



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIAMÉRICA DESCOMPLICA

CAMPUS NUTRIMENTAL

RAISSA ARIADNY TOZZI

CICLO CIRCADIANO E SUA INFLUÊNCIA EM DOENÇAS METABÓLICAS,
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2023

RAISSA ARIADNY TOZZI

CICLO CIRCADIANO E SUA INFLUÊNCIA EM DOENÇAS METABÓLICAS,
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em **Nutrição**, do **Centro Universitário União das Américas – UniAmérica Descomplica**, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof.^a Luana Cristina Paludo

SÃO JOSÉ DOS PINHAIS

2023

RESUMO

O ciclo circadiano baseia-se no ciclo dia/noite, regulando os processos metabólicos de todo o corpo. O relógio mestre está localizado dentro do núcleo supraquiasmático (NSQ), recebendo informações da retina para controlar o ciclo claro/escuro. Além disso, o ciclo circadiano regula os processos metabólicos, tal como a ingestão de alimentos para garantir a eficiência energética. Neste contexto, o presente estudo irá analisar e sintetizar os estudos referentes ao tema, por meio de uma revisão sistemática utilizando a plataforma PUBMED. A interação entre ciclos claro-escuro, ciclo circadiano e alimentação-jejum implica que uma perturbação desses ciclos pode interromper os ritmos diários como, por exemplo, exposição solar baixa ou inconsistente e mudanças no horário de alimentação. Ademais, alterações no tempo de sono causam o desalinhamento circadiano entre sono e ingestão alimentar, o que causa alterações na leptina e glicose. A obesidade e o diabetes são duas doenças metabólicas que podem ser causadas pelo desalinhamento do ciclo circadiano. Pesquisas e artigos descrevem suas interações com o ciclo circadiano e as consequências de seu desalinhamento. No diabetes, foi descoberto que o metabolismo da glicose é diretamente influenciado pela redução do tempo de sono, que leva a efeitos adversos da tolerância à glicose a longo prazo. Em relação à obesidade, estudos mostraram que em uma situação de privação de sono e de restrição calórica simultâneas, havia um comportamento compensatório, bem como alterações metabólicas e neuroendócrinas, condicionando um aumento do apetite e uma diminuição do dispêndio de energia, dificultando a perda de massa gorda. Com a revisão foi possível perceber que o ciclo circadiano e as síndromes metabólicas estão estritamente ligados.

Palavras-chave: Circadiano; Nutrição; Síndromes metabólicas; Crono nutrição, Diabetes; Obesidade.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	5
1.1	OBJETIVOS.....	6
1.1.1	Geral.....	6
1.2.1.	Específicos.....	6
2.	METODOLOGIA.....	6
3.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	7
3.1.1	CICLO CIRCADIANO.....	7
3.1.2	CICLO CIRCADIANO E A ALIMENTAÇÃO.....	8
3.1.3	CICLO CIRCADIANO E A OBESIDADE.....	9
3.1.4	CICLO CIRCADIANO E A DIABETES.....	11
4.	CONCLUSÃO.....	13
	REFERÊNCIAS.....	14

1. INTRODUÇÃO

A primeira evidência acerca da regulação circadiana foi publicada em 1971 por Konopka e Benzer (KONOPKA; BENZER, 1971). Os estudos da época eram realizados em roedores e insetos e, em 1988, com as pesquisas de Ralph e Menaker foi possível identificar alguns genes participantes da regulação circadiana (RALPH; MENAKER, 1988).

Vitaterna *et al.* (1994) identificaram o primeiro gene envolvido no temporizador dos mamíferos; neste estudo, por meio de agentes mutagênicos, pesquisados induziram mutações em camundongos resultando em alterações no comprimento do período endógeno, que representa a duração do ciclo circadiano, causando a perda de ritmicidade circadiana dos animais, ou seja, quebrando o ciclo claro-escuro. A mutação resultante do cruzamento entre animais mutantes heterozigotos produziu três fenótipos diferentes, indicando que a mutação estava localizada em um único gene. Posteriormente, foi demonstrado que o gene denominado *Clock* (Circadian Locomotor Output Cycle Kaput) estava localizado no cromossomo 5 em camundongos, equivalente ao cromossomo 4 em humanos (VITATERNA *et al.*, 1994).

