

**UNIVERSIDADE TIRADENTES
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**ALLAN LUCAS RODRIGUES PRADO
CARLOS EDUARDO DA ROCHA**

CRONONUTRIÇÃO NO MANEJO DA OBESIDADE

**ESTÂNCIA/SE
2022**

**ALLAN LUCAS RODRIGUES PRADO
CARLOS EDUARDO DA ROCHA**

CRONONUTRIÇÃO NO MANEJO DA OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade
Tiradentes – UNIT, como requisito
parcial a obtenção do título de
bacharel em Nutrição sob orientação
do Prof. Dr. Hugo José Xavier Santos

**ESTÂNCIA/SE
2022**

RESUMO

A obesidade é compreendida como uma das grandes ameaças globais em termos de saúde. É conceituada como o acúmulo excessivo de tecido adiposo e está fortemente associada a inúmeras complicações, como o surgimento de diabetes mellitus, esteatose hepática, doenças cardiovasculares e até mesmo câncer. A Crononutrição é, basicamente, uma ligação entre duas áreas, Cronobiologia e Nutrição, e dessa forma estudam a correlação entre o alimento e o horário que ele deve ser ingerido de acordo com o ciclo circadiano, além de sua interação em eixos hormonais, metabolismo de substâncias e seu impacto no sono e vice-versa. O estudo apresentado é resultado de pesquisa bibliográfica integrativa, tendo como objetivo o alcance de informações ligadas ao tema Crononutrição, e sua condução diante da obesidade. A pesquisa ocorreu no período entre os meses de janeiro a maio de 2022, sendo analisadas de maneira qualitativa e quantitativa em plataformas digitais artigos de periódicos 2012 até o ano atual. Desta forma a proposta desse estudo foi fazer um levantamento bibliográfico das pesquisas sobre crononutrição, o efeito de ação no ritmo circadiano, inter-relacionando com a obesidade. Embora atualmente seja uma área de investigação, alguns estudos recentes em humanos já sugerem que uma alimentação programada pode se apresentar como uma abordagem benéfica para aumentar consideravelmente a perda de peso e o controle glicêmico.

PALAVRAS-CHAVES: Crononutrição, obesidade, ritmo circadiano

ABSTRACT

Obesity is understood as one of the great global threats in terms of health, it is conceptualized as the excessive accumulation of adipose tissue and is strongly associated with numerous complications, such as the emergence of diabetes mellitus, hepatic steatosis, cardiovascular diseases and even cancer. Chrononutrition is basically a link between two areas, Chronobiology and Nutrition, and in this way they study the correlation between food and the time it should be ingested according to the circadian cycle, in addition to its interaction in hormonal axes, metabolism of substances and its impact on sleep and vice versa. The study presented is the result of an integrative bibliographic research, aiming to reach information related to the topic Chrononutrition, and its conduct in the face of obesity. The research took place in the period between January and May 2022, being analyzed qualitatively and quantitatively on digital platforms journal articles from 2012 to the current year. In this way, the purpose of this study was to make a bibliographic survey of research on chrononutrition, the effect of action on the circadian rhythm, interrelating with obesity, although it is currently an area of investigation, some recent studies in humans have already suggested that a programmed diet may present itself as a beneficial approach to significantly increase weight loss and glycemic control.

KEYWORDS: Chrononutrition, obesity, circadian rhythm

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo geral.....	7
2.2 Objetivos Específicos.....	7
3. MATERIAIS E METÓDOS	8
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
4.1 Ritmo circadiano e Crononutrição.....	13
4.2 Fatores de cronodisrupção, homeostase energética e obesidade.....	16
4.3 Fisiologia hormonal do ciclo circadiano.....	18
5. CONCLUSÃO.....	20
6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é compreendida como uma das grandes ameaças globais em termos de saúde, é observada ao longo das últimas décadas um aumento importante da sua prevalência, com números alarmantes entre os anos de 1974 e 2014. A partir dos anos 1990 tal aumento atingiu os países considerados de renda baixa e média, onde se enquadra o Brasil, alguns desses países viram sua carga de obesidade dobrar.

