REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

SINCRONIZAÇÃO DO CICLO CIRCADIANO E MANUTENÇÃO DO EQUILÍBRIO METABÓLICO DA GLICOSE

Gabriela Ito Barbosa da Silva[1]; Catarina Akiko Miyamoto[2]*

[1] Farmacêutica – FITL/AEMS; [2] Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP, Pós-doutorado - Weill Medical College of Cornell University, docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas - FITL/AEMS
* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO
O sistema circadiano é composto por um marcapasso biológico central localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo e de vários relógios periféricos que capacitam os organismos a sincronizar suas atividades biológicas com o ambiente externo. O NSQ alinha os ritmos biológicos pela captação de informações ambientais e fisiológicas transmitidas por três vias de regulação circadiana (trato retino-hipotalâmico (RHT), trato geníclulo-hipotalâmico (GHT) e via serotoninérgica). O RHT fornece informações sobre o ciclo claro/escuro, fundamental para a percepção da luz e a regulação do ritmo circadiano. O GHT serve como condutor indireto da informação fótica e complementa o papel do RHT ao fornecer informações adicionais sobre o ambiente luminoso. A via serotoninérgica exerce sua ação pela serotonina que medeia a informação fótica. O NSQ recebe estímulos visuais diretamente da retina, os quais fornecem informações sobre a alternância entre luz e escuridão no ambiente, conhecida como ciclo claro/escuro. Os sinais luminosos sincronizam as oscilações dos neurônios do NSQ, que por sua vez, transmitem essas informações aos relógios periféricos situados em outras regiões do cérebro e órgãos através de vias sinápticas oscilatórias e/ou hormonais. Assim, todos os ritmos biológicos (relógios central e periféricos) do organismo estão sincronizados com o ciclo claro/escuro para uma variedade de comportamentos. No entanto, a dessincronização dos ciclos comportamentais com os naturais de luz pode ocasionar disfunção metabólica, como hiperglicemia e dislipidemia, que contribuem para a glicolipotoxicidade, prejudicar as células β pancreáticas e afetar a sensibilidade à insulina com aumento do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo II.

PALAVRAS-CHAVES: NSQ; relógios circadianos periféricos; osciladores circadianos; metabolismo glicêmico.

1 INTRODUÇÃO

A fisiologia dos organismos varia significativamente entre o dia e a noite, e representa uma adaptação essencial para enfrentar os diferentes desafios ambientais que ocorrem em diversas horas do dia, como variações nas condições de luz, temperatura, disponibilidade de alimentos ou presença de predadores (HURLEY; LOROS; DUNLAP, 2016).

Essas mudanças rítmicas fisiológicas ou ciclo circadiano (origem latina - *circa* = cerca e *diēm* = dia) são ciclos de 24 horas regulados por osciladores moleculares endógenos que preparam o organismo para eventos que ocorrem ao longo do dia, como parâmetros

fisiológicos (secreção hormonal, batimentos cardíacos, fluxo sanguíneo renal, ciclo sono-vigília), metabólicos e variações na temperatura corporal (ALBRECHT; EICHELE, 2003). Esses osciladores podem ser ajustados e sincronizados por uma variedade de sinais externos ambientais (*zeitgebers*) que atuam como sincronizadores dos ritmos biológicos internos com o ambiente externo (ALBRECHT, 2012). No entanto, as mudanças fisiológicas rítmicas não são impulsionadas pelas alterações ambientais, já que os ritmos persistem mesmo em condições constantes. Em vez disso, esses ritmos são gerados por um "relógio biológico" endógeno ou "marca-passo", localizados no núcleo supraquiasmático do hipotálamo (NSQ) (HURLEY; LOROS; DUNLAP, 2016).

Diversos aspectos do metabolismo exibem ritmos circadianos, como variação nos níveis de glicose, insulina e leptina (STURIS et al., 1995). Há relação entre a variação genética no gene do relógio e nos níveis de glicose em jejum (DUPUIS et al., 2010), obesidade e síndrome metabólica (SCOTT; CARTER; GRANT, 2008). Essas descobertas têm gerado um crescente interesse na compreensão do papel dos sistemas circadianos em interação com o organismo (SCOTT; CARTER; GRANT, 2008), como o horário de trabalho em turnos, que indicam maior incidência de diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares (BASS; TAKAHASHI, 2010).

Em 1970, surge a primeira evidência de que o metabolismo da glicose é regulado pelo relógio biológico ao se observar variações diurnas nos níveis de glicemia independente do tempo em jejum, com pico pela manhã e diminuição no período tarde-noite (HULMÁN et al., 2013). Durante a madrugada, ocorre diminuição da sensibilidade à insulina e o corpo tende a produzir mais glicose (gliconeogênese) para fornecer energia ao dia seguinte (LEE et al., 1992). Além disso, a liberação do cortisol pode contribuir para o aumento na produção de glicose (SAAD et al., 2012).

Estudos epidemiológicos têm revelado associações significativas entre certos estilos de vida que afetam o ritmo circadiano e um maior risco de desenvolvimento doenças. Indivíduos sujeitos a horários de trabalho noturnos, enfrentam aumento de até 40% no risco de desenvolver *diabetes mellitus* tipo 2, em comparação com os que mantêm uma rotina de trabalho diurna convencional (VETTER et al., 2018). Os diabéticos apresentam níveis elevados de hemoglobina glicada que persistem após turnos rotativos (ou não), idade, uso de insulina, duração do sono e baixa ingestão diária de carboidratos. Além disso, observa-se que jantares tardios, quando coincidem com picos de melatonina, prejudicam a tolerância à glicose (MANODPITIPONG et al., 2017).

A compreensão do ciclo circadiano e dos padrões metabólicos naturais é de extrema importância, pois isso permite identificar os momentos mais adequados para realizar atividades como alimentação, sono, exposição à luz intensa, prática de atividade física e, até mesmo, a administração de medicamentos. Ao se ajustar os hábitos diários de acordo com esses ritmos, pode-se mitigar os riscos de desenvolver doenças metabólicas e promover melhor saúde geral (MOHAWK; GREEN; TAKAHASHI, 2012).

O objetivo deste trabalho é descrever a importância da sincronização do ciclo circadiano para a manutenção do metabolismo da glicose.

Este trabalho se baseou em artigos internacionais publicados em plataformas especializadas, como PubMed e Google Acadêmico. As palavras chaves inicialmente utilizadas foram ritmo circadiano, metabolismo energético, desalinhamento circadiano, sensibilidade a insulina e controle glicêmico. Priorizaram-se artigos recentes (2014-2024), porém os mais antigos de relevância foram considerados.