Com isso, foi possível determinar que os ciclos circadianos ou ritmos circadianos encontrados nos mamíferos baseiam-se no ciclo dia-noite, ou claro-escuro referente às 24 horas do planeta, regulando os processos metabólicos, fisiológicos, hormonais, psicossociais, entre outros, do corpo (DOS SANTOS *et al.*, 2014). Além dessas funções, também auxilia na manutenção da glicose hepática (PEREIRA, 2018). O relógio biológico “mestre” está localizado no hipotálamo, dentro do núcleo supraquiasmático e recebe informações da retina para controlar o ciclo claro-escuro (PAGE *et al.*, 2020); possui cerca de 15 a 20 mil neurônios, cuja característica principal é oscilar com o ritmo de 24 horas, e pode funcionar de forma autônoma, podendo ser redefinido em resposta a sinais externos, os *zeitgebers*, como a luz e alimentos (SAINI *et al.*, 2011). Além disso, o relógio mestre controla os ciclos/ritmos diários em atividade-reposo e alimentação-jejum, por exemplo (HUGHES, 2009).

A interação entre ciclos claro-escuro, ciclo circadiano e alimentação-jejum implica que uma perturbação desses ciclos pode interromper os ritmos diários como, por exemplo, exposição solar baixa ou inconsistente e mudanças no horário de alimentação. Ademais, alterações no tempo de sono causam o desalinhamento circadiano entre sono e

ingestão alimentar, o que causa alterações na leptina e glicose (SCHEER *et al.*, 2009). Estudos recentes vêm indicando que essas alterações têm influência no desenvolvimento de doenças metabólicas, também chamadas de síndromes metabólicas, que são definidas como um conjunto de fatores que aumentam as chances de desenvolver doenças cardíacas, diabetes e derrames (BRASIL, Ministério da Saúde, 2017). Neste contexto, o presente estudo visa avaliar e sintetizar estudos referentes ao ciclo circadiano e suas relações com doenças metabólicas, especialmente diabetes e obesidade.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Geral

Estabelecer relações entre ciclo circadiano e síndromes metabólicas, determinando os aspectos do ciclo circadiano e suas particularidades com o desenvolvimento e tratamento das síndromes metabólicas.

1.2.1. Específicos

- Analisar o ciclo circadiano e suas interações com a alimentação;
- Relacionar o ciclo circadiano e seu impacto no diabetes e obesidade;
- Investigar a relação entre alimentação e o desenvolvimento das síndromes metabólicas.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica que obedeceu às seguintes etapas para sua confecção: escolha do tema; pesquisa de materiais; inclusão e exclusão dos materiais; avaliação dos materiais e revisão; interpretação dos resultados e síntese da revisão.

Com base na pergunta norteadora "Como o ciclo circadiano influencia na alimentação?" foi desenvolvido o tema desta revisão bibliográfica, que utilizou de informações presentes nas bases de dados *National Library for Medicine* (PubMed), e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os termos pesquisados foram “chrononutrition”, “metabolic syndrome”, “circadian cycle”, “diabetes” e “obesity”.

A pesquisa iniciou-se em abril de 2023, levando oito meses para ser concluída, utilizando como critérios de inclusão estudos publicados nos últimos vinte anos, com texto completo, nos idiomas português e inglês. Os critérios de exclusão foram estudos publicados há mais de 20 anos, textos incompletos e em idiomas que não em inglês ou português. Foram encontrados 374 artigos e, após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados e lidos 15 materiais para inclusão nesta revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

