

## O Papel da crononutrição nas desordens do metabolismo: uma revisão de literatura

The role of chrononutrition in metabolism disorders: a literature review

El papel de la crononutrición en los trastornos del metabolismo: una revisión de la literatura

Recebido: 29/05/2023 | Revisado: 10/06/2023 | Aceitado: 11/06/2023 | Publicado: 15/06/2023

**Cynthia Giovanni A. D. C. Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0078-9842>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: [c.cynthiagiovanni@gmail.com](mailto:c.cynthiagiovanni@gmail.com)

**Poliana Oliveira Soares**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7722-9986>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: [soares.poli@gmail.com](mailto:soares.poli@gmail.com)

**Simone Gonçalves de Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5839-3052>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: [simone.almeida@ceub.edu.br](mailto:simone.almeida@ceub.edu.br)

### Resumo

O sistema circadiano tem papel fundamental na saúde humana, podendo influenciá-la tanto de forma positiva, quanto negativa, visto que governa os ritmos biológicos diários. Disrupções nesse sistema acabam impactando o metabolismo e provocando desordens que vão desde o ganho de peso corporal ao desenvolvimento de resistência à insulina, doenças crônicas, cardiovasculares e câncer. A crononutrição tem despontado como uma opção terapêutica interessante, pois tem como foco a relação entre padrões alimentares, ritmo circadiano e saúde metabólica. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto do ritmo biológico nos processos fisiológicos do corpo, bem como averiguar o potencial da crononutrição na prevenção e tratamento de indivíduos em risco. Como metodologia para desenvolvimento deste trabalho foi feita uma revisão de literatura em que foram selecionados artigos científicos publicados em periódicos internacionais de 2012 a 2023. Utilizou-se para consultas às bases de dados PubMed e MDPI. Em conclusão, as pesquisas, em geral, salientam ser possível conter os efeitos da cronodisrupção e a evolução de doenças crônicas por meio de estratégias baseadas na estimulação dos sincronizadores circadianos, bem como na supressão dos fatores que desregulam o ritmo biológico. Para tanto, diversas estratégias são propostas com foco na alimentação, sono, atividade física e exposição à luz artificial.

**Palavras-chave:** Crononutrição; Cronotipos; Ciclo circadiano; Clock genes; Metabolismo; Sono.

### Abstract

The circadian system plays a fundamental role in human health, influencing it both positively and negatively as it governs daily biological rhythms. Disruptions in this system can impact metabolism and lead to disorders ranging from body weight gain to the development of insulin resistance, chronic diseases and cardiovascular issues, and cancer. Chrononutrition has emerged as an interesting therapeutic option, focusing on the relationship between dietary patterns, circadian rhythm and metabolic health. Thus, the objective of this study was to assess the impact of the biological rhythm on physiological processes in the body and investigate the potential of chrononutrition in the prevention and treatment of at-risk individuals. The methodology used for the development of this study involved a literature review, selecting scientific articles published in international journals from 2012 to 2023. The databases PubMed e MDPI were consulted for the search. In conclusion, research generally emphasizes that it is possible to mitigate the effects of chronodisruption and the progression of chronic diseases through strategies based on stimulating circadian synchronizers and suppressing factors that disrupt the biological rhythm. Therefore, various strategies are proposed, focusing on nutrition, sleep, physical activity and exposure to artificial light.

**Keywords:** Chrononutrition; Chronotypes; Circadian cycle; Clock genes; Metabolism; Sleep.

### Resumen

El sistema circadiano juega un papel fundamental en la salud humana, pudiendo influir tanto de forma positiva como negativa, ya que gobierna los ritmos biológicos diarios. Las interrupciones en este sistema pueden afectar el metabolismo y provocar trastornos que van desde el aumento de peso hasta el desarrollo de resistencia a la insulina, enfermedades crónicas, problemas cardiovasculares y cáncer. La crononutrición ha surgido como una opción terapéutica interesante, centrándose en la relación entre los patrones dietéticos, el ritmo circadiano y la salud metabólica. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar el impacto del ritmo biológico en los procesos fisiológicos del cuerpo e

investigar el potencial de la crononutrición en la prevención y tratamiento de individuos en riesgo. La metodología utilizada para el desarrollo de este estudio incluyó una revisión de literatura, seleccionando artículos científicos publicados en revistas internacionales desde 2012 hasta 2023. Se consultaron las bases de datos PubMed y MDPI para la búsqueda. En conclusión, la investigación enfatiza en general que es posible mitigar los efectos de la cronodisrupción y la progresión de enfermedades crónicas a través de estrategias basadas en estimular los sincronizadores circadianos y suprimir los factores que alteran el ritmo biológico. Por lo tanto, se proponen diversas estrategias, centrándose en la nutrición, el sueño, la actividad física y la exposición a la luz artificial.

**Palabras clave:** Crononutrición; Cronotipos; Ciclo circadiano; Genes reloj; Metabolismo; Sueño.

## 1. Introdução

A crononutrição, segundo Flanagan, *et al.* (2021), é um ramo da cronobiologia que estuda a interação entre os ritmos biológicos e a nutrição, relacionando-a com a saúde humana. Embora a cronobiologia seja uma temática antiga, a crononutrição é um campo relativamente recente e emergente, que examina os ciclos circadianos e os padrões alimentares, bem como seus impactos na saúde humana, propondo estratégias para a modulação deles, diante de uma desregulação. Segundo Poggiogalle, *et al.*, 2018, certos fatores podem influenciar positivamente a sincronização do relógio biológico, enquanto outros podem afetá-lo de forma negativa, tais como os padrões alterados de ingestão alimentar, a exposição prolongada à luz artificial e a duração/restricção do sono, bem como o *jetlag* repetido e o trabalho em turno noturno (Mayeuf-Louchart, *et al.*, 2017). Shaw, *et al.*, 2019, afirmam que a disrupção circadiana, pode prejudicar a regulação energética e o metabolismo, acarretando desequilíbrios metabólicos que vão desde o ganho de peso corporal ao desenvolvimento de resistência insulínica e doenças crônicas.

Nos mamíferos o sistema circadiano é acionado por um relógio biológico central, situado no sistema nervoso central (SNC) e influenciado por relógios periféricos, localizados em diversas células e tecidos do corpo. Ambos são orquestrados pelos genes dos relógios (*clock genes*) presentes nas células, que organizam os relógios em ciclos/ritmos de 24hs. O relógio central (*master clock*) responde aos sinais de luz e da escuridão (ciclo claro-escuro), enquanto os relógios periféricos reagem em resposta à ingestão de alimentos, ao sono, ao exercício físico e ao jejum em horário adequado. Juntos, ambos os relógios, controlam tanto comportamentos grosseiros, como o de comer e de dormir, como ritmos celulares na expressão gênica e no metabolismo energético (Cedernaes, *et al.*, 2019).