A obesidade é conceituada como o acúmulo excessivo de tecido adiposo e está fortemente associada a inúmeras complicações, como o surgimento de diabetes mellitus, esteatose hepática, doenças cardiovasculares e até mesmo câncer. Sendo a obesidade uma doença multifatorial, envolvendo eixos hormonais, sociais, ambientais e entre outras., várias estratégias de tratamento foram desenvolvidas, porém ainda é um desafio indivíduos obesos conseguirem atingir um patamar de peso saudável e manter-se nesse estado (MAZRI et al., 2021).

Os relógios circadianos organizam o metabolismo, a fisiologia e o comportamento dos organismos ao longo do ciclo diurno e noturno, controlando os ritmos diários, alimentação e a periodicidade. A descompensação do ciclo normal de sono/vigília está associada a uma tendência de alimentação em horários irregulares, e eventualmente, a ruptura circadiana altera os níveis hormonais e metabólicos estando associado a distúrbios circadianos, aumentando as chances de ganho de peso, dessa forma a alimentação e o horário das refeições são importantes reguladores do ritmo circadiano, conseqüentemente pode-se afirmar que disfunções no relógio biológico podem estar envolvidos no desenvolvimento da obesidade (ENGIN, 2017).

O cenário atual no qual nos encontramos, com um ambiente altamente obesogênico em suas características, e de diversas dificuldades à adesão aos tratamentos mais convencionais para controle de obesidade (aqueles que utilizam restrição calórica como abordagem terapêutica central), nos faz olhar para outras estratégias para lidar com este problema, principalmente as que sugerem um maior comprometimento a longo prazo, o que acaba refletindo

melhores resultados nos padrões alimentares da população, e apesar das evidências acerca da relação tempo/alimentação serem ainda pouco relevantes, a Crononutrição surge como mais uma arma a disposição no manejo da obesidade e doenças associadas (HAWLEY et al, 2020).

A Crononutrição é basicamente uma ligação entre duas áreas, Cronobiologia e Nutrição, e dessa forma estudam a correlação entre o alimento e o horário que ele deve ser ingerido de acordo com o ciclo circadiano, além de sua interação em eixos hormonais, metabolismo de substâncias e seu impacto no sono e vice-versa. No entanto, pouco se sabe sobre como a ingestão de energia é distribuída ao longo do dia nas populações existentes e o seu potencial exercido dentro do processo, embora a importância do ritmo circadiano na fisiologia e no metabolismo da alimentação humana tenha sido reconhecida há muito tempo, seu impacto na nutrição e no metabolismo ainda é algo relativamente novo e é uma área de interesse evolutivo. (ALMOOSAWI et al., 2016).

A presente revisão aborda os aspectos relacionados ao manejo da obesidade fazendo uso da Crononutrição como ferramenta para tal. Para melhor entendimento da proposta o texto visita áreas de importância metodológica como o papel dos reguladores circadianos e seus efeitos no metabolismo de lipídio, melatonina e outros componentes associados com o processo natural da fisiologia circadiana, além de contextualizar o surgimento do trabalho por turnos e como a interrupção circadiana se apresenta como um preditor de obesidade.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Analisar os impactos da Crononutrição sobre os ritmos circadianos e como este se relaciona com a obesidade.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o ritmo circadiano e suas influências sobre as respostas fisiológicas à alimentação.
- Explicar como a alimentação pode interferir no adequado funcionamento do sistema circadiano
- Avaliar os efeitos da Crononutrição sobre os índices de obesidade

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado inicialmente através de buscas de artigos publicados acerca do tema proposto. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados PUBMED e Wiley Online Library entre julho de 2021 e maio de 2022 e teve como descritores de saúde os seguintes termos: “CHRONONUTRITION”, “CIRCADYAN RHYTHM” e “OBESITY”. O idioma inglês foi utilizado como critério de inclusão, além do período de tempo compreendido entre 2012 e 2022 (últimos 10 anos de literatura). A busca por artigos foi iniciada utilizando o descritor principal (CHRONONUTRITION) o que resultou em 159 trabalhos publicados no período escolhido, a partir disso, os demais descritores foram associados a triagem, resultando em 51 artigos. Após análise de relação, alguns estudos foram excluídos por não estarem alinhados com a proposta do presente estudo,

o que gerou um número final de 45 trabalhos, todos foram lidos e destes, 21 fazem parte desta revisão.