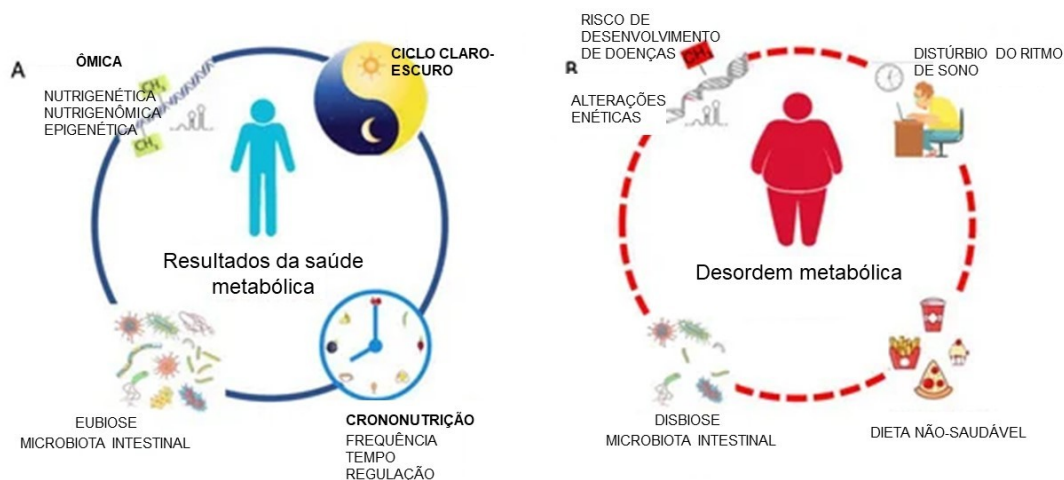
3.1.1 CICLO CIRCADIANO

No centro da rede molecular que constitui o relógio circadiano estão os fatores de transcrição CLOCK e BMAL1, que controlam a transcrição de inúmeros genes controlados por relógio (CGCs). CLOCK e o BMAL1 também direcionam a transcrição de seus repressores, da família período (PER) e criptocromo (CRY). A ativação dos CGCs possibilita a regulação circadiana das funções celulares, metabólicas e fisiológicas (CRANE; YOUNG, 2014).

O ciclo claro-escuro não é o único regulador dos ciclos circadianos, pois a comida em si é um *zeitgeber* poderoso. A ativação de CCGs orientada por CLOCK: BMAL1 merece atenção: primeiro, permite a regulação circadiana das funções de produção celular, metabólica e fisiológica. Em segundo lugar, os estudos do transcriptoma mostraram que a sobreposição de CCGs em diferentes tecidos é relativamente marginal, questionando a possível contribuição de fatores específicos do tecido para o controle do relógio. Finalmente, revela que uma grande fração do genoma está potencialmente sob controle do relógio (MASRI *et al.*, 2010). A plasticidade intrínseca do sistema circadiano poderia assim ser proporcionada, pelo menos em parte, pelo potencial de expansão ou restrição da regulação dos CCGs dependendo do estado nutricional, metabólico e epigenético.

A interrupção ou desequilíbrio do sistema circadiano (FIGURA 1) pode acarretar complicações como obesidade, que é o acúmulo de gordura no corpo cujas causas podem ser diversas; diabetes mellitus tipo II, multifatorial decorrente da falta ou incapacidade da insulina exercer seus efeitos; doenças cardiovasculares, demência, entre outras.

Figura 01 - Representação esquemática do Sistema de Temporização do Ciclo Circadiano.



Fonte: Adaptado de FRANGAZO *et al.*, 2023.

3.1.2 CICLO CIRCADIANO E A ALIMENTAÇÃO

Aproximadamente 8,6 milhões de norte-americanos realizam trabalho por turnos (U.S DEPARTMENT OF LABOR, 2004), que está associado ao aumento do risco de obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (KNUTSSON *et al.*, 1987). O sistema de tempo circadiano endógeno, incluindo o núcleo supraquiasmático (SQN) no hipotálamo e os osciladores periféricos em órgãos vitais, regula de forma ideal grande parte da nossa fisiologia e comportamento ao longo das 24 horas do dia, quando está devidamente alinhado com o ciclo sono/vigília. No entanto, o trabalho por turnos está geralmente associado ao desalinhamento crônico entre o sistema de tempo circadiano endógeno e os ciclos comportamentais, incluindo os ciclos de sono/vigília e jejum/alimentação (SACK *et al.*, 1992).

Cada indivíduo possui um comportamento diferente que altera seu próprio sistema de temporização circadiano (PEREIRA, 2018). Outras alterações ocorrem por conta da alimentação, influenciando apetite e saciedade; deficiência na metabolização regulatória e alterações no sono são suficientes para aumentar os níveis de glicose e restringir a ação da insulina (BERNARDI *et al.*, 2009).

Figura 02 - Representação esquemática do Sistema de Temporização do Ciclo Circadiano.



Fonte: Adaptado de Stenvers *et al.* (2018) por Lopes e de Sá (2021).

