

## INFLUÊNCIA DA CRONONUTRIÇÃO NO MANEJO DO DIABETES MELLITUS: REVISÃO DE LITERATURA

CÁSSIA TAIANE VIANA MORAES<sup>1</sup>; MARIA MILENA GUIMARÃES VASCONCELOS<sup>2</sup>; NATHÁLIA ALINE PEREIRA DE SOUZA<sup>3</sup>; SAELLEN CRISTINA FERREIRA DE SOUZA<sup>4</sup>; ALANE NOGUEIRA BEZERRA<sup>5</sup>; CAMILA PINHEIRO PEREIRA<sup>6</sup>

Centro Universitário Fametro – Unifametro; [moraescassia2807@gmail.com](mailto:moraescassia2807@gmail.com)<sup>1</sup>; Centro Universitário Fametro – Unifametro; [maria.vasconcelos03@aluno.unifametro.edu.br](mailto:maria.vasconcelos03@aluno.unifametro.edu.br)<sup>2</sup>; Centro Universitário Fametro – Unifametro; [nathalia.souza@aluno.unifametro.edu.br](mailto:nathalia.souza@aluno.unifametro.edu.br)<sup>3</sup>; Centro Universitário Fametro – Unifametro; [saellen.sousa@aluno.unifametro.edu.br](mailto:saellen.sousa@aluno.unifametro.edu.br)<sup>4</sup>; Centro Universitário Fametro – Unifametro; [alane.bezerra@professor.unifametro.edu.br](mailto:alane.bezerra@professor.unifametro.edu.br)<sup>5</sup>; Centro Universitário Fametro – Unifametro; [camila.pereira@professor.unifametro.edu.br](mailto:camila.pereira@professor.unifametro.edu.br)<sup>6</sup>

Área Temática: NUTRIÇÃO CLÍNICA

### RESUMO

**Introdução:** O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico caracterizado por elevações persistentes de glicemia sanguínea, com crescentes números de casos no Brasil e no mundo. A crononutrição é uma nova área da nutrição que estuda a associação dos ritmos circadianos com a nutrição e o metabolismo. Assim, com a prevalência do diabetes faz-se necessário o entendimento das influências dos mecanismos e fatores estudados na crononutrição no desenvolvimento do diabetes. **Objetivo:** Revisar na literatura os principais fatores dentro do campo da crononutrição que influenciam no Diabetes Mellitus. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica embasada a partir da seleção de artigos científicos nas bases de dados eletrônicas: Scielo e Lilacs, no qual foi considerado o período de publicação de 2014 a 2021, nos idiomas em inglês e português. **Resultados:** Os ritmos circadianos geram muitos efeitos na homeostase metabólica, que quando desregulado, pode estar associado às doenças crônicas não transmissíveis, incluindo o diabetes. Trabalhadores noturnos estão mais propensos a desenvolver distúrbios do sono e ingestão de alimentos dessincronizada com o ritmo circadiano, exibindo uma tolerância reduzida à glicose e maior resistência à insulina. A crononutrição mostrou ter importante influência no metabolismo da glicose, onde os horários das refeições estão intimamente relacionados ao risco distúrbios metabólicos. **Conclusão/Considerações finais:** Conclui-se que a crononutrição pode ser uma

ferramenta aliada na prevenção e tratamento de doenças, onde o ritmo circadiano desempenha um importante papel na regulação metabólica. No entanto, há a necessidade de mais estudos avaliando o papel da crononutrição na homeostase da glicose.

**Palavras-chave:** Cronobiologia; Nutrição; Diabetes.

## INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) define o Diabetes mellitus (DM) como um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, ocasionada pela deficiência na produção do hormônio insulina ou na sua ação, ou ainda em ambos os mecanismos (SBD, 2019).

Em 2010, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) fez uma projeção global para diabetes em 2025 de 438 milhões de pessoas com DM. Faltando mais cinco anos, essa previsão já foi superada em 25 milhões. A IDF estima que haverá 700 milhões de adultos com diabetes no mundo em 2045. No Brasil, em 2019 a IDF estimou cerca de 16.780,8 diabéticos entre 20 e 79 anos. Também foi realizado previsões de 21.493,6 pessoas com DM para 2030 e 25.968,6 indivíduos para o ano de 2045 no território brasileiro.