QUADRO 1. DEMONSTRATIVO DOS ARTIGOS LIDOS E CLASSIFICADOS POR TEMA/AUTOR/ANO.

TEMA	TÍTULO	AUTOR/ANO
RITMO CIRCADIANO	Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans	JOHNSTON, Jonathan D.; ORDOVÁS, José M.; SCHEER, Frank A.; <i>et al.</i> 2016
	Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance	Serin Y, Acar Tek N. 2019
	How to time the time - A preface to the special issue Circadian Rhythms in the Brain.	Stehle JH, Zemmar A, Hausmann L. 2021
	Circadian Rhythms in Resting Metabolic Rate Account for Apparent Daily Rhythms in the Thermic Effect of Food.	Ruddick-Collins, Leonie C et al. 2022
CRONONUTRIÇÃO	Potential Role for the Gut Microbiota in Modulating Host Circadian Rhythms and Metabolic Health	Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. 2019
	Time Restricted Eating: A Dietary Strategy to Prevent and Treat Metabolic Disturbances	SCHUPPELIUS, Bettina; PETERS, Beeke; OTTAWA, Agnieszka; <i>et al.</i> 2021
	Nutrition and the circadian system	POTTER, Gregory D. M.; CADE, Janet E.; GRANT, Peter J.; <i>et al.</i> 2016
	Chrononutrition	Oda H. 2015
	The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review	MAZRI, Fatin Hanani; MANAF, Zahara Abdul; SHAHAR, Suzana; <i>et al.</i> 2019

Personality, Chrono-nutrition and Cardiometabolic Health: A Narrative Review of the Evidence	AL ABDI, Tamara; ANDREOU, Eleni; PAPAGEORGIOU, Alexia; et al. 2020
Chrono-nutrition and n-3 polyunsaturated fattyacid]	Shibata S, Furutani A. 2018
Meal irregularity and cardiometabolic consequences: results from observational and intervention studies.	Pot GK, Almoosawi S, Stephen AM. 2016
Consequences of Circadian Disruption in Shift Workers on Chrononutrition and their Psychosocial Well-Being	MOHD AZMI, N. A. S. et al. 2020
A Smartphone Intervention to Promote Time Restricted Eating Reduces Body Weight and Blood Pressure in Adults with Overweight and Obesity: A Pilot Study	PRASAD, Malini; FINE, Keenan; GEE, Allen; et al. 2021
Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic	Laermans J, Depoortere I. 2016
Skipping Breakfast is Correlated with Obesity.	Watanabe Y, Saito I, Henmi I, et al. 2014
Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity	Engin, Atilla. 2017
Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men	Hawley JA, Sassone-Corsi P, Zierath JR. 2020
Chrono-nutrition: a review of current evidence from observational studies on global trends in time-of-day of energy intake and its association with obesity	ALMOOSAWI, S.; VINGELIENE, S.; KARAGOUNIS, L. G.; et al. 2016

	The clock diet: a practical nutritional guide to manage obesity through chrononutrition	BARREA, Luigi; FRIAS-TORAL, Evelyn; APRANO, Sara; et al. 2021
	Activity/inactivity circadian rhythm shows high similarities between young obesity-induced rats and old rats	BRAVO SANTOS, R; DELGADO, J; CUBERO, J; et al. 2016
	Chrononutrition in the management of diabetes	HENRY, Christiani Jeyakumar; KAUR, Bhupinder ; QUEK, Rina Yu Chin. 2020
	The Effect of Breakfast Skipping and Late Night Eating on Body Mass Index and Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.	Mirghani H. 2021
	Do Temporal Eating Patterns Differ in Healthy versus Unhealthy Overweight/Obese Individuals?	Mazri, Fatin Hanani et al. 2021
	Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism.	Li, Yuying et al. 2020
	The Impact of Meal Timing on Risk of Weight Gain and Development of Obesity: a Review of the Current Evidence and Opportunities for Dietary Intervention.	Davis R, et al. 2022
FISIOLOGIA HORMONAL	Polymorphic Appetite Effects on Waist Circumference Depend on rs3749474 CLOCK Gene Variant.	Espinosa-Salinas I, San-Cristobal R, Colmenarejo G, et al. 2020
	Light at night disrupts biological clocks, calendars, and immune function	Walker, William H 2nd et al. 2022
	Why meals during resting time cause fat accumulation in	Hara A, Satake A. 2021