2 CICLO CIRCADIANO

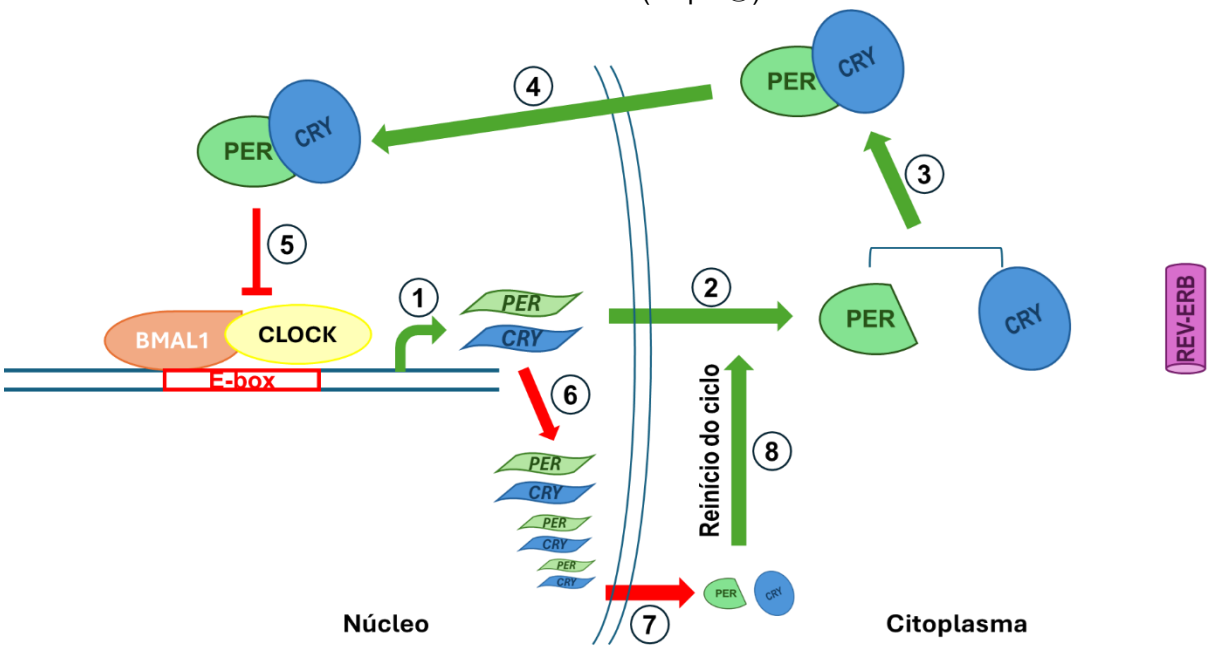
O sistema circadiano é composto por um marcapasso biológico central localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo e de vários relógios periféricos que capacitam os organismos a sincronizar suas atividades biológicas com o ambiente externo (WELSH; TAKAHASHI; KAY, 2010).

2.1 Marcapasso biológico central

O relógio molecular é composto por três *loops*, principal; *retinoic acid receptor-related orphan receptor* (ROR/REV-ERB) e *proline and acidic amino acid-rich basic leucine zipper* (PAR-bZIP) (LOWREY; TAKAHASHI, 2011).

O loop principal é formado pelos genes *circadian locomotor output cycles kaput* (*CLOCK*), *brain and muscle* ARNT-*like* 1 (*BMAL1*), *cryptochrome* (*CRY*) e *period* (*PER*), além de suas proteínas correspondentes. Esses genes, transcritos e traduzidos, compõem um ciclo de *feedback* negativo (LOWREY; TAKAHASHI, 2011). As proteínas CLOCK e BMAL1 formam heterodímeros que se ligam às regiões E-box e agem como fatores de transcrição para a expressão de PER, CRY, ROR e REV-ERB (Figura 1, etapas ① e ②). As proteínas CRY e PER se complexam no citoplasma (Figura 1, etapa ③), são transportadas para o núcleo (Figura 1, etapa ④), inibem a ação de CLOCK/BMAL1 (Figura 1, etapa ⑤) e reduzem a sua própria transcrição (Figura 1, etapa ⑥) (XU et al., 2015). O ciclo se encerra quando os níveis de CRY e PER caem abaixo de um limiar específico (Figura 1, etapa ⑦) e o complexo CRY/PER sofre degradação pelas ligases E3-ubiquitina. Deste modo, há liberação dos heterodímeros BMAL1/CLOCK e reinício do ciclo (Figura 1, etapa ⑧) (HIRANO; FU; PTÁČEK, 2016; YOO et al., 2013).

Figura 1. Loop principal do relógio circadiano central. Os heterodímeros CLOCK/BMAL1 se ligam às regiões E-box e agem como fatores de transcrição para a expressão de PER, CRY, ROR e REV-ERB (etapas ① e ②). As proteínas CRY e PER se complexam no citoplasma (etapa ③), são transportadas para o núcleo (etapa ④), inibem a ação de CLOCK/BMAL1 (etapa ⑤) e reduzem a sua própria transcrição (etapa ⑥). O ciclo se encerra quando os níveis de CRY e PER caem abaixo de um limiar específico (etapa ⑦) e o complexo CRY/PER sofre degradação pelas ligases E3-ubiquitina e liberação dos heterodímeros BMAL1/CLOCK e reinício do ciclo (etapa ⑧)



Fonte: Elaborado pelos autores.

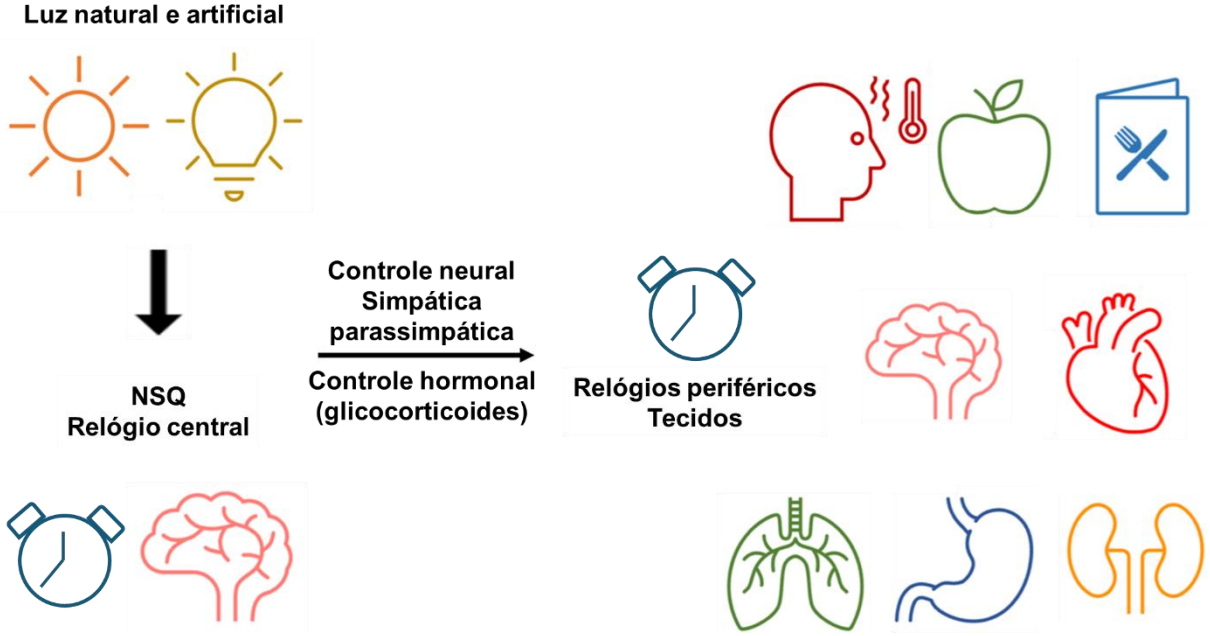
REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