O começo da temporização se dá por sinal luminoso e comportamento individual, ciclo sono-vigília, comportamento alimentar, liberação hormonal de cortisol, melatonina e temperatura corporal, chegando aos relógios periféricos e à realização de todas as funções durante o ciclo de 24 horas (STENVERS *et al.*, 2018).

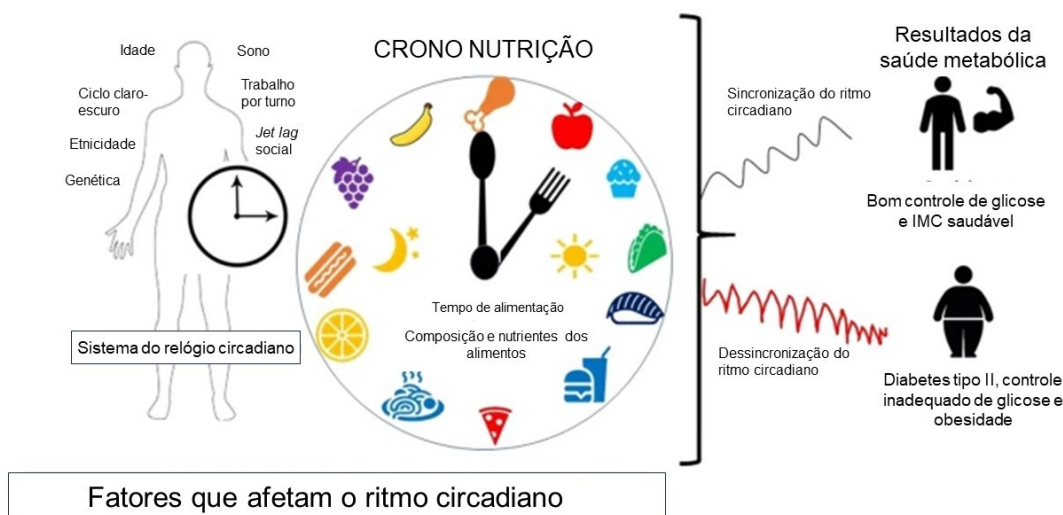
3.1.3 CICLO CIRCADIANO E A OBESIDADE

O sono insuficiente e o desalinhamento circadiano predisõem os indivíduos a problemas de saúde metabólica e promovem o ganho de peso e têm recebido maior atenção de pesquisas nos últimos dez anos (CHAPUT *et al.*, 2023).

A epidemia de obesidade está associada a uma carga de doenças substancial, complexa e crescente. Em 2016 a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu um relatório onde apontava que 22,1% da população brasileira estava acima do peso, utilizando como parâmetro o IMC (sobrepeso IMC > 30), padrão internacional que avalia o grau de sobrepeso e obesidade. As intervenções dietéticas e de estilo de vida constituem a base da gestão do peso, no entanto, a obesidade é multifatorial e difícil de abordar clinicamente. Comportamentos circadianos interrompidos, incluindo alimentação tardia, estão associados à obesidade. Com isso, a alimentação com restrição de tempo (Time Restricted Food), ou seja, a ingestão de calorias dentro de uma janela temporal específica, tem recebido crescente interesse como uma intervenção para perda de peso (CHAMBERS *et al.*, 2023).

Associando alimentação e sono, vários estudos mostraram que um encurtamento da duração do sono, FIGURA 3, contribui para um aumento do apetite e da ingestão calórica (SPAETH *et al.*, 2010). Os estudos realizados por Nedeltcheva *et al.*, (2013) mostraram que em uma situação de privação de sono e de restrição calórica simultâneas, havia um comportamento compensatório, bem como alterações metabólicas e neuroendócrinas, condicionando um aumento do apetite e uma diminuição do dispêndio de energia, dificultando a perda de massa gorda.

Figura 03 - Representação esquemática que descreve os fatores que afetam o sistema do relógio circadiano.