	mammals? Mathematical modeling of circadian regulation on glucose metabolism.	
	The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence.	Astrid Selene Espinoza García, Alma Gabriela Martínez Moreno, Zyanya Reyes Castillo, 2021
	Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity.	Szewczyk-Golec, Karolina et al. 2015
	Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate diurnal patterns of feeding, locomotion, and metabolism	Faber, Chelsea L et al. 2021
	Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism	LI, Y. et al. 2020
	Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption	Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. 2017
	Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review	Guan, Qingyun et al. 2021
FATORES BIOPSISSOCIAIS	Is Abdominal Fat Distribution Associated with Chronotype in Adults Independently of Lifestyle Factors?	De Amicis R, Galasso L, Leone A, et al. 2020
	Effects of Shift Work on the Eating Behavior of Police Officers on Patrol.	Kosmadopoulos A, Kervezee L, Boudreau P, et al. 2020
	Relationships Between Food Groups and Eating	Wang C, Almoosawi S, Palla L. 2021

	Time Slots According to Diabetes Status in Adults From the UK National Diet and Nutrition Survey (2008-2017)	
	Meal Timing, Aging, and Metabolic Health	Kessler K, Pivovarova-Ramich O. 2019
	Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition	Pot GK. 2018
	A Smartphone Intervention to Promote Time Restricted Eating Reduces Body Weight and Blood Pressure in Adults with Overweight and Obesity: A Pilot Study	PRASAD, Malini; FINE, Keenan; GEE, Allen; et al. 2021
	A cross-sectional evaluation of the relationship between social jetlag and diet quality	Bodur M, Baspinar B, Özçelik AÖ. 2021
	Within-person comparison of eating behaviors, time of eating, and dietary intake on days with and without breakfast: NHANES 2005-2010.	Kant AK, Graubard BI. 2015
	Diurnal Patterns of Energy Intake Derived via Principal Component Analysis and Their Relationship with Adiposity Measures in Adolescents: Results from the National Diet and Nutrition Survey RP (2008-2012). Nutrients.	Palla L, Almoosawi S.2019
	Chrono-Nutrition: The Relationship between Time-of-Day Energy and Macronutrient Intake and Children's Body Weight Status.	Vilela, Sofia et al. 2019

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Ritmo circadiano e Crononutrição

O processo de globalização está altamente estabelecido e cada vez mais expansivo, com isso cada país se vê na necessidade de produzir cada vez mais e mais, um exemplo disso são os serviços 24 horas que estão implementados principalmente em áreas de segurança, saúde, transporte e também são encontrados em algumas indústrias. Isso faz com que a maioria das empresas implemente o modelo de trabalho por turnos. O trabalho por turnos permite que as empresas funcionem de modo ininterrupto, apenas estabelecendo rotatividade entre os funcionários, podendo variar em relação ao tempo e intervalo entre cada turno. Porém, já existem evidências de que o trabalho por turnos, principalmente aqueles de período noturno, causam complicações em relação a saúde dos funcionários se comparado aos de período diurno (AZMI et al, 2020).

A urbanização como um fenômeno atrelado a globalização também tem papel importante no surgimento dos trabalhos por turnos e nas consequências observadas, e esse fator pode ser resumido, de forma irônica, a um evento específico: a invenção da luz por Thomas Edison em 1879. A luz permitiu o surgimento dos trabalhos por turnos, visto que possibilitou o trabalho noturno. Além disso, a luz ao longo do que se chama de “noite biológica” tem função deletéria sobre o sistema circadiano, perturbando a atividade de sono e inibindo a produção de melatonina e, portanto, desregulando todo o sistema circadiano (POT, 2018).