O NSQ sincroniza os ritmos biológicos pela captação de informações ambientais e fisiológicas transmitidas por três vias de regulação circadiana, trato retino-hipotalâmico (RHT), trato geniculo-hipotalâmico (GHT) e via serotoninérgica (GOEL; LEE; SMALE, 1999). O RHT se origina nas células ganglionares da retina e fornece informações sobre o ciclo claro/escuro, fundamental para a percepção da luz e a regulação do ritmo circadiano pelo NSQ (MOGA; MOORE, 1997). O GHT se origina no núcleo intergênico lateral e serve como condutor indireto da informação fótica e complementa o papel do RHT ao fornecer informações adicionais sobre o ambiente luminoso ao NSQ (HARRINGTON; NANCE; RUSAK, 1987). A via serotoninérgica exerce sua ação pela serotonina que medeia a informação fótica que entra no NSQ (MOORE; SPEH, 2004).

2.2 Marcapassos biológicos periféricos

O NSQ recebe estímulos visuais diretamente da retina, os quais fornecem informações sobre a alternância entre luz e escuridão no ambiente, conhecida como ciclo claro/escuro. Os sinais luminosos sincronizam as oscilações do relógio central presentes nos neurônios do NSQ, que por sua vez, transmitem essas informações aos relógios periféricos através de vias sinápticas oscilatórias e/ou hormonais para outras regiões do cérebro e órgãos periféricos, como as glândulas pineal e adrenal, fígado, pâncreas, músculo, tecido adiposo e trato gastrointestinal (Figura 2; MASON et al., 2020; MOHAWK; GREEN; TAKAHASHI, 2012). Assim, todos os ritmos biológicos do organismo estão sincronizados com os ciclos de luz e escuridão do ambiente. Esses relógios periféricos influenciam sobre a atividade local dos tecidos e, em conformidade com os ciclos claro/escuro, o corpo se ajusta para uma variedade de comportamentos (JARRETT; KEEN, 1969).

Figura 2. Interação entre o relógio central e os relógios periféricos dos tecidos.

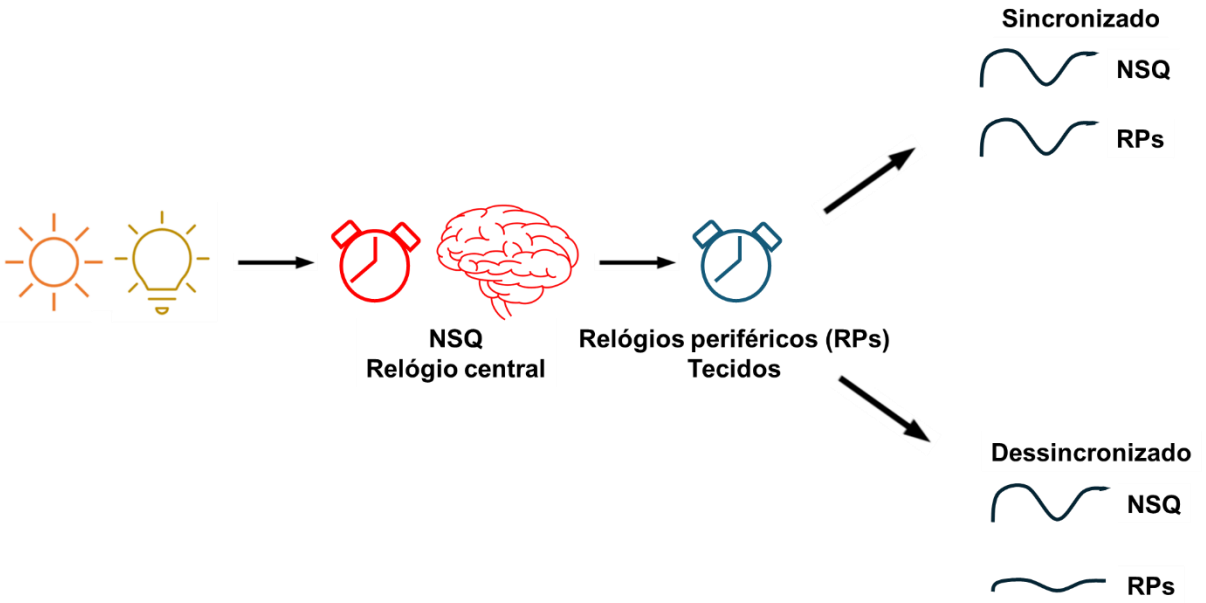


Fonte: Adaptado de Schurhoff e Toborek, 2023.

A luz e outros osciladores circadianos sincronizam o relógio central (NSQ) com os periféricos e garantem o seu alinhamento em fase. No entanto, a não coincidência dos ciclos comportamentais com os naturais de luz, as amplitudes

das oscilações circadianas do NSQ e dos relógios periféricos se desalinham (Figura 3). Como consequência, pode ocorrer disfunção metabólica, como hiperglicemia e dislipidemia, que contribuem para a glicolipotoxicidade e prejudicar as células β pancreáticas (PARAMESWARAN; RAY, 2022).

Figura 3. Desalinhamento circadiano e seu impacto no metabolismo de carboidratos.



Fonte: Adaptado de Parameswaran e Ray, 2022.

Alguns mecanismos neuroendócrinos utilizados pelo NSQ para manter a harmonização dos relógios periféricos podem influenciar diretamente os processos metabólicos. No entanto, relógios periféricos que mediam os ciclos comportamentais podem impulsionar o desalinhamento circadiano e afetar a sensibilidade à insulina com aumento do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo II (STENVERS et al., 2019). O NSQ ao se comunicar com os nervos autônomos, estimula a liberação de cortisol e melatonina, que afetam a sensibilidade à insulina das células β-pancreáticas. Esses ritmos estão sincronizados com o ciclo claro/escuro, entretanto, com a influência da luz artificial, os padrões comportamentais não são mais vinculados à luz solar (SPIEGEL; LEPROULT; VAN CAUTER, 1999).

3 OSCILADORES CIRCADIANOS

Os relógios circadianos central e periféricos coordenam oscilações rítmicas internas e externas de 24 horas que resultam em saídas fisiológicas e comportamentais. A sincronização dessas oscilações rítmicas favorece a resiliência a patógenos e promove a estabilidade da saúde e do bem-estar. No entanto, a interrupção dos ritmos biológicos por fatores genéticos e/ou ambientais ocasiona perda de coerência entre os relógios central e os periféricos. Esta dessincronização pode acarretar uma série de distúrbios como insônia, distúrbios cardiovasculares e gastrointestinais, obesidade, depressão, ansiedade, estresse, diabetes, esterilidade e alguns tipos de câncer (HAUS; SMOLENSKY, 2006).