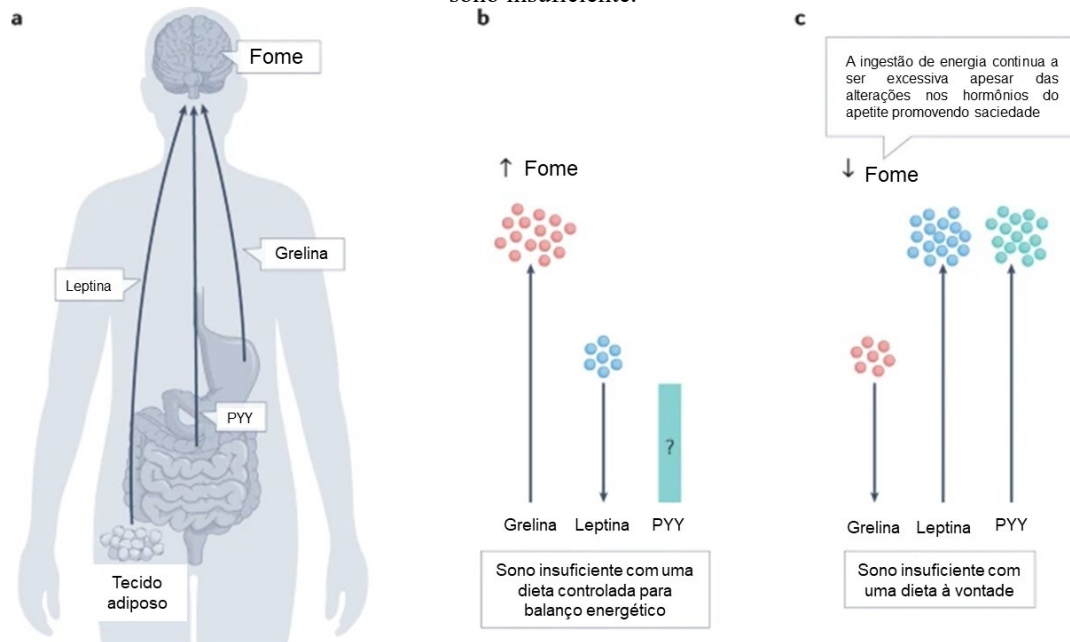


Fonte: Adaptado de Henry *et al.*, 2020.

A FIGURA 03 acima demonstra como o ciclo circadiano funciona e quais fatores o afetam, indicando certos alimentos e vícios também podem influenciar na relação dia e noite. O aumento no consumo de cafeína não somente como café, mas também como bebidas energéticas e bebidas à base de cola pode afetar o início do sono, principalmente após as 18 horas, reduzindo o tempo total do sono, sua eficiência e níveis de satisfação (KRISTJÁNSSON *et al.*, 2017; CLARK, LANDOLT, 2017). O tabagismo, por sua vez, embora menos prevalente no mundo, ainda está presente e a nicotina é um perturbador do sono (SHOCHAT, 2012). A nicotina, também, é um estimulante associado ao aumento da insônia e redução da duração do sono, principalmente se consumida à noite (NUÑEZ, 2021).

As bebidas alcoólicas, populares entre adultos e, agora, adolescentes, resultam em distúrbios do sono (GRUCZA, 2018; OWENS, 2014). Aqueles que bebem álcool antes de dormir costumam sofrer interrupções no final do ciclo do sono, à medida que as enzimas hepáticas metabolizam o álcool; inclusive, essa interrupção pode levar à sonolência diurna no dia seguinte (EACRET *et al.*, 2020).

Figura 04 - Modelo de alterações nos hormônios do apetite, fome e ingestão energética em resposta ao sono insuficiente.



Fonte: Adaptado de CHAPUT *et al.*, 2022.

A FIGURA 04 acima demonstra as alterações hormonais de fome e ingestão energética decorrentes do sono insuficiente. A grelina, o hormônio periférico estimulador do apetite, e os hormônios da saciedade leptina e peptídeo-YY (PYY) voltam ao cérebro influenciando o apetite e a fome. Isto ocorre quando o sono é restrito, ou seja, insuficiente, mas a dieta é controlada visando o equilíbrio energético necessário para o dia a dia. A grelina aumenta e a leptina diminui, e o PYY aumenta sob uma dieta sem restrições durante o sono restrito, reduzindo os níveis de fome (CHAPUT, 2022).