A classificação do DM baseia-se em sua etiologia (SBD, 2019). Os principais tipos de diabetes são: Diabetes tipo 1 (DM1), Diabetes tipo 2 (DM2) e o Diabetes Gestacional (DMG). A crescente prevalência de diabetes em todo o mundo é impulsionada por uma complexa interação de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos. O aumento contínuo é em grande parte devido ao aumento do diabetes tipo 2 (DM2) e fatores de risco como níveis crescentes de obesidade, dietas não saudáveis e sedentarismo generalizado (IDF, 2019).

Os ritmos circadianos são ciclos de 24 horas regulados por osciladores moleculares endógenos chamados de relógio circadiano (HENRY *et al.*, 2020). O relógio circadiano está localizado nos núcleos supraquiasmáticos (SCN) e é um regulador central do sistema de relógio periférico. Ele desempenha um papel importante na regulação de vários processos fisiológicos que se sincronizam com o ritmo circadiano central de 24 h (HENRY *et al.*, 2020).

Diante desses conceitos, um crescente campo de evidências está surgindo de que o sistema do relógio circadiano pode interagir com os nutrientes para influenciar as funções corporais. Este campo relativamente novo é descrito

como "crononutrição" (SOUZA *et al.*, 2019). A Crononutrição nada mais é que a junção do estudo de duas áreas: a cronobiologia e a nutrição. Desta forma, esta ciência investiga a relação entre os ritmos biológicos, nutrição e metabolismo (SOUZA *et al.*, 2019).

Os efeitos da dieta na ritmicidade circadiana envolvem claramente uma relação entre fatores como horários das refeições e nutrientes, que podem contribuir para a perturbação circadiana e influenciar a manifestação de distúrbios metabólicos, como diabetes tipo 2 (HENRY *et al.*, 2020).

Fatores como trabalhos em turnos, jetlag social, ciclo sono/vigília, ciclo claro/escuro, cronótipo e genética afetam a regularidade, frequência, horário e composição nutricional das refeições causando uma dessincronização na ritmicidade circadiana, desregulando a glicemia, aumentando os riscos de desenvolvimento de DM2 ou prejudicando o controle do DM (HENRY *et al.*, 2020).

Outra associação relevante na área da crononutrição e DM são os horários das refeições e o metabolismo da glicose mostrando-se relativamente forte quanto à resistência insulínica e o desenvolvimento do DM2. Nesse contexto, é possível vislumbrar que as abordagens dietéticas que considerem os preceitos da crononutrição são importantes para a organização temporal da fisiologia e comportamento, auxiliando a manutenção de nossas respostas celulares e modulações fisiológicas para a promoção da saúde (SOUZA *et al.*, 2019).

Diante isso, o presente estudo objetiva revisar na literatura os principais fatores dentro do campo da crononutrição que influenciam no Diabetes Mellitus.

## METODOLOGIA

O trabalho é do tipo revisão de literatura, desenvolvido a partir de um levantamento de dados em bases eletrônicas: Pubmed e Scielo. Os estudos selecionados foram artigos científicos nos idiomas em inglês e português, publicados entre 2014 a 2021. As pesquisas para o presente trabalho foram realizadas entre os meses de março a abril.

Os descritores utilizados para buscas dos estudos constam no DeCS (Descritores em ciência da saúde): "Cronobiologia" (*Chronobiology*), "Nutrição" (*Nutrition*), "Diabetes" (*Diabetes*), "ritmo circadiano" (*Circadian Rhythm*), utilizando -se do boleano AND para o agrupamento "Cronobiologia AND Nutrição".

Os critérios de inclusão englobaram os artigos disponíveis na íntegra e estudos com seres humanos e roedores sobre diabetes e os vários

fatores envolvidos no desenvolvimento e descontrole dessa patologia. Quanto aos critérios de exclusão, foram: editoriais e carta do editor.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas, que regula as taxas de glicose sanguínea, em que falhas na sua produção, ou até mesmo uma resistência à sua ação, caracterizam o diabetes mellitus (DM). Os principais tipos de diabetes são diabetes tipo 1, caracterizado pela deficiente produção de insulina, necessitando da administração diária deste hormônio para adequação da faixa de glicose. O diabetes tipo 2 é o mais comum, sendo neste caso, a hiperglicemia ocasionada por uma produção inadequada de insulina e baixa sensibilidade dos tecidos ao hormônio, definida como resistência à insulina (RI). O diabetes gestacional por sua vez, é ocasionado durante o crescimento placentário, onde a secreção de hormônios como o lactogênio placentário, progesterona, estradiol e prolactina, diminuem a ação da insulina resultando na RI (CUPPARI, 2019).