Dentre os osciladores circadianos internos incluem-se a secreção de melatonina e do cortisol. Por outro lado, os externos correspondem ao ciclo claro/escuro natural, sono e ingestão de alimentos (HAUS; SMOLENSKY, 2006).

3.1 Osciladores circadianos internos

Os osciladores circadianos internos coordenam os ritmos biológicos

endógenos dos processos fisiológicos de acordo com o ciclo ambiental de luz e escuridão e regulam a produção de hormônios, como a melatonina e o cortisol, essenciais para a saúde geral e o bem-estar do organismo (HAUS; SMOLENSKY, 2006).

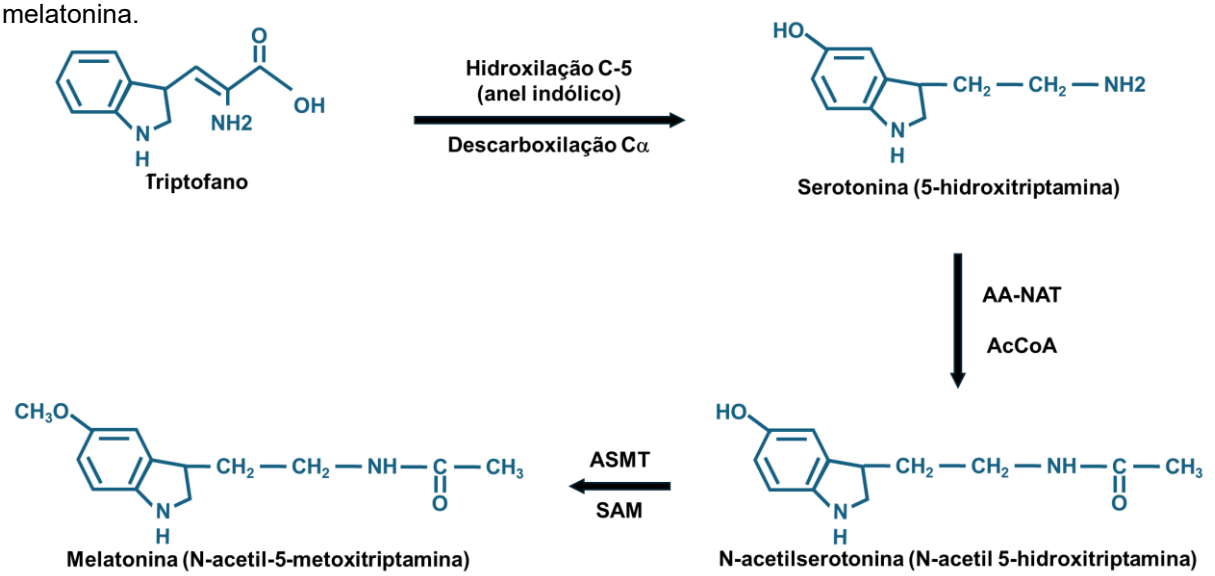
3.1.1 Melatonina

A melatonina é sintetizada pela glândula pineal no início da escuridão e atinge seu pico aproximadamente às 2 h da madrugada. É considerada um indicador do ritmo do relógio circadiano e sua periodicidade é regulada principalmente pelo relógio NSQ (PANDI-PERUMAL, 2007) com o propósito de estabilizar os ritmos corporais (PANDI-PERUMAL et al., 2006). Na ausência de luz tem o poder de regular os ciclos de sono-vigília e neuroendócrinos (TORDJMAN, 2017; ZISAPEL, 2007).

Indivíduos com deficiência visual enfrentam desafios significativos relacionados ao sono; entre 50-75% desses casos apresentam distúrbios de sono devido à incapacidade de sincronizar com o ciclo ambiental dia-noite (EMENS; EASTMAN, 2017).

A melatonina é derivada do triptofano pela hidroxilação do C-5 do anel indólico e descarboxilação do Cα para formar a 5-hidroxitriptamina (ou serotonina). Esta é acetilada pela ação da *arylalkylamine-N-acetyltransferase* (AA-NAT) e em seguida metilada pela *acetylserotonin o-methyltransferase* (ASMT), que resulta na formação de melatonina (Figura 4; KLEIN, 2007). Uma vez sintetizada, a melatonina é secretada na circulação sistêmica para atingir os tecidos-alvo periféricos e centrais. Assim, transmite um sinal por todo o corpo para regular os ritmos fisiológicos diários e sazonais (DUBOCOVICH et al., 2010).

Figura 4. Via de síntese da melatonina. Inicialmente, o triptofano sofre hidroxilação no C-5 do anel indólico (cadeia lateral) e descarboxilação no Cα e forma a serotonina. Esta sofre N-acetilação pela *arylalkylamine-N-acetyltransferase* (AA-NAT) e se converte no intermediário N-acetilserotonina que é O-metilada (C-5 do anel indólico) pela ação da *acetylserotonin o-methyltransferase* (ASMT) e produz a melatonina.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A deficiência de melatonina tem sido associada ao aumento da incidência de câncer colorretal e de mama, por outro lado polimorfismos nos receptores de melatonina são considerados fatores de risco para diabetes (RONDANELLI et al., 2013). Clinicamente, a suplementação de melatonina é recomendada como tratamento contra a depressão de inverno, distúrbios do sono e como terapia

adjuvante para a epilepsia (SÁNCHEZ-BARCELÓ; MEDIAVILLA; REITER, 2011).

3.1.2 Cortisol

O cortisol é responsável por transmitir informações circadianas do NSQ para os tecidos periféricos sob controle do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (BENARROCH, 2008).

Pela manhã, o hormônio liberador de corticotropina (CRH), componente crucial do eixo HPA, é secretado pelo hipotálamo e transportado para a glândula hipofisária anterior. Nessa glândula, o CRH induz a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na circulação sistêmica, esse ao se ligar aos seus receptores na glândula adrenal, estimula a liberação de cortisol. Em um ciclo de *feedback* negativo, o cortisol inibe a liberação de CRH e ACTH e assim diminuem seus próprios níveis. Deste modo, os níveis de cortisol estão elevados pela manhã e baixos à noite. O pico de secreção do cortisol ocorre pela manhã entre 7-8 h (fase ativa) e a secreção mais baixa, por volta das 2-4 h da madrugada (TIMMERMANS; SOUFFRIAU; LIBERT, 2019).

Na célula-alvo, o cortisol se liga aos receptores intracelulares de glicocorticoides e os complexos formados se locomovem para o núcleo, onde podem aumentar ou diminuir a expressão de múltiplos genes (LIGHTMAN; BIRNIE; CONWAY-CAMPBELL; 2020). Dessa forma, o cortisol pode afetar muitas funções bioquímicas importantes, como liberação de ACTH, síntese de enzimas relacionadas à gliconeogênese, lise de proteínas musculares e lipólise (RAMAMOORTHY; CIDLOWSKI, 2016).