3.1.4 CICLO CIRCADIANO E O DIABETES

A prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) tem aumentado ao longo dos anos, sendo já considerada uma epidemia, aproximadamente 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivem com diabetes, sendo que 90% dos casos é de DMT2. No Brasil, FIGURA 4, cerca de 15.733,6 pessoas convivem com o diabetes. As mudanças

na dieta e atividade social, juntamente a um rápido desenvolvimento e urbanização levaram a um aumento expressivo no número de pessoas acometidas com esta doença. O que antes era mais comum em idosos, agora está se desenvolvendo em crianças, adolescentes e jovens adultos (IDF, 2021).

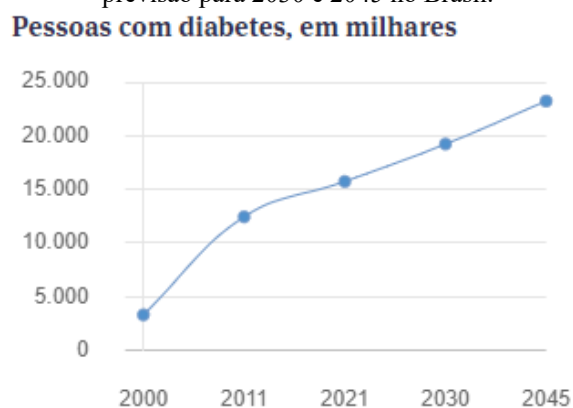
Uma pesquisa realizada pela Federação Internacional de Diabetes, mostrou que de 2000 a 2045, FIGURA 5, a perspectiva de crescimento dessa doença está estimada em quase 500%. A população mundial afetada em 2000 (FIGURA 6) era inferior a 5 mil pessoas, entretanto, a previsão é de acometer aproximadamente 25 mil pessoas até 2045 (IDF, 2021).

Figura 05 - Representação da estimativa de pessoas com diabetes, em milhares, nos anos de 2000 a 2021 e previsão para 2030 e 2045 no Brasil.

Num relance	2000	2011	2021	2030	2045
Estimativas de diabetes (20-79 anos)					
Pessoas com diabetes, em milhares	3.310,4	12.440,0	15.733,6	19.224,1	23.223,6
Prevalência comparativa de diabetes ajustada por idade, %	-	10.1	8.8	10.2	10.9
Pessoas com diabetes não diagnosticada, em milhares	-	-	5.025,3	-	-
Proporção de pessoas com diabetes não diagnosticada, %	-	-	31,9	-	-

Fonte: Federação Internacional de Diabetes, 2021.

Figura 06 - Representação gráfica de pessoas com diabetes, em milhares, nos anos de 2000 a 2021 e previsão para 2030 e 2045 no Brasil.



Fonte: Federação Internacional de Diabetes, 2021.

A DMT2 manifesta-se através do desenvolvimento de hiperglicemia em jejum e pós-prandial que contribui para o aparecimento de várias complicações e comorbidades (JAVEED; MATVEYENKO, 2018). Para além dos fatores frequentemente associados ao aumento da prevalência da DMT2, também o trabalho por turnos tem sido implicado nesta doença. Vários estudos permitiram estabelecer uma relação entre a disrupção circadiana condicionada pelo trabalho por turnos e o aumento do risco de DMT2.

Spiegel *et al.*, (1999) foram os primeiros a descrever a influência da privação do sono na síndrome metabólica. Tal estudo permitiu analisar a tolerância à glicose (TG) em 11 indivíduos após uma restrição de sono de quatro horas por noite, durante 6 noites, comparando com dados pós fase de recuperação do sono. Com isso, foi verificado que tanto a TG quanto a resposta da insulina à glicose diminuíram cerca de 30% nos períodos de encurtamento do tempo do sono. Mostrando, então, que o metabolismo da glicose é diretamente influenciado pela redução do tempo de sono, que leva a efeitos adversos da TG a longo prazo (SPIEGEL *et al.*, 1999).

Outro estudo concluiu que indivíduos sujeitos a uma restrição de sono de quatro horas por noite, durante cinco noites, apresentavam menos sensibilidade periférica à insulina. Sendo assim, a restrição do tempo de sono provocou uma modulação do metabolismo hepático caracterizada pelo aumento da oxidação hepática de gordura, aumento da gliconeogênese e diminuição da glicogenólise (RAO *et al.*, 2015).

