ, Lee YJ. High triglyceride to HDL cholesterol ratio is associated with low testosterone and sex hormone-binding globulin levels in Middle-aged and elderly men. *Aging Male.* 2018 Sep; 1-5. doi: <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1501015>.
31. Overland J, Toth K, Gibson AA, Sainsbury A, Franklin J, Gauld A. The safety and efficacy of weight loss via intermittent fasting or standard daily energy restriction in adults with type 1 diabetes and overweight or obesity: A pilot study. *Obes Med.* 2018 Dec; 12: 13-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2018.11.001>.
32. Aksungar FB, Sarikaya M, Coskun A, Serteser M, Unsal I. Comparison of intermittent fasting versus caloric restriction in obese subjects: A two year follow-up. *J nutr health aging.* 2017; 21(6): 681-685. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0786-y>.
33. Erdem Y, Özkan G, Ulusoy Ş, Arıcı M, Derici Ü, Şengül Ş. The effect of intermittent fasting on blood pressure variability in patients with newly diagnosed hypertension or prehypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2018 Jan; 12(1): 42-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.11.008>.
34. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging.* 2018; 4: 345-353. doi: 10.3233/NHA-170036.
35. Mukai R, Zablocki D, Sadoshima J. Intermittent Fasting Reverses an Advanced Form of Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(4): 1-4. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011863>.

Como citar este artigo/How to cite this article:

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 Out-Dez; 7(4):399-404.