A regulação do cortisol pelo eixo HPA mantém seus níveis dentro da faixa fisiológica e assim controla a periodicidade das funções metabólicas e imunológicas do organismo (BENARROCH, 2008). A alteração desse equilíbrio dinâmico pode resultar em alterações funcionais em células e órgãos (LIGHTMAN; BIRNIE; CONWAY-CAMPBELL; 2020).

O termo “estresse” refere-se a estímulos que causam alterações na homeostase de um organismo para adaptação ao ambiente externo. Essas alterações são descritas como “alostase” e podem ser verificadas por alterações fisiológicas, como a elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial e aumento do metabolismo sistêmico. Altos níveis de glicemia observado em situações de estresse agudo pode ser categorizado como uma “resposta alostática” (KARATSOREOS; MCEWEN, 2011).

O sistema nervoso autônomo controla a liberação dos mediadores da alostase, como hormônios metabólicos e citocinas. Dentre esses, o cortisol tem sido amplamente estudado devido à sua relevância na fisiopatologia associada à sobrecarga de estresse (MIZOGUCHI et al., 2003).

3.2 Osciladores circadianos periféricos

Os osciladores circadianos periféricos estão distribuídos em diversos tecidos e órgãos do organismo e sua sincronização dependente de sinais temporais vindos do oscilador central. Dentre as influências externas que afetam os ritmos circadianos, incluem-se a luz, sono, ingestão de alimentos e prática de atividades físicas (HAUS; SMOLENSKY, 2006).

3.3 Fatores externos e ritmo circadiano

3.3.1 Luz

As células ganglionares da retina intrinsecamente fotossensíveis (ipRGCs) representam cerca de 1% do total de células ganglionares e são caracterizadas pela presença de melanopsina, um fotopigmento responsável pela detecção da intensidade luminosa. A luz incidente, após atravessar as camadas da retina onde estão localizados os

cones e bastonetes, é captada pelas ipRGCs, estas transmitem sinais visuais através das células amácrinas e bipolares para as células ganglionares que as enviam para o nervo óptico. As ipRGCs estão localizadas na camada frontal da retina e tem a capacidade de responder à luz intensa de forma contínua. Essa característica distingue as ipRGCs de outros tipos de células fotorreceptoras, que são menos sensíveis à intensidade da luz ambiente (WAHL et al., 2019).

As ipRGCs regulam o ritmo circadiano por meio de *loops* de *feedback* gene-proteína. Essas células ganglionares fotossensíveis transmitem sinais ao NSQ e este ativa a transcrição e tradução de genes que funcionam como próprios reguladores. Embora a falta ou deficiência na função das ipRGCs não seja percebida diretamente como problemas visuais, pode causar distúrbios nos ritmos circadianos fisiológicos e psicológicos (RAMKISOENSING; MEIJER, 2015).

Atualmente, a luz azul é considerada o estímulo mais eficaz para sincronizar o ritmo circadiano. A exposição a baixos níveis de luz azul, assim como à luz intensa durante a noite ou antes de dormir, pode prejudicar o ritmo biológico e levar a consequências sérias para a saúde geral. Por outro lado, a exposição à luz azul durante o dia é fundamental para o bem-estar dos organismos. A capacidade de iluminação da retina diminui com a idade devido à pupila miótica, que reduz a transmissão de luz, especialmente na região azul do espectro luminoso. Portanto, a iluminação insuficiente, especialmente sem componentes azuis, pode provocar interrupção no ritmo circadiano (WAHL et al., 2019).

3.3.2 Sono

O ciclo sono-vigília depende da interação entre ritmos circadianos endógeno e processos que regulam a homeostase do ambiente interno. O interno determina a quantidade adequada de sono enquanto a homeostase determina a sua qualidade. O equilíbrio de ambos os sistemas determina longo período desperto durante o dia e sono contínuo à noite (BORBÉLY, 1982). Alterações em um desses processos pode resultar em distúrbio do ciclo sono-vigília com insônia durante à noite e/ou sonolência excessiva ao longo do dia, principalmente em indivíduos com transtornos do desenvolvimento, lesões cerebrais traumáticas ou doenças neurodegenerativas (ZEE; VITIELLO, 2009; MÜNCH; CAIN; DUFFY, 2007).

De acordo *com The International Classification of Sleep Disorders Third Edition* (ICSD-3), publicada pela *American Academy of Sleep Medicine* (2014), os distúrbios do sono são categorizados em (i) alterações no sistema de ritmo circadiano endógeno resultante de disfunções crônicas na regulação ou no mecanismo de sincronização do relógio biológico e (ii) descompasso entre o tempo de sono-vigília e o ritmo circadiano, atribuível a mudanças ambientais (SATEIA, 2014).

O sono irregular em indivíduos diabéticos tipo II que exercem trabalhos noturnos têm maior probabilidade de descontrole glicêmico e complicações microvasculares (neuropatia diabética) em comparação a pessoas com diabetes tipo II que trabalham durante o dia (ALBISHRI et al., 2021).

O *diabetes mellitus* tipo II e as comorbidades associadas (obesidade, hipoglicemia noturna, aumento da atividade simpática, dor neuropática e noctúria) podem contribuir para o desenvolvimento de distúrbios do sono (LAMOND; TIGGEMANN; DAWSON, 2000). A medicação também pode desempenhar papel significativo; no início do tratamento, a metformina pode induzir insônia em cerca de 1,7% dos usuários. Essas evidências indicam que a regulação do sono desempenha papel crucial no controle glicêmico em indivíduos diabéticos (YANTO et al., 2018).

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

3.3.3 Ingestão de alimentos

O consumo de alimentos em horários tardios pode desencadear aumento nos níveis séricos de glicose e interferir na sincronização entre o relógio biológico central e os periféricos presentes nas células pancreáticas e hepáticas, visto que a alimentação também é impulsionada pelo NSQ (WEHRENS et al., 2017). A elevação dos níveis plasmáticos de glicose pode contribuir para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo II, uma vez que a resistência à insulina no músculo e no fígado em conjunto com a insuficiência das células β, representam os principais defeitos fisiopatológicos desta patologia (PARAMESWARAN; RAY, 2022).

O cronótipo refere-se à manifestação comportamental do sistema do relógio circadiano interno de um indivíduo, caracterizado pela preferência do período matutino ou vespertino (ALMOOSAWI et al., 2018). Indivíduos com hábitos noturnos é denominado “cronótipo tardio” e são biologicamente motivados a consumir alimentos mais tarde do dia. A combinação do cronótipo tardio com a ingestão de alimentos durante à noite tem como consequência o atraso do relógio biológico (REUTRAKUL et al., 2014).

3.3.4 Prática de atividades físicas

A prática regular de exercícios físicos é amplamente reconhecida por seu papel na prevenção de diversas condições de saúde, como doenças arteriais coronarianas, diabetes mellitus, síndrome metabólica, câncer, obesidade, entre outras. Tem sido destacado como intervenção não farmacológica eficaz para indivíduos que buscam melhorar a qualidade de vida (MARTINS; MELLO, 2001).