De acordo com Hawley, Sassone-Corsi e Zierath (2020), a proliferação na taxa de diagnósticos de obesidade está crescente, e as recomendações atuais para mudanças primárias no estilo de vida, adesão a mudança de hábitos alimentares, está tendo um impacto limitado na redução da incidência de doenças, inclusive a obesidade. De fato, o acesso 24 horas por dia a alimentos ricos em energia e pobre em nutrientes acaba proporcionando mudança nos hábitos alimentares, cada vez mais desafiadora no longo prazo, dessa forma

torna-se emergente inovações em intervenções dietéticas que sejam socialmente aceitáveis, viáveis e alcançáveis a longo prazo, atrelado ao estilo de vida moderno, alterando de forma deliberada a janela de alimentação – jejum.

Os hábitos alimentares são influenciados pela disponibilidade dos alimentos, fome, saciedade, dessa forma ao nível biológico os horários de alimentação são predominantemente ditados por um mecanismo de tempo inerente, e quando a alimentação ocorre em horários regulares e antecipado, o relógio circadiano inicia vias de detecção de nutrientes para agir sinergicamente e manter a homeostase dos nutrientes. No entanto quando a alimentação ocorre em horários aleatórios do dia, essas mesmas vias responsivas pelos nutrientes fornecem informações ao relógio circadiano para uma "mudança de fase", essa mudança afeta agudamente o controle glicêmico por meio da deficiência na função das células e sensibilidade a insulina, aumentando os risco de desenvolver obesidade e outras doenças metabólicas. (HAWLEY et al, 2020).

A ritmicidade circadiana está presente em todos os aspectos da vida, e nos seres humanos não é diferente, é formada por uma rede endógena que recebe informações e/ou estímulos ambientais, mas que oscila mesmo na ausência deles. Os relógios circadianos, assim frequentemente identificados, podem exercer influência sobre um vasto grupo de processos biológicos, desde aspectos comportamentais e neurais até funções metabólicas e endócrinas. Todos esses processos são orquestrados principalmente através dos núcleos paraquiasmáticos no hipotálamo (SCN), além de compreender, de forma coadjuvante, "relógios periféricos" encontrados em outras regiões do corpo (SHEER et al, 2016).

Segundo Henry, Kaure Quek (2020), os ritmos circadianos são processos que ocorrem com uma periodicidade de aproximadamente 24 horas, regulados por osciladores moleculares endógenos chamados de relógio circadiano. Os efeitos da dieta na ritmicidade circadiana envolvem claramente uma relação entre fatores como horários das refeições, regularidade, frequência e nutrientes, conhecidas como Crononutrição. Evidências emergentes sugerem também que a crononutrição é influenciada pelo "cronotipo" de um indivíduo. O cronotipo é uma manifestação comportamental do sistema circadiano interno do relógio de um indivíduo, pelo que pode ser classificado para ter uma preferência pela manhã ou pela noite. Os indivíduos com um "cronotipo noturno" ou também

chamado de "cronotipo posterior" são movidos biologicamente para consumir alimentos mais tarde durante o dia.

Os ritmos circadianos dos indivíduos, conforme Marzi, et al. 2019, são treinados para se adaptar as mudanças externas, principalmente ao ciclo noite/dia, de forma que torne possível uma antecipação fisiológica favorável. Tal mecanismo interno é regulado para um período de 24 horas, podendo variar para cima ou para baixo, o que evidencia a importância do alinhamento entre o ciclo noite/dia com o ritmo circadiano, sendo a luz o sinal externo de maior atividade regulatória.

O cronotipo dos indivíduos tem sido correlacionado com a ingestão alimentar, principalmente aqueles que apresentam características do tipo posterior e nestes, observa-se uma baixa aceitação de dieta saudável, incluindo fatores como maior preferência para alimentos e bebidas açucaradas e menor adesão de vegetais. Uma concentração maior de calorias no período noturno foi associada a maiores riscos de desenvolver obesidade, além disso, o hábito de pular o café da manhã parece interferir na concentração pós-prandial de insulina, o que pode afetar o metabolismo glicolítico (MAZRI, et al., 2019).

Independente da fase metabólica em que o indivíduo se encontra (ativa/repouso), é necessário que ocorra um fornecimento constante de energia para produção de substâncias necessárias à vida (proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos e lipídios), tal homeostase energética é fruto de diversos eixos que sincronizam diversas vias metabólicas, e a perturbação dessa homeostase é fruto de alterações nos ritmos circadianos de alimentação e gasto de energia (HARA; SATAKE, 2021).