4. CONCLUSÃO

Considerando todos os estudos analisados, foi possível perceber que o sistema circadiano está relacionado com a regulação do metabolismo. Assim como foi possível definir e compreender os fatores de transcrição CLOCK e BMAL1, importantes reguladores que constituem os relógios circadianos e que os horários em que se come é relevante para o controle da glicose, tolerância à glicose, aumento ou diminuição da fome, entre outros fatores anteriormente citados.

Além disso, os estímulos externos e/ou artificiais também são prejudiciais à saúde do sono, tais como luzes artificiais após as 18 horas, incluindo as de dispositivos eletrônicos com a emissão de luz azul; e cafeína e demais estimulantes.

Portanto, o ciclo circadiano está diretamente ligado às funções do corpo e ao desenvolvimento das doenças metabólicas, como Diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade, pois, a privação do sono afeta diretamente os sinais de fome e saciedade, bem como controle e tolerância de glicose. O cuidado com o ciclo circadiano, bem como as implicações de negligenciá-lo, são de extrema importância atualmente, principalmente considerando que a saúde e as doenças metabólicas vêm aumentando, gerando graves problemas de saúde pública.

REFERÊNCIAS

- CRANE, B. R.; YOUNG, M. W. Interactive features of proteins composing eukaryotic circadian clocks. **Annual Review of Biochemistry**, v. 83, p. 191-219, 2014.
- SCHEER, F. A. J. L.; HILTON, M. F.; MANTZOROS, C. S.; SHEA, S. A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 11, p. 4453-4458, 2009.
- HUGHES, M. E.; TACCHIO, L. D.; HAYES, K. R.; VOLLMERS, C.; PULIVARTHY, S.; BAGGS, J. E.; PANDA, S.; HOGENESCH, J. B. Harmonics of circadian gene transcription in mammals. **PLoS genetics**, v. 5, n. 4, 2009.
- PANDA, S., Circadian physiology of metabolism. **Science**, v. 354, n. 6315, 2016.
- PAGE, A. J.; CHRISTIE, S.; SYMONDS, E.; LI, H. Circadian regulation of appetite and time restricted feeding. **Physiology & Behavior**, v. 220, 2020.
- SAINI, C.; LIANI, A.; GOS, P.; SCHIBLER, U. The Mammalian Circadian Timing System: Synchronization of Peripheral Clocks. **CHS Symposia**, v. 76, p. 39-47, 2011.
- KONOPKA, R.J., BENZER S. Clock Mutants of Drosophila Dielanogaster. **Proc Natl Acad Sci USA**, 68(9):2112-6, 1971.
- RALPH, MR.; MENAKER, M. A mutation of the circadian system in golden hamsters. **Science**. 1988;241(4870):1225-7.
- CHAPUT, JP., MCHILL, A.W., COX, R.C. *et al.* The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. **Nat Rev Endocrinol**. v. 19, p. 82-97, 2023.
- NEDELTCHEVA, A V; KILKUS, JM; IMPERIAL, J; SCHOELLER, DA; PENEV, PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. **Ann Intern Med**. 2010;153(7):435-41.
- SPAETH, AM; DINGES, DF; GOEL, N. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake, and meal timing in healthy adults. **Sleep**. 2013; 36 (7): 981-90.
- JAVEED, N; MATVEYENKO, AV. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. **Physiology**. 2018; 33:138-50.

SPIEGEL, K; LEPROULT, R; VAN CAUTER, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. **Lancet**. 1999; 354:1435–9.

PEREIRA, S. D.; TUFIK, S.; PEDRAZZOLI, M. Moléculas que marcam o tempo: implicações para os fenótipos circadianos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 2009; (31), 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual de Saúde. Síndromes Metabólicas. Brasília, 2017.

International Diabetes Federation, 2021. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/data/en/country/27/br.html>>. Acesso em: 18 de out. de 2023.

International Diabetes Federation, 2021. Disponível em: <<https://idf.org/about-diabetes/type-2-diabetes/>>. Acesso em: 18 de out. de 2023.

DOL.GOV. U.S. Department of Labor. Labor Department. Disponível em: <<https://www.dol.gov/>>. Acesso em: 20 de out. de 2023.

PAHO.ORG. Organização Pan-Americana da Saúde. Tópicos. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos>>. Acesso em: 30 de out. de 2023.