O exercício físico atua como sincronizador com potencial para alterar a fase dos ritmos circadianos quando realizado sob condições controladas, nas quais se busca minimizar a influência de outros sincronizadores (BOBRZYNSKA; MROSOVSKY, 1998). Embora seja reconhecido como sincronizador, as condições (intensidade, duração, horário e exposição à luz durante o exercício) permanecem em investigação quanto aos efeitos consistentes em diferentes faixas etárias (REDLIN; MROSOVSKY, 1997).

4 REGULAÇÃO CIRCADIANA DO METABOLISMO DA GLICOSE

O ritmo circadiano responde predominantemente aos sinais ambientais, sendo que a luz é o principal *zeitgeber*. A disponibilidade de alimentos e os padrões de atividade e repouso também atuam como *zeitgebers* importantes para os relógios periféricos reguladores de processos fisiológicos locais, fundamental para a coordenação fisiológica integrada (HAN et al., 2016).

Nos tecidos periféricos, a variação diurna na sensibilidade à insulina é influenciada por processos intracelulares que controlam a captação de glicose e por fatores presentes na corrente sanguínea. Sabe-se que no músculo esquelético, 15% das transcrições gênicas relacionadas ao metabolismo da glicose e dos lipídios seguem um padrão rítmico ao longo do dia (HANSEN et al., 2016; VAN MOORSEL et al., 2016). Além disso, os níveis de glicogênio, nos músculos e no fígado, exibem variações que oscilam ~ 17%, com pico durante a noite (MACAULEY et al., 2015).

A concentração plasmática de glicose é resultado do equilíbrio entre a entrada de glicose no organismo (alimentação ou produção hepática) e sua captação pelo músculo e tecido adiposo. Este equilíbrio é regulado pelo NSQ de forma direta (produção e utilização de glicose, sensibilidade à insulina em tecidos como fígado, músculo e pâncreas) e indireta (por meio da alimentação que influencia os níveis de glicose e insulina). Essas regulações (direta e indireta) dependem do relógio biológico central funcional e não da disponibilidade de alimentos. A

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

interrupção dos ritmos circadianos central e periféricos pode perturbar a homeostase glicêmica (KUMAR; CHALLET; KALSBEEK, 2015).

Durante o período noturno, o controle glicêmico sofre um aumento decorrente da diminuição da sensibilidade à insulina e da função secretora das células β pancreáticas. Em consequência disto, é comum a elevação dos níveis plasmáticos de glicose no final da madrugada para a manhã em indivíduos com *diabetes mellitus* tipo II, conhecido como fenômeno do alvorecer (RADZIUK; PYE, 2006).

O fenômeno do alvorecer se caracteriza por um aumento da glicemia em jejum nas primeiras horas da manhã devido ao aumento da produção de glicose durante o período noturno, o que contribui para a hiperglicemia (RADZIUK; PYE, 2006). O mesmo pode ocorrer de duas formas, como fenômeno do alvorecer e fenômeno prolongado do alvorecer. No primeiro, ocorre elevação da glicemia antes do café da manhã enquanto no segundo, a hiperglicemia se prolonga após o café da manhã. Ambas as manifestações são responsáveis por desafios significativos no controle glicêmico em pacientes diabéticos devido à dificuldade na identificação e manejo adequado desse fenômeno (ZHENG et al., 2020). O relógio biológico exerce controle sobre os ritmos fisiológicos da produção de glicose e da sensibilidade hepática à insulina por meio de mecanismos neuro-humorais, sendo assim, a interrupção do ritmo circadiano está associada ao desenvolvimento do fenômeno prolongado do alvorecer no *diabetes mellitus* tipo II (FAGIANI et al., 2022).

Hormônios como insulina e cortisol apresentam padrões de expressão e secreção sincronizados com o ritmo circadiano, semelhantes aos principais órgãos envolvidos no metabolismo da glicose, como o fígado, pâncreas, tecido adiposo e músculo esquelético (MARCHEVA et al., 2010).

5 IMPACTOS DO DESALINHAMENTO CIRCADIANO

O desalinhamento circadiano é considerado um problema significativo de saúde pública visto que pode ocasionar distúrbios no metabolismo e contribuir para condições adversas, que variam desde sintomas como irritabilidade e fadiga até o desenvolvimento de processos inflamatórios e doenças crônicas, como obesidade, *diabetes mellitus* tipo II (FAGIANI et al., 2022), distúrbios cardiovasculares e metabólicos (KERVEZEE et al., 2018), neurodegeneração (MANDER; WINER; WALKER, 2017), câncer (HANSEN; STEVENS, 2012) e transtornos de saúde mental (MUSIEK, 2015). Além disso, a desregulação do ritmo circadiano pode levar a consequências prejudiciais para a sociedade, pois profissionais que trabalham em turnos longos ou irregulares tem maior probabilidade de sofrerem acidentes automobilísticos devido à má qualidade do sono (MCCOY; STRECKER, 2011).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, o *diabetes mellitus* é um dos maiores problemas de saúde a nível mundial, com prevalência crescente ao longo dos últimos anos e está relacionado ao estilo de vida contemporâneo. O ciclo circadiano, responsável por regular as funções fisiológicas, incluindo a regulação do metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina, é essencial para a manutenção da homeostase glicêmica. Sua desregulação pode resultar em disfunções metabólicas significativas, como a resistência à insulina e a hiperglicemia, características do *diabetes mellitus* tipo II.

Intervenções que visam a regularização do ciclo circadiano, como o padrão de sono consistente, exposição adequada à luz natural e a adoção de uma dieta balanceada com horários regulares, têm mostrado melhora na

qualidade de vida, pois há maior controle glicêmico e redução do risco de desenvolvimento de doenças metabólicas.

REFERÊNCIAS

ALBISHRI, M. A. et al. Association between glycemic control and shift working among healthcare workers with diabetes, Dammam, Saudi Arabia: Five years' experience. Saudi medical journal, v. 42, n. 12, p. 1296-1301, 2021. doi: 10.15537/smj.2021.42.12.20210416.

ALBRECHT, U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. Neuron, v. 74, n. 2, p. 246-260, 2012. doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.006.

ALBRECHT, U.; EICHELE, G. The mammalian circadian clock. Current opinion in genetics & development, v. 13, n. 3, p. 271-277, 2003. doi: 10.1016/s0959-437x(03)00055-8.

ALMOOSAWI, S. et al. Chronotype: Implications for epidemiologic studies on chrono-nutrition and cardiometabolic health. Advances in nutrition, v. 10, n. 1, p. 30-42, 2018. doi: 10.1093/advances/nmy070.

BASS, J.; TAKAHASHI, J. S. Circadian integration of metabolism and energetics. Science, v. 330, n. 6009, p. 1349-1354, 2010. doi: 10.1126/science.1195027.