O sistema circadiano, nos termos de Poggiogalle, *et al.* (2018), controlam o metabolismo atuando na homeostase da glicose e dos lipídios, na sensibilidade à insulina, no gasto energético, no apetite e no metabolismo pós-prandial, sendo que, em cada horário do dia, uma atividade biológica é priorizada. Os autores apontam para a necessidade de alinhamento dos horários de ingestão alimentar aos períodos do dia, quando os ritmos biológicos estão otimizados, como estratégia eficaz para melhorar a saúde metabólica. Esses ritmos, como explicado pelos autores, atingem o pico máximo pela manhã ou no início da tarde, o que tem levado os autores ao entendimento de que o ideal para o equilíbrio metabólico é que a alimentação ocorra preferencialmente durante o dia e não tarde da noite. Shaw, *et al.* (2019), acrescentam evidências de que o consumo de energia ao final do dia e à noite está associado ao ganho de peso, o que leva a especulações de que o maior impacto para o equilíbrio energético não está no “quê” comer, mas no “quando” comer.

Estudo mencionado por Patel, *et al.* (2022), mostram que o sono exerce grande influência no funcionamento do relógio biológico que, em contrapartida, regula os ciclos de sono, visto que ele controla a secreção de hormônios relacionados, a exemplo da melatonina. Potter, *et al.* (2016), acrescentam que os ciclos de sono/vigília estão interligados com o sistema circadiano e, por sua vez, ligados ao metabolismo, bem como ao funcionamento dos *clock genes*. Segundo os autores, diversos fatores podem interferir na qualidade do sono, sendo a iluminação artificial um deles, visto que ela pode desorganizar o ciclo circadiano, desde o nível dos relógios moleculares, até o nível de sincronização entre nossos ciclos diários de comportamento e o dia solar. Potter, *et al.* (2016), citam, ainda, que os trabalhos em turnos (no período noturno), o *jetlag* e a senescência são outras situações em que a restrição do sono é bem presente, o que gera disrupção circadiana, cuja principal sequela é a interrupção do metabolismo da

glicose, com conseqüente redução da sensibilidade à insulina, aliada a alterações endócrinas, culminando em obesidade e diminuição da imunidade.

Druiven, *et al.* (2021), relatam estudos apontando a existência de diferentes cronotipos, relacionando-os ao ritmo circadiano. Segundo Yu, *et al.* (2015), o cronotipo se refere às características biológicas individuais relacionadas a preferências quanto ao ciclo claro-escuro. Nesse sentido, para cada tipo de cronotipo, conforme apontam os autores, existe um melhor horário de alimentação e de realização de atividades físicas, por exemplo. De acordo com estudo conduzido por Yu, *et al.* (2015), há uma associação entre o cronotipo noturno e a ocorrência de diabetes, síndrome metabólica e sarcopenia, o que apoia a importância de se considerar os ritmos circadianos na regulação metabólica de pacientes portadores dessas desordens. Estudo randomizado realizado por Galindo, *et al.* (2020), demonstraram que em indivíduos com sobrepeso/obesidade, uma dieta específica para cada tipo de cronotipo é mais eficaz do que o tratamento dietético hipocalórico tradicional, pelo menos em relação aos dados antropométricos.

Sendo assim, esta revisão de literatura se justifica pelo potencial que tem de somar-se aos estudos atualmente existentes sobre a crononutrição. Trata-se de temática nova, mas que tem despontado como intervenção terapêutica promissora para a prevenção e tratamento de indivíduos em risco de desenvolver doenças metabólicas, bem como para a promoção da saúde.

Diante do exposto, este estudo teve como escopo analisar os efeitos do sistema circadiano nos padrões alimentares, na regulação energética e no metabolismo, bem como investigar os impactos da cronodisrupção, como fator desencadeante das doenças crônicas, assim como a influência dos cronótipos e do sono na saúde metabólica. Além disso, a pesquisa avaliou as possíveis estratégias terapêuticas da crononutrição para o alcance da sincronização circadiana, com foco na prevenção e tratamento das doenças metabólicas, bem como na promoção da saúde.

## 2. Metodologia

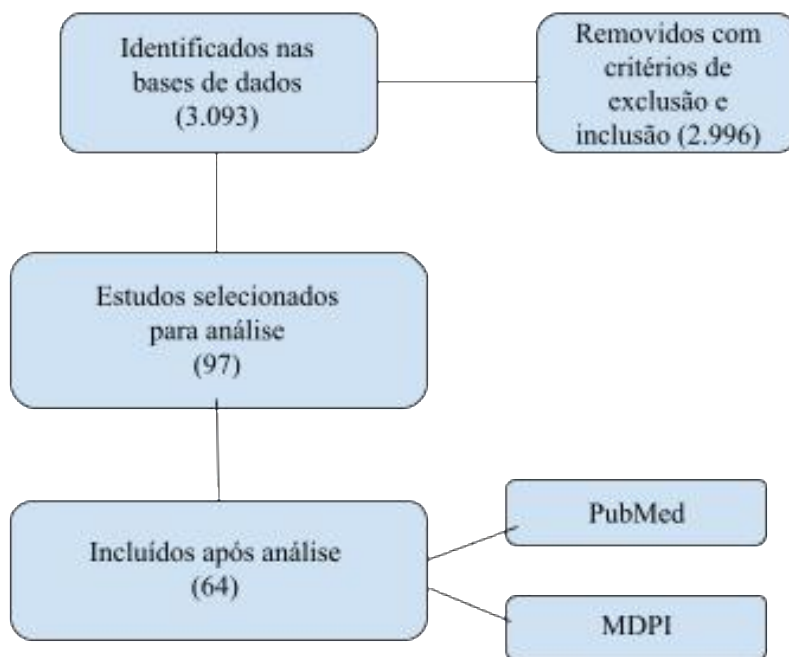
Este artigo consiste em uma revisão narrativa de literatura que se baseia na análise de pesquisas relevantes para o contexto histórico e clínico do tema em questão. O objetivo do artigo é fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre o tema proposto, bem como contribuir para um melhor entendimento de conceitos a ele relacionados (Caçador & Gomes, 2020). Trata-se de revisão qualitativa, caracterizada pela narrativa, que busca explorar o potencial da crononutrição como forma terapêutica de cuidados com a saúde. Para isso, foram realizadas buscas em bases de dados como Google Acadêmico, PubMed e MDPI, usando os descritores DeCs: *chrononutrition*, *chronotype*, *circadian cycle*, *clock genes*, *metabolism* e *sleep*. Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados em periódicos internacionais nos últimos 10 anos no idioma inglês e relacionados com as palavras-chave selecionadas. Já os critérios de exclusão foram estudos que não atendiam às especificações de datas de publicação e temática escolhida.

As coletas de dados foram efetuadas na seguinte ordem: primeiramente foi feita a busca geral nas plataformas indicadas por títulos de artigos, dissertações, revistas e livros. Em seguida procedeu-se à leitura dos resumos dos artigos preferidos e, posteriormente, à seleção dos mais atinentes, que foram lidos na íntegra, de forma minuciosa e crítica, de modo a se identificar os conteúdos de maior relevância para o embasamento do presente estudo. Por último, foi elaborada uma síntese contendo as principais ideias coletadas ora constante do presente trabalho.