Os ritmos circadianos regulam o comportamento e fisiologia do organismo humano, assim o funcionamento adequado dos relógios circadianos é fundamental para a saúde metabólica e devem estar sincronizados entre si e com o ambiente externo. Quando há a interrupção deste relógio, ocorre uma desregulação do metabolismo da glicose, podendo levar a um risco aumento à diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (RAMICH; KESSLER, 2019). O metabolismo da glicose em humanos segue um ritmo circadiano e tem variação diurna, onde normalmente atinge o seu pico, principalmente, pela ingestão de alimentos e diminui nas horas noturnas, quando geralmente se está em período de jejum. A secreção e a sensibilidade à insulina são reguladas pelo controle circadiano (HENRY *et al.*, 2020).

A dieta tem efeitos na ritmicidade circadiana e envolve uma forte relação entre os horários das refeições, podendo contribuir para a modificação circadiana influenciando distúrbios metabólicos (HENRY *et al.*, 2020). A crononutrição exerce uma importante influência na regulação e na manutenção do metabolismo da glicose, referindo-se ao consumo de alimentos e coordenação do corpo, onde além da qualidade e quantidade dos nutrientes, o horário das refeições é de suma importância para o bem estar do organismo (HAWLEY *et al.*, 2020).

A manipulação e composição da dieta somados com as reduções na ingestão energética têm se mostrado como ferramentas para a melhora da saúde metabólica. As três formas amplamente abordadas são: restrição energética crônica (REC), onde a ingestão diária de energia é reduzida até

40%, porém a frequência e horário das refeições permanecem os mesmos; jejum intermitente (JI) em que um ou vários dias de jejum são intercalados com padrões normais nas alimentações, frequência e horário das refeições permanecem os mesmos; e alimentação com restrição de tempo (ART), onde o alimento é consumido em *ad libitum* por um determinado período de tempo. No ART normalmente a duração diária da alimentação é reduzida de 12-14h/dia a <10 h/dia. Em comparação com a alimentação *ad libitum*, os períodos de JI e ART, mostraram atrasar ou até mesmo reverter vários processos que sustentam a patogênese de distúrbios metabólicos, inclusive o diabetes (HAWLEY *et al.*, 2020).

Os padrões alimentares vêm se modificando ao longo das décadas, com cerca de um terço das refeições sendo consumidas após as 18h. O padrão alimentar tardio pode levar ao desalinhamento no ritmo circadiano, comandado pelo SCN (HENRY *et al.*, 2020), exercendo um impacto negativo no controle da glicose, na diminuição das concentrações de leptina (hormônio da saciedade) e aumento da pressão arterial (PA) (JOHNSTON *et al.*, 2016).

O SCN recebe as principais informações do organismo, e sinaliza diferentes informações durante *jetlag* social, ciclo sono/vigília, ciclo claro/escuro. Durante o período do sono (período inativo), há uma maior produção de melatonina (hormônio do sono), o metabolismo fica mais oxidativo, ocorre gliconeogênese, glicogenólise e aumento do glucagon; e durante o dia (período ativo) há uma maior produção de cortisol, havendo maior síntese de glicogênio, maior secreção de insulina e lipogênese, principalmente para reserva energética. A homeostase do ritmo circadiano melhora a captação de nutrientes, regula a sinalização de insulina e captação de glicose. Pessoas que trabalham no período da noite, acabam sendo mais noturnas e menos diurnas, podendo desenvolver distúrbios do sono e tendem a ter uma alimentação dessincronizada. A RI também se mostrou ser mais frequentes em trabalhadores noturnos com 50 anos ou menos. A interrupção no relógio biológico leva à desregulação da homeostase (KASSIER; RAMICH, 2019) e está negativamente associada às várias doenças metabólicas, incluindo o DM (HENRY *et al.*, 2020).