BENARROCH, E. E. Suprachiasmatic nucleus and melatonin: reciprocal interactions and clinical correlations. Neurology, v. 71, n. 8, p. 594-598, 2008. doi: 10.1212/01.wnl.0000324283.57261.37.

BOBRZYNSKA, K. J.; MROSOVSKY, N. Phase shifting by novelty-induced running: activity dose-response curves at different circadian times. Journal of comparative physiology. A, Sensory, neural, and behavioral physiology, v. 182, n. 2, p. 251-258, 1998. doi: 10.1007/s003590050175.

BORBÉLY, A. A. A two process model of sleep regulation. Human neurobiology, v. 1, n. 3, p. 195-204, 1982.

DUBOCOVICH, M. L. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. Pharmacological reviews, v. 62, n. 3, p. 343-380, 2010. doi: 10.1124/pr.110.002832.

DUPUIS, J. et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. Nature genetics, v. 42, n. 2, p. 105-116, 2010. doi: 10.1038/ng.520.

EMENS, J. S.; EASTMAN, C. I. Diagnosis and Treatment of Non-24-h Sleep-Wake Disorder in the Blind. Drugs, v. 77, n. 6, p. 637-650, 2017. doi: 10.1007/s40265-017-0707-3.

FAGIANI, F. et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. Signal transduction and targeted therapy, v. 7, n. 1, p. 41, 2022. doi: 10.1038/s41392-022-00899-y.

GOEL, N.; LEE, T. M.; SMALE, L. Suprachiasmatic nucleus and intergeniculate leaflet in the diurnal rodent Octodon degus: retinal projections and immunocytochemical characterization. Neuroscience, v. 92, n. 4, p. 1491-1509, 1999. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00056-1.

HAN, H.-S. et al. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. Experimental & molecular medicine, v. 48, n. 3, p. e218, 2016. doi: 10.1038/emm.2015.122.

HANSEN, J. et al. Synchronized human

skeletal myotubes of lean, obese and type 2 diabetic patients maintain circadian oscillation of clock genes. Scientific reports, v. 6, n. 1, p. 035047, 2016. doi: 10.1038/srep35047.

HANSEN, J.; STEVENS, R. G. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: impact of shift systems. European journal of cancer, v. 48, n. 11, p. 1722-1729, 2012. doi: 10.1016/j.ejca.2011.07.005.

HARRINGTON, M. E.; NANCE, D. M.; RUSAK, B. Double-labeling of neuropeptide Y-immunoreactive neurons which project from the geniculate to the suprachiasmatic nuclei. Brain research, v. 410, n. 2, p. 275-282, 1987. doi: 10.1016/0006-8993(87)90325-8.

HAUS, E.; SMOLENSKY, M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. Cancer causes & control: CCC, v. 17, n. 4, p. 489-500, 2006. doi: 10.1007/s10552-005-9015-4.

HIRANO, A.; FU, Y. H.; PTÁČEK, L. J. The intricate dance of post-translational modifications in the rhythm of life. Nature structural & molecular biology, v. 23, n. 12, p. 1053-1060, 2016. doi: 10.1038/nsmb.3326.

HULMÁN, A. et al. Effect of time of day and fasting duration on measures of glycaemia: analysis from the Whitehall II Study. Diabetologia, v. 56, n. 2, p. 294-297, 2013. doi: 10.1007/s00125-012-2770-3.

HURLEY, J. M.; LOROS, J. J.; DUNLAP, J. C. The circadian system as an organizer of metabolism. Fungal genetics and biology: FG & B, v. 90, p. 39-43. doi: 10.1016/j.fgb.2015.10.002.

JARRETT, R. J.; KEEN, H. Diurnal variation of oral glucose tolerance: a possible pointer to the evolution of diabetes mellitus. British medical journal, v. 2, n. 5653, p. 341-344, 1969. doi: 10.1136/bmj.2.5653.341.

KARATSOREOS, I. N.; MCEWEN, B. S. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. Trends in cognitive sciences, v. 15, n. 12, p. 576-584, 2011. doi:10.1016/j.tics.2011.10.005.

KERVEZEE, L. et al. Simulated night shift work induces circadian misalignment of the human peripheral blood mononuclear cell transcriptome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 115, n. 21, p. 5540-5545, 2018. doi: 10.1073/pnas.1720719115.

KLEIN, D. C. Arylalkylamine N-acetyltransferase: "the Timezyme". The Journal of biological chemistry, v. 282, n. 7, p. 4233-4237, 2007. doi: 10.1074/jbc.R600036200.

KUMAR, J. H. A. P.; CHALLET, E.; KALSBEEK, A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. Molecular and cellular endocrinology, v. 418, p. 74-88, 2015. doi: 10.1016/j.mce.2015.01.024.

LAMOND, N., TIGGEMANN, M.; DAWSON, D. Factors predicting sleep disruption in Type II diabetes. Sleep, v. 23, n. 3, p. 415-416, 2000.

LEE, A. et al. Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. Diabetes, v. 41, n. 6, p. 750-759, 1992. doi: 10.2337/diab.41.6.750.

LIGHTMAN, S. L.; BIRNIE, M. T.; CONWAY-CAMPBELL, B. L. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. Endocrine reviews, v.

41, n. 3, p. bnaa002, 2020. doi: 10.1210/endrev/bnaa002.

LOWREY, P. L.; TAKAHASHI, J. S. Genetics of circadian rhythms in mammalian model organisms. Advances in genetics, v. 74, p. 175-230, 2011. doi: 10.1016/B978-0-12-387690-4.00006-4.

MACAULEY, M. et al. Diurnal variation in skeletal muscle and liver glycogen in humans with normal health and Type 2 diabetes. Clinical Science, v. 128, n. 10, p. 707-713, 2015. doi: 10.1042/CS20140681.

MANDER, B. A.; WINER, J. R.; WALKER, M. P. Sleep and human aging. Neuron, v. 94, n. 1, p. 19-36, 2017. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.004.

MANODPITIPONG, A. et al. Night-shift work is associated with poorer glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Journal of sleep research, v. 26, n. 6, p. 764-772, 2017. doi: 10.1111/jsr.12554.

MARCHEVA, B. et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. Nature, v. 466, n. 7306, p. 627-631, 2010. doi: 10.1038/nature09253.

MARTINS, P. J. F.; MELLO, M. T.; TUFIK, S. Exercício e sono. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 7, n. 1, p. 28-36, 2001. doi: 10.1590/S1517-86922001000100006.

MASON, I. C. et al. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. Diabetologia, v. 63, n. 3, p. 462-472, 2020. doi: 10.1007/s00125-019-05059-6.

MCCOY, J. G.; STRECKER, R. E. The cognitive cost of sleep lost. Neurobiology of learning and memory, v. 96, n. 4, p. 564-582, 2011. doi: 10.1016/j.nlm.2011.07.004.

MIZOGUCHI, K. et al. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. Neuroscience, v. 119, n. 3, p. 887-897, 2003. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00105-2.