## 3. Resultados e Discussão

Em síntese, partindo dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados para análise um total de 97 artigos, dentre os quais foram escolhidos 64 para a elaboração da presente revisão, conforme demonstrado no fluxograma abaixo.

**Figura 1** - Fluxograma com a descrição das etapas de seleção dos artigos utilizados.



Fonte: Autores (2023).

Para melhor elucidação, foram indicados no Quadro 1 os estudos que apresentaram os achados mais robustos sobre a relação entre a dessincronização do sistema circadiano e o surgimento de doenças metabólicas.

**Quadro 1** - Visão geral de alguns estudos incluídos nesta revisão de literatura, acerca da associação entre a dessincronização do sistema circadiano e as doenças metabólicas.

Nº	Autor/ano	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Objetivos do estudo	Resultados mais significativos
01	Aljuraiban, <i>et al</i> , 2015	Estudo intermap	2.696 participantes	Analisar o impacto da frequência alimentar e do tempo de ingestão na qualidade dos nutrientes e no índice de massa corporal	Observou-se que uma maior ingestão noturna em relação a matinal foi diretamente associada ao IMC. Um maior número de pequenas refeições pode estar associado à melhor qualidade da dieta e menor IMC.
02	Bandín, <i>et al</i> , 2015	Estudo randomizado cruzado	32 participantes	Analisar se o horário das refeições afeta a tolerância à glicose, a oxidação do substrato e as variáveis relacionadas ao ritmo circadiano	Concluiu que comer tarde está associado à diminuição do gasto energético em repouso, diminuição da oxidação de carboidratos em jejum, diminuição da tolerância à glicose, diminuição do efeito térmico dos alimentos, o que pode implicar na saúde metabólica
03	Bechtold, <i>et al</i> , 2013	Artigo de revisão 132 citações	-	Observar como os relógios e ritmos hipotalâmicos atuam no comportamento alimentar	Vários indícios mostram que a perturbação dos ritmos diários contribui para o desenvolvimento de obesidade e diabetes
04	Challet, <i>et al</i> , 2019	Artigo de revisão 181 citações	-	Investigar como a regulação circadiana impacta a ingestão de alimentos.	Destaca os efeitos benéficos da alimentação no horário correto, bem como os padrões de refeições em horários adequados para evitar a dessincronização circadiana e limitar os riscos metabólicos.

05	Galindo, <i>et al</i> , 2020	Estudo duplo-cego randomizado	200 participantes	Verificar o efeito de uma dieta ajustada ao cronotipo na eficácia da perda de peso.	Em indivíduos com sobrepeso e obesidade, uma dieta ajustada ao cronotipo é mais eficaz que um tratamento hipocalórico tradicional.
06	Hutchison, <i>et al</i> , 2019	estudo cruzado randomizado	15 participantes	Analisar o efeito da alimentação com restrição de tempo na tolerância à glicose em indivíduos com risco de DM2	Verificou que alimentação com restrição de tempo (TRF) melhora a tolerância à glicose em homens com risco de DM2
07	Itani, <i>et al</i> , 2017	Revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão 153 citações	5.172.710 participantes no somatório dos estudos analisados	Investigar o efeito da curta duração do sono na mortalidade, além da incidência de complicações na saúde e doenças crônicas.	O sono curto foi significativamente associado à mortalidade. Resultados significativos foram observados nas doenças crônicas. Foi observada associação entre aumento significativo da mortalidade e a duração do sono em menos de seis horas.
08	Katagiri, <i>et al</i> , 2014	Estudo usando índices e questionários validados	3.129 participantes	Analisar o efeito da alimentação e dos hábitos inadequados de alimentação com a qualidade do sono	Verificou que o baixo consumo de vegetais e peixes, alta ingestão de carboidratos (doces e macarrão) e hábitos alimentares inadequados foram associados com a má qualidade do sono.
09	Panda, 2016	Artigo de revisão 111 citações	–	Explicar como funciona a fisiologia circadiana do metabolismo.	Destaca o papel integrador dos ritmos circadianos na fisiologia e oferece uma nova perspectiva para o tratamento de doenças crônicas nas quais a disrupção metabólica é uma marca registrada.
10	Papakonstantinou, <i>et al</i> , 2022	Artigo de revisão 428 citações	–	Descrever as evidências disponíveis sobre os efeitos da dieta, conforme a crononutrição.	Conclui que a individualização deve ser o principal método de conduta, mencionando que a dieta mediterrânea pode ajudar no manejo da resistência à insulina e DM2.
11	Potter, <i>et al</i> , 2016	Artigo de revisão 309 citações	–	Investigar os efeitos da interrupção do sono no ritmo circadiano.	As consequências da interrupção do sistema circadiano e do sono são profundas e incluem inúmeros danos metabólicos.
12	Shaw, <i>et al</i> , 2019	Artigo de revisão 112 citações	–	O impacto da hora do dia no gasto de energia: implicações para o balanço energético de longo prazo	Evitar comer à noite pode impactar na ingestão total de energia e também evitar as perturbações metabólicas resultantes da alimentação noturna.

Fonte: Autores (2023).

### 3.1 Os Relógios Biológicos e os Clock Genes na Regulação da Homeostase e no Controle Metabólico

No decorrer da evolução, os organismos se adaptaram aos ciclos claro/escuro, resultantes da rotação da Terra e desenvolveram ritmos biológicos, conduzidos por um sistema circadiano que coordena as respostas comportamentais e fisiológicas de forma apropriada. Um relógio biológico interno de 24 horas possibilita a adaptação dos organismos a suas atividades diárias no ambiente externo. Sinais ambientais capazes de alinhar o relógio interno com os sinais de tempo externos, conhecidos como *zeitgebers* (do alemão “doadores de tempo”), sincronizam os ritmos biológicos e o sistema circadiano para gerar ritmicidade nos processos corporais. O ciclo claro/escuro diário é o sinal mais visível e importante para a maioria dos organismos para sincronizar o sistema circadiano (Ahluwalia, 2022).

Segundo Laing, *et al.* (2015), na fisiologia humana os ritmos biológicos caracterizam-se por padrões comportamentais que incluem o ciclo sono/vigília, atividade imunológica, metabolismo, temperatura corporal, pressão sanguínea, assim como intrincados ritmos moleculares envolvidos na codificação genética. Os autores revelam que esses ritmos são conduzidos, em parte, por ciclos ambientais e comportamentais, bem como por osciladores circadianos endógenos, também denominados *clock*

genes, presentes no Sistema Nervoso Central (SNC) e em diversos órgãos e tecidos do corpo. Bechtold, *et al.* (2013), acrescentam que os relógios biológicos possibilitam ao organismo prever e ajustar a fisiologia interna em um ciclo/ritmo médio de 24 horas.