Garantir a ritmicidade circadiana é crucial em influenciar e regular os processos metabólicos, ajustando a expressão ou até mesmo a atividade do metabolismo da glicose (HENRY *et al.*, 2020). Determinados alimentos foram identificados como moduladores do relógio circadiano ajudando a controlar os níveis glicêmicos quando consumidos em determinados horários. O chá verde, por exemplo, rico em catequina, quando consumido à noite, mostrou ser capaz de reduzir a glicose plasmática pós-prandial (HENRY *et al.*, 2020).

Os carboidratos da dieta são os principais determinantes dos níveis de glicose pós-prandial, este desempenha um importante papel quando se trata na ritmicidade circadiana e controle glicêmico. Estudos apontam que o consumo dos carboidratos no começo do dia oferece efeito protetor contra o desenvolvimento do DM. Em contrapartida, o consumo noturno de carboidratos mostrou um aumento na glicose pós-prandial na manhã seguinte. Em relação ao consumo das gorduras, destaca-se a necessidade de se investigar sua ingestão e relação à homeostase da glicose. As dietas ricas em proteínas podem trazer um benefício para as pessoas com o cronotipo tardio, inclusive para trabalhadores noturnos. Apesar dos achados, necessita-se de mais estudos relacionando o impacto da proteína nos níveis glicêmicos e insulinêmicos (HENRY *et al.*, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO

Conclui-se que o ritmo circadiano desempenha papéis fundamentais em quase todos os aspectos da vida. A crononutrição pode ser utilizada como uma importante ferramenta, não apenas para melhorar ou prevenir doenças metabólicas, mas também para beneficiar a saúde de grupos populacionais específicos, como trabalhadores noturnos e pessoas em tratamento de morbidades, como o diabetes mellitus. Embora existam muitas evidências do papel da crononutrição nos estudos avaliados, ainda há uma necessidade de aprendizado sobre a natureza do fornecimento de dieta na regulação e homeostase da glicose. É importante incentivar a educação nutricional e aumentar a conscientização em pessoas com hábitos de comer tardio, mostrando as alterações metabólicas e sua influência no surgimento de doenças crônicas.

## REFERÊNCIAS

- HAWLEY, J. A; CORSI, P. S.; ZIERATH, J. R. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. **Diabetologia**, p. 1-7, 2020.
- HENRY, C.J.; KAUR, B.; QUEK, R.Y.C. Chrononutrition in the management of diabetes. **Nutrition Diabetes**, n.10, v. 1, p. 6, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41387-020-0109-6>>. Acesso em: 18 de março de 2021.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas (versão online). 9. ed. Bruxelas: **International Diabetes Federation**, 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org/en/>>. Acesso em: 22 de março de 2021.
- JOHNSTON, J. D.; ORDOVÁS, J. M.; SCHEER, F. A.; TUREK, F. W. Circadian rhythms, metabolism, and chrononutrition in rodents and humans. **Advances in nutrition**, v. 7, n. 2, p. 399-406, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785478/>>. Acesso em: 20 mar. 2021.



KALSBECK, A.; LA FLEUR, S.; FLIERS, E. Circadian control of glucose metabolism. **Molecular metabolism**, v. 3, n. 4, p. 372-383, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877814000684?via%3Dihub>>. Acesso em: 22 de março de 2021.

KESSLER, K.; RAMICH, O. P. Meal Timing, Aging, and Metabolic Health. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 8, p. 1911, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/20/8/1911>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

LILIAN, C. **NUTRIÇÃO: Clínica no Adulto**. 4 ed. São Paulo: Manole, 2019.

OIKE, H.; OISHI, K.; KOBORI, M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. **Current nutrition reports**, v. 3, n. 3, p. 204-212, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118017/>>. Acesso em: 19 de março de 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: **Editora Clannad**, 2019.

Diabetes. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde, 2015. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2052-diabetes>>. Acesso em: 23/03/2021.

SOUZA, C. A. P.; CAMARGO, L. S.; SOUZA, N. S. **REVISTA BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO FUNCIONAL**. São Paulo: Centro de Nutrição Funcional. ISSN 2176-4522. Disponível em: <<https://www.vponline.com.br/portal/noticia/pdf/d311461dbc41a72f1704596883d4875c.pdf>>. Acesso em: 18 de março de 2021.