MOGA, M. M.; MOORE, R. Y. Organization of neural inputs to the suprachiasmatic nucleus in the rat. The Journal of comparative neurology, v. 389, n. 3, p. 508-534, 1997. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19971222)389:3<508:aid-cne11>3.0.co;2-h.

MOHAWK, J. A.; GREEN, C. B.; TAKAHASHI, J. S. Central and peripheral circadian clocks in mammals. Annual review of neuroscience, v. 35, p. 445-462, 2012. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128.

MOORE, R. Y.; SPEH, J. C. Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. Brain research, v. 1010, n. 1-2, p. 169-173, 2004. doi: 10.1016/j.brainres.2004.02.024.

MÜNCH, M. Y.; CAIN, S. W.; DUFFY, J. F. Biological Rhythms Workshop IC: sleep and rhythms. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, v. 72, p. 35-46, 2007. doi: 10.1101/sqb.2007.72.065.

MUSIEK, E. S. Circadian clock disruption in neurodegenerative diseases: cause and effect?. Frontiers in pharmacology, v. 6, p. 29, 2015. doi: 10.3389/fphar.2015.00029.

PANDI-PERUMAL, S. R. et al. Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, v. 31, n. 1, p. 1-11, 2007. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.020.

PANDI-PERUMAL, S. R. et al.

Melatonin: Nature's most versatile biological signal? The FEBS journal, v. 273, n. 13, p. 2813-2838, 2006. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x.

PARAMESWARAN, G.; RAY, D. W. Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. Clinical endocrinology, v. 96, n. 1, p. 12-20, 2022. doi: 10.1111/cen.14607.

RADZIUK, J.; PYE, S. Diurnal rhythm in endogenous glucose production is a major contributor to fasting hyperglycaemia in type 2 diabetes. Suprachiasmatic deficit or limit cycle behaviour?. *Diabetologia*, v. 49, n. 7, p. 1619-1628, 2006. doi: 10.1007/s00125-006-0273-9.

RAMAMOORTHY, S.; CIDLOWSKI, J. A. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. Rheumatic diseases clinics of North America, v. 42, n. 1, 15-31, 2016. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.002.

RAMKISOENSING, A.; MEIJER, J. H. Synchronization of biological clock neurons by light and peripheral feedback systems promotes circadian rhythms and health. Frontiers in neurology, v. 6, p. 128, 2015. doi: 10.3389/fneur.2015.00128.

REDLIN, U.; MROSOVSKY, N. Exercise and human circadian rhythms: what we know and what we need to know. Chronobiology international, v. 14, n. 2, p. 221-229, 1997. doi: 10.3109/07420529709001157.

REUTRAKUL, S. et al. The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2 diabetes. Chronobiology international, v. 31, n. 1, p. 64-71, 2014. doi:10.3109/07420528.2013.821614.

RONDANELLI, M. et al. Update on the role of melatonin in the prevention of cancer tumorigenesis and in the management of cancer correlates, such as sleep-wake and mood disturbances: review and remarks. Aging clinical and experimental research, v. 25, n. 5, p. 499-510, 2013. doi: 10.1007/s40520-013-0118-6.

SAAD, A. et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. Diabetes, v. 61, n. 11, p. 2691-2700, 2012. doi: 10.2337/db11-1478.

SÁNCHEZ-BARCELÓ, E. J.; MEDIAVILLA, M. D.; REITER, R. J. Clinical uses of melatonin in pediatrics. International journal of pediatrics, v. 2011, n. 1, p. 892624, 2011. doi: 10.1155/2011/892624.

SATEIA, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest, v. 146, n. 5, p. 1387-1394, 2014. doi: 10.1378/chest.14-0970.

SCHURHOFF, N.; TOBOREK, M. Circadian rhythms in the blood-brain barrier: impact on neurological disorders and stress responses. Molecular Brain, v. 16, n. 1, p. 5, 2023. doi: 10.1186/s13041-023-00997-0.

SCOTT, E. M.; CARTER, A. M.; GRANT, P. J. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. International journal of obesity, v. 32, n. 4, p. 658-662, 2008. doi: 10.1038/sj.ijo.0803778.

SPIEGEL, K.; LEPROULT, R.; VAN CAUTER, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet, v. 354, n. 9188, p. 1435-1439, 1999. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.

STENVERS, D. J. et al. Circadian clocks and insulin resistance. Nature reviews. Endocrinology, v. 15, n. 2, p. 75-89, 2019. doi: 10.1038/s41574-018-0122-1.

STURIS, J. et al. 24-hour glucose profiles during continuous or oscillatory insulin infusion. Demonstration of the functional significance of ultradian insulin oscillations. The Journal of clinical investigation, v. 95, n. 4, p. 1464-1471, 1995. doi: 10.1172/JCI117817.

TIMMERMANS, S.; SOUFFRIAU, J.; LIBERT, C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. Frontiers in immunology, v. 10, p. 1545, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.01545.

VAN MOORSEL, D. et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. Molecular metabolism, v. 5, n. 8, p. 635-645, 2016. doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.012.

VETTER, C. et al. Night Shift Work, Genetic risk, and type 2 diabetes in the UK Biobank. Diabetes care, v. 41, n. 4, p. 762-769, 2018. doi: 10.2337/dc17-1933.

WAHL, S. et al. The inner clock-blue light sets the human rhythm. Journal of Biophotonics, v. 12, n. 12, p. e201900102, 2019. doi: 10.1002/jbio.201900102.

WEHRENS, S. M. T. et al. Meal timing regulates the human circadian system. Current Biology: CB, v. 27, n. 12, p. 1768-1775, 2017. doi: 10.1016/j.cub.2017.04.059.

WELSH, D. K.; TAKAHASHI, J. S.; KAY, S. A. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. Annual Review of Physiology, v. 72, p. 551-577, 2010. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135919.

XU, H. et al. Cryptochrome 1 regulates the circadian clock through dynamic interactions with the BMAL1 C terminus. Nature structural & molecular biology, v. 22, n. 6, p. 476-484, 2015. doi: 10.1038/nsmb.3018.

YANTO, T. A. et al. Nightmare and abnormal dreams: Rare side effects of metformin? Case reports in endocrinology, v. 2018, n. 1, p. 7809305, 2018. doi: 10.1155/2018/7809305.

YOO, S.-H. et al. Competing E3 ubiquitin ligases govern circadian periodicity by degradation of CRY in nucleus and cytoplasm. Cell, v. 152, n. 5, p. 1091-1105, 2013. doi: 10.1016/j.cell.2013.01.055.

ZEE, P. C.; VITIELLO, M. V. Circadian rhythm sleep disorder: Irregular sleep wake rhythm type. Sleep medicine clinics, v. 4, n. 2, p. 213-218, 2009. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.01.009.

ZHENG, X. et al. Effects of exercise on blood glucose and glycemic variability in type 2 diabetic patients with dawn phenomenon. Biomed Research International, 2020. doi: 10.1155/2020/6408724.

ZISAPEL, N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. Cellular and molecular life sciences, CMLS, v. 64, n. 10, p. 1174-1186, 2007. doi: 10.1007/s00018-007-6529-9.