Challet (2019), ratifica o entendimento, explicando que o ciclo circadiano dos mamíferos é organizado hierarquicamente, sendo composto por um relógio mestre/central, localizado no hipotálamo anterior, especificamente no núcleo supraquiásmático, e por relógios periféricos existentes em diversos órgãos, glândulas e tecidos do corpo. Ahluwalia (2022), expõe que o relógio central é composto por cerca de 20.000 neurônios, que são ativados pela luz, considerada um *zeitgeber* primário, que ao entrar pela retina transmite o sinal fótico ao SNC. Já os relógios periféricos são estimulados por sinais não fóticos, considerados *zeitgebers* independentes, que incluem os alimentos, o horário das refeições, a atividade física e a temperatura corporal. Ambos os sinais, fóticos e não fóticos, integram-se e geram o ritmo endógeno que é transmitido a outras partes do cérebro e aos órgãos periféricos por meio de sinapses neuronais e sinais endócrinos.

Laing, *et al.* (2015), pontuam que os relógios são compostos por um conjunto de proteínas, denominadas *clock genes* ou reguladores transcricionais, que atuam em ciclos de feedback transcricional-traducional, que se interligam e se acoplam a vias bioquímicas e que, desse modo, controlam os padrões complexos de ritmicidade circadiana na fisiologia e comportamento. Durante o dia, os principais responsáveis pelas oscilações dos ritmos circadianos são os genes CLOCK e BMAL. No período noturno, os protagonistas são os genes PERIOD (PER 1, PER 2 e PER 3) e CRYPTOCHROME (CRY1 e CRY2). Eles operam em ciclos em que durante a noite PER/CRY estão ativos e CLOCK/BMAL1 estão inativados e vice-versa. Assim, quando os níveis de PER/CRY caem, o ciclo recomeça. Este ciclo de ativação e inibição resulta em um *loop* de *feedback* que gera o padrão de oscilação das proteínas no decorrer das 24 horas. Esse ciclo básico envolve uma série de outros ciclos secundários paralelos, que incluem outras proteínas, como REV-ERB $\alpha$  e ROR $\alpha$ , que englobam numerosos outros eventos, e que juntos participam do ritmo molecular do relógio biológico. Trata-se de um complexo mecanismo em que basicamente há uma conexão entre o relógio molecular e o estado de energia celular, fazendo com que o relógio circadiano funcione como um oscilador metabólico que antecipa e responde ao fluxo metabólico rítmico do organismo (Laing, *et al.*, 2015).

Na mesma linha de raciocínio, Cedernaes, *et al.* (2019), esclarecem que a interação entre os genes dos relógios conduz à expressão de outros genes em milhares de locais no genoma, muitos deles ligados ao metabolismo energético, visto que atuam diretamente sobre as vias metabólicas e na maioria dos tecidos periféricos. Em estudos com camundongos que apresentavam diversos distúrbios do metabolismo e alterações de comportamentos alimentares, Flanagan, *et al.*, 2021, relatam ter sido observada ausência de um ou mais componentes do relógio central ou a ocorrência de mutação em algum deles. Caso observado em algumas pesquisas com camundongos que, após sofrerem mutação no gene CLOCK, passaram a apresentar aumento significativo de ingestão alimentar e consequente obesidade. Laing, *et al.* (2015), também conduziram estudos com humanos e camundongos, em que puderam identificar vários genes circadianos, inclusive os que são afetados após a interrupção do sono, bem como os impactos decorrentes de manipulações do ciclo sono-vigília.

Em revisão sistemática recente, Papakonstantinou, *et al.* (2022), ratificam esses achados, afirmando que os relógios moleculares regulam a transcrição de uma série de genes que controlam os relógios, tanto diretamente pelos dois principais fatores de transcrição, CLOCK e BMAL1, quanto por outros fatores de transcrição, com o fim de regular as funções biológicas. Além disso, os autores confirmam que o heterodímero CLOCK e BMAL1 ativa ritmicamente a expressão de seus próprios inibidores transcricionais, PER e CRY. Desse modo, vários hormônios envolvidos no metabolismo da glicose são secretados (insulina e cortisol), após estimulação circadiana sobre os principais órgãos envolvidos na captação e metabolismo da glicose (fígado, pâncreas, tecido adiposo, músculos). Por essa interligação, Bechtold, *et al.* (2013), salientam que estilos de vida disruptivos podem gerar mutações nesses genes, que podem ser o gatilho para o desenvolvimento de distúrbios do metabolismo

e patologias como as doenças metabólicas e o câncer. A restrição do sono, o trabalho crônico em turnos e a alimentação noturna são exemplos de situações que predisõem à disrupção circadiana e mutações genéticas.

À vista disso, Flanagan, *et al.* (2021), explicam que os genes têm papéis diferentes conforme o órgão em que atuam. No fígado, por exemplo, eles codificam enzimas chaves para o metabolismo da glicose, lipídios e ácidos biliares, bem como para a função mitocondrial, antecipando as fases de jejum e de alimentação. Com isso, a ingestão de alimentos no período noturno, por exemplo, mesmo sem alterações na ingestão calórica diária, pode causar inversão na fase de expressão do gene clock em tecidos periféricos e posterior desequilíbrio metabólico. O trabalho em turnos alternados, conhecido como *shift-working*, pode promover ganho de peso corporal e obesidade, aumento do risco de desenvolver resistência à insulina, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. O *jet-lag* crônico e a luz noturna persistente também estão associados ao maior ganho de peso corporal, bem como ao acúmulo de gordura no fígado e à resistência à leptina. Tais situações sugerem que o momento de ingestão de alimentos é crítico para a homeostase energética.

### 3.2 Impactos da disrupção do sistema circadiano no metabolismo energético

O sistema circadiano, nos termos de Papakonstantinou, *et al.*, 2022, tem papel de destaque na orquestração da fisiologia humana, sendo marcantes as consequências que o seu desalinhamento pode gerar no organismo, principalmente no que se refere ao surgimento de patologias. A ritmicidade circadiana é a responsável pela adaptação do organismo às mudanças de seu ambiente interno e externo, bem como pela otimização de suas funções e promoção de adaptação e sobrevivência. Para tanto, o organismo precisa de coordenação temporal dos relógios biológicos entre tecidos centrais e periféricos, bem como de alinhamento com o ambiente externo para que funcione adequadamente. DePoy, *et al.* (2017), mencionam que a dessincronização traz como principal consequência a quebra da homeostase do organismo, o que interrompe os padrões fisiológicos e o metabolismo do corpo, desencadeando efeitos adversos para a saúde, incluindo doenças crônicas, neurológicas e imunológicas. Os autores citam estudos que revelam uma relação íntima entre os mecanismos do relógio biológico e os processos metabólicos, apontando as disrupções dos ritmos biológicos como as principais causas da desregulação no metabolismo energético. Isso porque, de acordo com Challet (2019), o padrão alimentar é uma das funções coordenadas pelo cérebro no decorrer do ciclo circadiano, motivo pelo qual, a depender da fase desse ciclo, o momento de ingestão calórica pode vir a ser um fator de risco para o excesso de peso e doenças (McHill, *et al.*, 2017).