4.2 Fatores de cronodisrupção, homeostase energética e obesidade

A disrupção circadiana ou cronodisrupção é estabelecida de forma crônica e é entendida como a perda de sincronização efetiva entre os sinais externos e a fisiologia circadiana. É resultado de fatores como padrão alimentar perturbado/inadequado e trabalho por turnos. Um achado frequente resultante da cronodisrupção é a síndrome da alimentação noturna (NES), onde é observado um padrão dietético retardado em relação ao sono, é no final de tarde e noite que os alimentos são consumidos em sua maioria. Pessoas com NES

sofrem com IMC elevados e alteração da homeostase de marcadores circadianos e neuroendócrinos como a leptina, grelina e insulina (LEARMANS; DEPOORTERE, 2016).

Outro fator que desencadeia a cronodisrupção é a luz, mais especificamente a luz artificial noturna (ALAN), além da consolidação do sistema de trabalhos em turnos noturnos existe também o advento da tecnologia de smartphones, tablets, computadores e entre outros, o que contribui para uma alta incidência de ALAN na sociedade moderna. O problema é que a ALAN atrapalha a secreção de melatonina através do SCN, o que por sua vez, contribui para a desregulação do ciclo circadiano habitual (WALKER et al., 2021).

Para LI et al (2020), a disfunção do relógio circadiano tem sido analisada em diversas patologias, e na obesidade, tal mecanismo tem sido objeto de grande interesse metodológico. A fisiopatologia e a patogênese da obesidade são comumente atreladas ao acúmulo excessivo de tecido adiposo, resultado de consumo alimentar exacerbado, inatividade física, resistência à insulina, entre outros. Contudo, já é estabelecido que a ruptura circadiana seja ela por fatores genéticos ou ambientais (jet lag social, exposição noturna a luz, distúrbios do sono e entre outros.), prejudica de forma ampla o metabolismo lipídico, acelerando o surgimento da obesidade.

Mais evidencias que sustentam a relação entre o metabolismo lipídico e ritmo circadiano são compreendidas nos seguintes achados: dormir menos de 6-7 horas diariamente é associado a menores níveis de leptina, tolerância a glicose além de resistência à insulina e excessos alimentares; exposição noturna a luz artificial causa perturbação circadiana seguida de distúrbios no metabolismo lipídico, assim como a ingestão frequente de lanches noturnos (~00:00h) está associado a maiores índices de massa corporal (IMC) e obesidade (LI et al., 2020).

O ato de se alimentar está diretamente associado ao metabolismo e ao sistema circadiano e a alimentação na fase inativa acarreta alteração do relógio circadiano tanto a nível periférico quanto a nível central, induzindo distúrbios metabólicos e ganho de peso. Estudos mostram que esse padrão alimentar alterado eleva o risco do surgimento de doenças cardiovasculares e obesidade, e pode ser resultado, também, de uma cascata de fatores que se iniciam na privação de sono, alterando o ciclo sono/vigília, desajuste na fase de

jejum/alimentação, podendo causar falhas no metabolismo de lipídios e intolerância à glicose (SCHUPPELIUS et al., 2021).

Em conformidade com Serin e Acar Tek (2019), o metabolismo energético é organizado através da ação de diversas enzimas, hormônios e sistema de transporte, sendo mediado de acordo com o ritmo circadiano. Um dos fatores mais determinantes que afetam a taxa metabólica de repouso é o padrão de sono. Juntamente com o ritmo circadiano, o sono é o principal fator componente na sistematização do metabolismo energético e é dividido em duas fases: fase REM (rapid eye movement) e fase não-REM, sendo a fase REM de maior atividade metabólica devido a fatores específicos (sonhos, atividade do sistema nervoso simpático, aumento da frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial e temperatura corporal) se configurando com a fase de maior demanda energética. Deste modo, o desajuste no ciclo do sono causado por trabalhos em turnos, sono tardio, jet lag, entre outros, pode causar uma depressão da taxa metabólica basal por consequência da alteração no tempo da fase REM.