Mais especificamente, o SNC e seu sistema circadiano regula as funções de quase todos os órgãos e sistemas, como o pâncreas, o sistema gastrointestinal, incluindo o microbioma intestinal, o tecido adiposo, o sistema imunológico, o sistema endócrino, o sistema cardiovascular, a termorregulação, a atividade cerebral e outros. A tolerância à glicose, por exemplo, atinge o pico máximo de secreção durante o ciclo dia/claridade e o pico mínimo durante o ciclo noite/escuridão. A insulina é produzida de acordo com um controle temporal, sendo liberada tanto em resposta aos padrões de alimentação-jejum, quanto pelo ritmo biológico. Um sinal físico para a produção de insulina é o nível de nutrientes circulantes no sangue. Além disso, o sistema circadiano e SNC controlam a síntese a nível celular de insulina e de glucagon. A hora do dia em que as células  $\beta$  pancreáticas atingem o pico de secreção de insulina ainda é desconhecida, mas alguns dados sugerem que pode ser durante a hora de almoço, o que indica que a ingestão de carboidratos é melhor metabolizada durante esse período, o que implica uma menor hiperglicemia pós-prandial. Quanto ao cortisol, hormônio esteróide envolvido no metabolismo e nas respostas ao estresse, ele também segue uma ritmicidade diária, visto que a glândula adrenal também possui relógios biológicos que controlam a produção e liberação de cortisol. Os níveis máximos de cortisol são sincronizados com o início da fase ativa do dia para ajudar na excitação (em animais diurnos) e no início da noite (em animais noturnos) (Papakonstantinou, *et al.*, 2022).

Bechtold, *et al.* (2013), esclarecem que, além da ritmicidade gerada pelos relógios centrais, o cérebro também responde aos sinais de energia advindos dos tecidos periféricos (fígado e tecido adiposo na secreção de hormônios), aos nutrientes (glicose,

aminoácidos, ácidos graxos) e, conforme Mayeuf-Louchart, *et al.* (2017), também respondem aos exercícios físicos (estado energético), permitindo um ajuste fino das variações circadianas e refletindo o estado nutricional e os estoques de energia do organismo. Com relação à atividade física, os autores, referem pesquisa com camundongos mostrando que a capacidade de eles se exercitarem fica comprometida quando há algum erro nos genes do relógio, devido ao comprometimento das mitocôndrias.

Conforme o status energético percebido, o organismo tende a reagir prontamente para tentar manter o balanço energético. Porém, com a persistência na ocorrência de situações disruptivas, o organismo começa a perder a capacidade de se reequilibrar. Alguns estudos mostram que uma ou duas noites de interrupção do sono podem reduzir a tolerância à glicose, aumentar o apetite para alimentos altamente calóricos, o que leva a especulações de que o desalinhamento circadiano pode desencadear um estado de déficit energético que, quando detectado pelo organismo, ativa um processo obesogênico (Bechtold, *et al.*, 2013).

Inúmeros estudos, nos últimos anos, têm sido conduzidos com o intuito de investigar essas relações, levando a conclusões semelhantes. Revisão sistemática realizada por Bechtold, *et al.* (2013), leva os autores à conclusão de que os mecanismos de tempo circadiano que regulam a ingestão de alimentos são críticos para a capacidade do corpo em manter a homeostase energética normal. Eles citam pesquisas feitas com camundongos indicando que muitos dos defeitos metabólicos associados à interrupção do gene do relógio levam a uma obesidade induzida por dieta, que poderia ser controlada se a ingestão alimentar fosse restrita à fase apropriada (diurna), mostrando que o desalinhamento entre a ingestão de alimentos e os processos circadianos prejudica muito a capacidade do organismo em manter seu equilíbrio energético e dividir os combustíveis de forma adequada. Bandín, *et al.* (2014), em estudo randomizado cruzado, com 32 participantes, observaram que comer tarde da noite está associado à diminuição do gasto energético em repouso, diminuição da oxidação de carboidratos em jejum, diminuição da tolerância à glicose, diminuição do efeito térmico dos alimentos, o que afeta outras variáveis relacionadas ao ritmo circadiano. Aljuraiban, *et al.* (2015), usando dados do Estudo Internacional sobre Macro/Micronutrientes e Pressão arterial, que contou com a participação de 2.696 pessoas, entre homens e mulheres, investigaram as relações entre a frequência alimentar e do tempo de ingestão com a densidade energética, a qualidade dos nutrientes e o índice de massa corporal (IMC). Os resultados sugeriram que um maior fracionamento de refeições durante o dia (6 ou mais) pode estar associado a uma melhor qualidade da dieta e menor IMC e que uma maior ingestão noturna em relação à matinal foi diretamente associada ao aumento do IMC. Almoosawi, *et al.*, 2016, relatou haver grandes variações entre países e áreas geográficas quanto a hora do dia preferencial de ingestão de energia e os índices de obesidade, enfatizando a necessidade de se entender os fatores socioambientais que influenciam os padrões alimentares. Alhussain, *et al.* (2016), em estudo randomizado controlado em mulheres saudáveis com peso normal, observaram que a irregularidade das refeições parece estar associada a uma menor resposta glicêmica, o que pode favorecer o ganho de peso corporal e os consequentes distúrbios do metabolismo. McHill, *et al.* (2017), em um estudo transversal com 110 participantes durante 30 dias, examinaram as relações entre o momento de consumo de alimentos em relação à hora do relógio e o tempo circadiano endógeno, bem como o conteúdo da ingestão alimentar e a composição corporal. Os autores concluíram que o consumo de alimentos durante a tarde e/ou noite, independentemente dos fatores de risco mais tradicionais, como quantidade e conteúdo da ingestão de alimentos e nível de atividade, desempenha um papel importante na composição corporal. Eles observaram, ainda, que o consumo calórico coincidente com o início da secreção de melatonina está associado ao aumento do percentual de gordura corporal, o que pode ser um fator de risco para a ocorrência de doenças, levando-os à conclusão de que o impacto do consumo calórico na saúde metabólica depende de sua fase circadiana e não da hora do relógio.

Tal conclusão pôde ser confirmada em pesquisa realizada por McHill, *et al.* (2017), com 106 indivíduos, em que eles tentaram identificar a forma como os indivíduos consumiam calorias e macronutrientes em relação à fase circadiana. Shaw, *et al.* (2019), também observaram que o maior impacto para o equilíbrio energético parece não estar ligado somente ao “quê” se come, mas sim ao “quando” se come, ressaltando a importância de se evitar comer à noite como forma de evitar perturbações



metabólicas. Ahluwalia (2022), compartilha do mesmo entendimento, acrescentando que o “quando comer” é fundamental para a homeostase energética e que alinhar os padrões de alimentação ao relógio biológico de 24h, tem um efeito crucial no controle da obesidade. Poggiogalle, *et al.* (2018), ressaltam que as interrupções nos ritmos biológicos prejudicam o metabolismo e influenciam a patogênese da doença metabólica, citando evidências em humanos que demonstram claramente que o desalinhamento circadiano induzido pela exposição à luz, sono ou ingestão de alimentos inoportunos pioram o controle glicêmico e afetam adversamente os fatores envolvidos no equilíbrio energético e na perda de peso, aumentando o risco de diabetes e obesidade.

DePoy, *et al.* (2017), afirmam que o desalinhamento circadiano pode advir de perturbações ambientais, como mudanças de horários ou de dias mais curtos/longos, que vão influenciar a ingestão de alimentos, bem como de mutações nos genes dos relógios que controlam os ritmos celulares. Entendimento semelhante é compartilhado por Laing, *et al.* (2015), ao citarem as conclusões de uma meta-análise realizada com humanos e camundongos, em que os autores constataram o surgimento de patologias ligadas ao metabolismo energético, resultantes da interrupção dos ritmos sincronizados, como ocorre no sono insuficiente, no trabalho em turnos e no envelhecimento. Em relação ao trabalho noturno, Wang, *et al.* (2014), em revisão com meta-análise, sugerem forte associação entre o trabalho em turnos (*shift work*) e o risco de síndrome metabólica.

Papakonstantinou, *et al.* (2022), corroboram essa visão, ao afirmar que o modo de vida desregrado, com diminuição do gasto energético, exposição a um ambiente alimentar “tóxico”, estilo de vida sedentário com tempo prolongado sentado, alto consumo de alimentos densos em energia, ocasiões e horários irregulares para comer, pular refeições, estresse psicológico crônico, alimentação emocional e consumo de alimentos tarde da noite desencadeiam mecanismos, como o desenvolvimento de resistência à insulina, que atua como um sistema de defesa contra o estresse metabólico, podendo causar desde irritabilidade e fadiga até inúmeras doenças crônicas.

### 3.3 Os diferentes tipos de cronotipos e sua relação com o ciclo circadiano e o metabolismo

Panda, *et al.* (2016), ressalta que as variações genéticas nos genes do relógio e as influências ambientais contribuem para a ocorrência de diferentes cronotipos em uma determinada população, que variam entre tipos precoces e tipos tardios, com a maioria entre esses dois extremos. Os horários sociais, como os da escola e do trabalho interferem, consideravelmente, nas preferências individuais de sono na maioria da população. Os cronotipos tardios apresentam as maiores diferenças no tempo de sono entre os dias de trabalho e os dias de folga, apresentando um débito de sono maior nos dias de trabalho, que costuma ser compensado nas folgas. A disparidade entre os dias de trabalho e os dias livres, entre o tempo social e o biológico é denominado *jetlag* social.

O ciclo circadiano nos mamíferos tem um período médio de 24,2 horas, conforme relata Ahluwalia (2022), mas varia conforme o cronotipo do indivíduo, que apresenta uma preferência particular por padrões de sono, atividade e alimentação, que tem influência indireta sobre a duração e a qualidade do sono. Lim, *et al.* (2021), definem o cronotipo como sendo uma diferença individual, que reflete o tempo em que um indivíduo tem o seu melhor desempenho, mas que também sofre influência simultânea de outros sistemas, como mecanismos exógenos, endógenos e de estilo de vida.

Ahluwalia (2022), distingue três tipos de cronotipos: madrugadores, notívagos e intermediários, que diferem quanto ao tempo sono-vigília. Os madrugadores (matutinos ou precoces com fase avançada do sono) são os que dormem e acordam cedo, tendo um período circadiano menor que 24,2 horas. Os notívagos (noturnos com fase atrasada do sono) são os que dormem tarde e precisam acordar mais tarde, tendo um período circadiano superior a 24,2 horas. Os intermediários (ou neutros) estão no meio termo. Madrugadores e notívagos englobam cerca de 40% da população e os intermediários correspondem a cerca de 60%.

Segundo Montaruli, *et al.* (2021), os tipos noturnos diferem dos matutinos no que se refere ao perfil de melatonina, hormônio produzido de forma rítmica pela glândula pineal, que influencia o comportamento e a fisiologia. Os autores advertem que a melatonina é considerada o melhor preditor do início do sono, atuando como um sincronizador de ritmo endógeno e promovendo o sono por meio de efeitos vasodilatadores, com queda da temperatura corporal. Os autores enfatizam também haver diferenças entre os cronotipos quanto ao funcionamento mental e físico no decorrer do dia. Os matutinos atingem seu melhor desempenho mental e físico no início do dia, sendo o melhor horário para trabalhar a partir das 8 horas, com pico de produtividade entre 10 horas e 17 horas e melhor rendimento físico por volta das 17 horas. Entre as 17 e 21 horas já começam a se sentir cansados para atividades que exijam maior atenção, necessitando dormir no máximo até às 22 horas. Os cronotipos intermediários apresentam maior produtividade entre 12 e 18 horas, necessitando dormir em torno das 23 horas. Já os cronotipos noturnos apresentam melhor desempenho ao final da tarde e noite, entre 12 e 21 horas, precisando dormir bem mais tarde.

O cronotipo também pode influenciar as atitudes, estilo de vida, função cognitiva, desempenho atlético e traços de personalidade. Os tipos matutinos são considerados mais confiáveis, simpáticos e orientados para a realização, enquanto os tipos noturnos são mais extrovertidos, criativos e impulsivos, sendo mais propensos a apresentarem traços neuróticos, distúrbios alimentares, de humor e de personalidade (Montaruli, *et al.*, 2021). Em estudo de coorte transversal, Druiven, *et al.* (2021), confirmaram que o cronotipo é influenciado pela genética, idade, gênero e configuração social do indivíduo, podendo, mudar com a idade, sendo mais comum em adolescentes os cronotipos tardios e, em crianças e idosos, os tipos mais precoces. Os autores verificaram em sua pesquisa haver uma maior associação entre tipos tardios e sintomas depressivos. Taillard, *et al.* (2021), corroboram o mesmo achado, pontuando que o cronotipo depende de fatores genéticos e está relacionado à idade, tendendo a ficar mais precoce com a senescência.

Munõz, *et al.* (2017), salientaram que indivíduos com preferência pela noite, que acordam mais tarde e atingem o máximo de atividade à tarde (cronotipo noturno), tendem a ter hábitos alimentares deturpados e peso corporal comprometido, diferentemente dos que têm preferências pelo dia (cronotipo matutino). No mesmo sentido. Galindo, *et al.* (2020), em ensaio clínico duplo-cego randomizado observaram que sujeitos com preferências pelo horário vespertino (noturno) parecem ser mais propensos a desenvolver problemas metabólicos, como obesidade. Ademais, Ahluwalia (2022), citou estudos relacionando os cronotipos noturnos a escolhas alimentares não saudáveis, lanches noturnos, compulsão alimentar e diversos distúrbios metabólicos, entre eles obesidade e doenças cardiovasculares.

Panda, *et al.* (2016), avaliaram, ainda, a associação entre a qualidade do sono, o bem-estar psicológico e o cronotipo individual e/ou *jetlag* social, tendo sido observado relação entre cronotipo, bem-estar e consumo de estimulantes, principalmente entre adolescentes e adultos jovens de até 25 anos de idade. A correlação mais marcante foi a existente entre o cronotipo e o tabagismo, que é significativamente maior nos tipos tardios de todas as idades, o que os autores atribuem a consequências do *jetlag* social, ou seja, às discrepâncias entre o tempo social e biológico, em vez de uma simples associação a diferentes cronotipos. Os resultados da pesquisa dos autores sugerem que os horários de trabalho (e escola) deveriam ser adaptados ao cronotipo sempre que possível.