4.3 Fisiologia hormonal do ciclo circadiano

O comportamento alimentar e o equilíbrio energético sofrem influência direta do sistema nervoso central e dois hormônios se destacam nesse contexto neuroendócrino de controle metabólico: grelina e leptina. É no hipotálamo que ocorre o controle primário de regulação alimentar, onde a grelina atua promovendo a ingestão/busca por alimentos, e a leptina causando a inibição do mesmo, fazendo com que ambas participem do processo de regulação do apetite. É justo dizer que o hábito alimentar pode ser afetado por outros fatores antes mesmo da ingestão de alimentos propriamente dita, como fatores ambientais, psicossociais e biológicos, alterações nesses fatores predispõem o surgimento de distúrbios nutricionais (ESPINOZA GARCÍA; MARTÍNEZ MORENO; REYES CASTILLO, 2021).

Apesar de ser produzida em outros tecidos, a principal fonte de leptina é o tecido adiposo e a secreção dessa proteína através dos adipócitos se assemelha a atividade circadiana da melatonina, com níveis baixos nas

primeiras horas do dia (8h – 9h), aumentando progressivamente até atingir seu pico por volta de 00:00 e 02:00h. A leptina atua no controle do peso corporal e balanço energético, no entanto, em obesos há um constante aumento nos níveis de leptina que por sua vez, atrelado a outros fatores, acaba gerando uma resistência à sua ação, dificultando o controle do apetite nesses indivíduos. Já foi demonstrado que leptina e melatonina ativam as mesmas vias de sinalização intracelular, portanto a melatonina pode simular a ação da leptina a nível hipotalâmico, repassando informações sobre os estoques de energia corporal (SZEWCZYK-GOLEC; WOŹNIAK; REITER, 2015).

Com base no que relata Faber et al., (2021), embora seja descrita a relevância do SCN no controle circadiano, a própria disponibilidade de alimentos pode arrastar o ritmo independentemente do SCN, evidências mostram que roedores com danos no SCN e com consequentes alterações circadianas se beneficiam de alimentação programada, conseguindo reorganização circadiana positiva, o que sugere reguladores extra-SCN que trabalham de acordo com a disponibilidade de alimentos. O núcleo hipotalâmico dorsomedial (DMH) é descrito como o possível mediador desse processo paralelo, atuando com o núcleo arqueado, já são encontradas correlações entre lesão de DMH e interrupção nos ciclos circadianos na alimentação, temperatura central e locomoção. Ainda não está completamente elucidada a forma com que o DMH media tal processo, no entanto, estudos recentes indicam sensibilidade à disponibilidade de alimentos por parte de neurônios expressores de receptor de leptina (DMH-LepR), além de estabelecerem conexões sinápticas de inibição com neurônios de proteína relacionada a cutia (AgRP).

A melatonina é outro hormônio modulador do ritmo circadiano, sintetizada na glândula pineal e controlada pelo SCN e atua em diferentes funções através de seus 2 principais receptores de melatonina (MT1 e MT2). Tendo em vista que a melatonina é conhecida por seu papel modulador do ritmo circadiano e que este quando em distúrbio aumenta o risco de ganho de peso e desequilíbrio energético, é possível destacar a importância da melatonina na interação entre o ritmo circadiano e o metabolismo lipídico. O papel da melatonina na homeostase do tecido adiposo e suas adipocinas é comumente relatado, além disso, efeitos da melatonina por vias dos principais genes circadianos (CLOCK e BMAL1) podem regular níveis de glicose diurna, níveis de triglicerídeos, síntese

lipídica, e metabolismo de carboidratos, potencialmente revertendo desarmonias circadianas e conseqüentemente reduzindo ou inibindo o surgimento da obesidade (GUAN et al., 2021).

É possível dizer que o sistema circadiano tem início no olho, e perpassa através da glândula pineal com a produção de melatonina, em mamíferos tendo ação desde o estado fetal graças a melatonina materna. A secreção de melatonina é mediada pela luz e durante a noite é suprimida quando ocorre exposição a luz, depende do espectro, da intensidade e duração. A supressão da secreção de melatonina é fator preditivo de desordem circadiana e de agravos ao sono, que também contribuem ativamente para os distúrbios do sistema. Indivíduos submetidos a luz entre 00:00h e 04:00h sofrem inibição total da secreção desse hormônio enquanto durar a exposição, a dessincronização circadiana pode gerar sintomas como: fadiga persistente, distúrbios do sono, distúrbios de humor e depressão (TOUITOU; REINBERG; TOUITOU, 2017).