Em pesquisas relacionando os cronotipos e o sono, Lim, *et al.* (2021), investigaram o desempenho de atletas de elite de acordo com o cronotipo e o tipo de sono e concluíram que a má qualidade de sono e o cronotipo tardio podem reduzir o desempenho dos atletas. Observaram, ainda, que o tipo precoce tem uma qualidade de sono e desempenho atlético melhores do que o tipo tardios, o que os leva a concluir sobre a necessidade de organizar horários de treinamento conforme os cronotipos, como forma de melhorar o desempenho. Ao que parece, segundo os autores, os tipos noturnos precisam de mais tempo para se preparar para atividades físicas ou treinamento depois de acordarem pela manhã, principalmente porque eles acabam tendo um tempo de sono mais curto do que os outros cronotipos. Os autores observaram, ainda, que a maior diferença entre os tipos matutino e noturno relaciona-se à latência de início de sono, cujo aumento afeta negativamente a qualidade de sono.

Segundo Taillard, *et al.* (2021), no caso do cronotipo tardio, seu tempo social, (horário de trabalho ou de escola) não costuma estar adaptado ao seu tempo circadiano, ao contrário do que acontece nos dias livres. Isto porque, o *jetlag* social e a perturbação circadiana que os levam a dormir tarde e acordar cedo, geram um déficit crônico de sono, que somente é compensado parcialmente nos dias livres. Os autores salientam que, quando os indivíduos mantêm seu horário de sono preferido, seja qual for o cronotipo, eles ficam em “sincronia”, o que resulta em melhor desempenho durante o dia no horário ideal para cada um deles. Sendo assim, tipos tardios apresentam melhor desempenho cognitivo à noite e tipos matutinos, pela manhã. Diante desse fato, os autores concluem que não é o cronotipo que afeta o desempenho diretamente, mas sim a interrupção circadiana, gerando mais impulsividade, compulsão alimentar e maior incidência de transtornos de saúde, sendo mais comum nos tipos noturnos. Nesse âmbito, Bullock (2019), em estudo observacional, verificou haver uma pequena associação entre cronotipo e bem-estar, em que tipos matutinos parecem demonstrar maior satisfação geral com a vida e tipos noturnos, menor sensação de bem-estar e, conseqüentemente, maior predisposição a distúrbios psicológicos e físicos, bem como maiores risco à saúde.

### 3.4 Os efeitos da disrupção do sono e o surgimento de distúrbios metabólicos

O tempo de sono, conforme Taillard, *et al.* (2021) é controlado pela interação entre os osciladores circadianos e homeostáticos que, conforme suas propriedades endógenas, permite que os indivíduos sintam necessidade de dormir ou acordar, conforme o ciclo claro/escuro da Terra. Porém, o estilo de vida moderna mudou esse panorama, principalmente, com o advento da luz artificial noturna, modificando o tempo social dos indivíduos, atrasando sua hora de dormir e alterando o seu tempo de sono. Segundo os autores, se o tempo de sono fica fora de fase em relação ao tempo circadiano interno, determinado pelo relógio biológico, acaba ocorrendo uma interrupção circadiana ou “*jetlag* social”. Aliado a isso, existem as preferências individuais quanto ao tempo de sono (cronotipos).

Estudo sobre o sono conduzido por Potter, *et al.* (2016), mostrou que os ciclos sono/vigília estão diretamente relacionados com o sistema circadiano, que está cada vez mais sujeito a interrupções na atualidade, causando perturbações do sono, o que tem sido associado ao surgimento de diversos problemas de saúde (distúrbios gastrointestinais, sobrepeso, obesidade, síndrome metabólica, câncer) e comportamentais (alcoolismo e tabagismo). Ahluwalia (2022), acrescenta que qualquer interrupção nos padrões normais do sono pode desalinhar o sistema circadiano, tal como ocorre, por exemplo, com o trabalho em turnos ou *jetlag* crônico, em que os trabalhadores trabalham durante a noite (fase de descanso para os organismos diurnos). Potter, *et al.*, 2016, apontam que mesmo as horas de trabalho “normais” também podem resultar em desalinhamento do ritmo biológico e restrição do sono, especialmente, nos cronotipos noturnos, que acabam recorrendo a alarmes para acordar mais cedo, encurtando seu horário biológico, o que resulta em menos horas de sono e conseqüentemente, mais danos à saúde. O mesmo também pode acontecer no final de semana, quando é comum o *jetlag* social, gerando variação na hora de dormir, o que indiretamente pode afetar a saúde metabólica.

Uma das conseqüências metabólicas mais danosas da falta do sono, mencionada por Potter, *et al.*, 2016, é a interrupção do metabolismo da glicose, com redução da sensibilidade à insulina, observável após 5 noites de restrição de sono (4 horas de sono/noite), aliada a alterações endócrinas (secreção de TSH prejudicada e secreção de cortisol aumentada). A explicação para tal ocorrência é que no estado pós-prandial, o cérebro, durante o sono, é o responsável por eliminar metade da glicose do corpo, o que é reduzido em virtude da privação de sono. Ademais, os autores mencionam que a interrupção do sono pode levar a alterações epigenéticas e transcricionais no relógio molecular em tecidos periféricos relacionados com a eliminação da glicose, como o tecido adiposo e músculo esquelético, a saber, redução da transcrição dos genes *BMAL1* e *CRY1* em miócitos. Tal observação é corroborada por Laing, *et al.*, 2015, que em suas pesquisas conseguiram identificar os genes circadianos que são

afetados após a interrupção do sono (CLOCK e BMAL1), bem como os impactos negativos na saúde, decorrentes de manipulações do ciclo sono-vigília.

A restrição de sono também está relacionada ao aumento da liberação de ácidos graxos não esterificados pelos adipócitos, o que também contribui para a resistência à insulina, bem como para a estimulação da gliconeogênese, por meio da ativação do sistema nervoso autônomo, com consequente desequilíbrio das citocinas, levando a um estado mais inflamatório e afetando a função imunológica. Tais consequências foram observadas em estudo com camundongos, mostrando aumento de glóbulos brancos no plasma após 1 semana de restrição de sono, que apenas normalizaram após 9 dias de sono de recuperação (Potter, *et al*, 2016).

Outrossim, há estudos evidenciando diferentes consequências da interrupção do sono conforme seu estágio, revelando, por exemplo, que a restrição ocorrida na fase de sono de ondas lentas relaciona-se à redução de sensibilidade à insulina, independentemente da duração do sono. No entanto, se a falta de sono ocorre na fase final de movimento rápido dos olhos (REM), está associada à ingestão alimentar em excesso. Há, ainda, menção a estudo revelando que a restrição de sono pode alterar os hormônios da saciedade (grelina e leptina), com consequente aumento das concentrações de grelina e da fome em adultos com dieta hipocalórica. Outro estudo evidencia que a insuficiência de sono pode interferir no balanço energético, diminuindo a taxa metabólica em repouso e que, quando na vigência de uma dieta hipocalórica, pode acelerar as perdas de massa magra, prejudicando a redução de gordura, o que pode influenciar negativamente a composição corporal. Por tudo isso, é destacada a importância da adequação do sono, principalmente, durante uma dieta com restrição de energia (Potter, *et al*, 2016).