5. CONCLUSÃO

Apesar de ser uma área de interesse relativamente nova, os estudos concluídos até então sugerem que a crononutrição pode ser mais uma ferramenta de prevenção e manejo da obesidade, principalmente em grupos populacionais mais expostos aos efeitos da dessincronização circadiana (profissionais de saúde, trabalhadores noturnos, etc), além de melhorar a saúde destes grupos sem necessariamente prejudicar seu desempenho social. Aliado a isso, a abordagem nutricional relacionada a crononutrição pode de ser feita de forma mais relevante sendo trabalhada nos cursos de graduação de forma mais aprofundada, sendo necessário o desenvolvimento de novos estudos para investigar e avaliar o real impacto entre a hora do dia em que ocorre ingestão de energia e sua influência sobre o ganho de peso.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMOOSAWI, S. et al. Chrono-nutrition: a review of current evidence from observational studies on global trends in time-of-day of energy intake and its association with obesity. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 4, p. 487–500, 1 nov. 2016.
2. ENGIN, A. Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity. **Obesity and Lipotoxicity**, p. 19–52, 2017.
3. ESPINOZA GARCÍA, A. S.; MARTÍNEZ MORENO, A. G.; REYES CASTILLO, Z. The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)**, v. 68, n. 9, p. 654–663, nov. 2021.
4. FABER, C. L. et al. Leptin receptor neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate diurnal patterns of feeding, locomotion, and metabolism. **eLife**, v. 10, 2 fev. 2021.
5. GUAN, Q. et al. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 218, 25 dez. 2021.
6. HARA, A.; SATAKE, A. Why meals during resting time cause fat accumulation in mammals? Mathematical modeling of circadian regulation on glucose metabolism. **Journal of Mathematical Biology**, v. 83, n. 3, 9 ago. 2021.
7. HAWLEY, J. A.; SASSONE-CORSI, P.; ZIERATH, J. R. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. **Diabetologia**, 6 ago. 2020.
8. HENRY, C. J.; KAUR, B.; QUEK, R. Y. C. Chrononutrition in the management of diabetes. **Nutrition & Diabetes**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 19 fev. 2020.
9. JOHNSTON, J. D. et al. Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans. **Advances in Nutrition**, v. 7, n. 2, p. 399–406, 1 mar. 2016.
10. LAERMANS, J.; DEPOORTERE, I. Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic. **Obesity Reviews**, v. 17, n. 2, p. 108–125, 23 dez. 2015.

11. LI, Y. et al. Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism. **Journal of Pineal Research**, v. 69, n. 3, 7 ago. 2020.
12. MAZRI, F. et al. Do Temporal Eating Patterns Differ in Healthy versus Unhealthy Overweight/Obese Individuals? **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 4121, 17 nov. 2021.
13. MAZRI, F. H. et al. The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 1, p. 68, 20 dez. 2019.
14. MOHD AZMI, N. A. S. et al. Consequences of Circadian Disruption in Shift Workers on Chrononutrition and their Psychosocial Well-Being. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 6, p. 2043, 19 mar. 2020.
15. ODA, H. Chrononutrition. **Journal of nutritional science and vitaminology**, v. 61 Suppl, p. S92-4, 2015.
16. POT, G. K. Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 3, p. 189–198, 2018.
17. SCHUPPELIUS, B. et al. Time Restricted Eating: A Dietary Strategy to Prevent and Treat Metabolic Disturbances. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 12 ago. 2021.
18. SERIN, Y.; ACAR TEK, N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 74, n. 4, p. 322–330, 2019.
19. SZEWCZYK-GOLEC, K.; WOŹNIAK, A.; REITER, R. J. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. **Journal of Pineal Research**, v. 59, n. 3, p. 277–291, 14 jul. 2015.
20. TOUITOU, Y.; REINBERG, A.; TOUITOU, D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. **Life Sciences**, v. 173, p. 94–106, mar. 2017.

21. WALKER, W. H. et al. Light at night disrupts biological clocks, calendars, and immune function. **Seminars in Immunopathology**, v. 44, n. 2, p. 165–173, 3 nov. 2021.