Na mesma linha de investigação, Pot (2018), ratifica o entendimento anterior, enfatizando que o sono insuficiente está associado a efeitos prejudiciais à saúde, bem como perda de produtividade e aumento de acidentes e lesões. O sono é considerado um modulador do funcionamento metabólico, incluindo o metabolismo energético, a regulação da glicose e o apetite. Alterações na atividade do sono suprimem a produção de melatonina e desregulam os genes circadianos, relacionados com as vias metabólicas, motivo pelo qual pode representar um fator de risco para o surgimento de patologias. O autor explica que o sono pode ser avaliado tanto por sua duração de tempo (número de horas de sono por noite), quanto por sua qualidade nos quatro estágios do sono: sono de ondas lentas, sono de movimento rápido dos olhos, eficiência do sono e latência do início do sono (ou seja, o tempo que se leva para pegar no sono). Tais estágios podem ser auferidos por meio de polissonografia. O sono de ondas lentas é o sono profundo que tem ação restauradora e ação na consolidação da memória junto com o sono REM.

Em relação ao sono insuficiente, Pot (2018), faz referência a diversos estudos demonstrando associação entre a duração do sono e o estado nutricional. Em um deles, foi constatada relação entre a privação parcial do sono e o aumento da ingestão energética, com consequente ganho de peso a longo prazo. Um segundo estudo demonstrou haver variação na ingestão de energia, conforme as horas de sono, tendo sido observado variação entre os indivíduos que dormiam muito pouco (menos de 5 h/noite), os que dormiam pouco (entre 5-6 h/noite) e os dorminhocos longos (mais de 9h/noite), quando comparados aos dorminhocos normais (entre 7-8 h/noite). Os resultados mostraram que as pessoas que dormiam pouco consumiam uma menor variedade de alimentos, com menor ingestão de proteínas, carboidratos, fibras e gorduras, em relação às que dormiam normalmente. Um terceiro estudo investigou a duração do sono e o estado nutricional em adultos de 20 a 85 anos, mostrando associação inversa entre duração de sono e quantidade de vitamina B-12, 25-hidroxivitamina D e folato. Pesquisa diversa associou indivíduos com sono de curta duração (5-6 h/noite) e menores concentrações séricas totais de carotenóides. Pesquisa similar revelou que dormidores normais (7-8h/noite), quando comparados com dormidores de curta duração ( $\leq 6$ h/noite) e longa duração ( $\geq 9$ h/noite), têm maior ingestão de vitamina C, fibra e ferro e maiores níveis de carotenóides séricos totais, selênio e nitrogênio urinário (Pot, 2018).

Porém, ao que parece, não é apenas o sono que afeta a ingestão alimentar, padrões alimentares inadequados também podem afetar o sono. Em revisão bibliográfica, St-Onge, *et al*. (2016), analisaram o papel de determinados alimentos na qualidade

do sono e verificaram associação negativa entre o consumo de carboidratos e gorduras e o sono, particularmente, o sono de ondas lentas (SWS) e sono de movimento rápido dos olhos (REM), estágios que melhor caracterizam a qualidade do sono, visto que são os que ocorrem com maior duração durante a noite. Os autores citam pesquisa observando a presença de maior ingestão de alimentos gordurosos e lanches entre os indivíduos que dormem pouco (menos que 7 h/noite), comparados aos que dormem normalmente (7-8h/noite). Ademais, os autores mencionam diversas pesquisas apresentando os impactos do padrão alimentar na qualidade do sono. Entre elas há uma pesquisa expondo os efeitos adversos do consumo frequente ( $\geq 1$  vez/mês) de bebidas energéticas e bebidas açucaradas; há um estudo mostrando os efeitos negativos advindo dos hábitos de pular o café da manhã e de comer de forma irregular. Há, ainda, referência a uma pesquisa revelando que a ingestão alimentar no período noturno impacta negativamente a qualidade do sono, o que pode ser devido ao desconforto pós prandial decorrente da redução da atividade digestiva. Por último, há um estudo mencionando que a baixa ingestão de proteína piora a qualidade do sono, assim como a alta ingestão de proteína dificulta a manutenção do sono (St-Onge, *et al*, 2016).

Na mesma linha de pesquisa, Anothaisintawee, *et al.* (2016), em revisão sistemática e meta-análise, verificaram que os distúrbios do sono são comparáveis aos fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento de diabetes, como sobrepeso, histórico familiar e inatividade física, devendo ser considerados no rol das diretrizes clínicas. Resultados semelhantes foram encontrados por Itani, *et al.* (2017), em estudos de coorte prospectivos com acompanhamento de um ano ou mais, verificando associação entre o sono curto e uma maior incidência de complicações de saúde. Os resultados mostraram que o sono curto, inferior a 6 horas, foi significativamente associado ao desfecho de mortalidade e desenvolvimento de diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, doenças cardíacas e obesidade. Em estudo posterior, Jike, *et al.* (2018), em revisão sistemática, meta-análise e meta-regressão, identificaram que o sono de longa duração, definido como o de mais de 9 horas, também apresenta resultados adversos para a saúde, incluindo mortalidade e incidência de diabetes mellitus, hipertensão, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, doenças cardíacas e obesidade. Ou seja, tanto o sono curto (menor que 6h), quanto o sono longo (maior que 9h) são prejudiciais para a saúde, estando envolvidos a uma maior probabilidade de doenças crônicas não transmissíveis.

Ratificando os achados anteriormente citados, Chaput (2020), em revisão sistemática recente, examinou a associação entre o tempo de sono e os resultados na saúde e concluiu que o horário de dormir mais tarde e a irregularidade nos padrões do sono (hora de dormir/acordar), ponto médio do sono, consistência/regularidade do sono (variações intra-individuais na duração do sono, *jetlag* social) estão associados a resultados desfavoráveis à saúde, visto que o sono irregular é uma forma de interrupção do ciclo circadiano. Ademais, o autor observou que o sono de recuperação no fim de semana foi associado positivamente à saúde, o que significa que, embora o sono suficiente em todos os 7 dias da semana seja o ideal, recuperar o sono perdido no final de semana parece ser melhor que não fazê-lo. No entanto, o autor destaca que mais investigações são necessárias, visto que tal resultado parece ser contraditório, uma vez que para a recuperação do sono no final de semana são necessárias alterações na hora de dormir/ acordar (Chaput, 2020).

### 3.5 A crononutrição como abordagem terapêutica

A crononutrição é um tema bem recente, que requer bastante estudo ainda, porém, muitas pesquisas nessa área já mostram o seu potencial como recurso adicional da prática clínica para prevenir e tratar indivíduos em risco de desenvolver doenças metabólicas, bem como para promover o bem-estar e a longevidade. Em termos genéricos, o foco principal dessa abordagem baseia-se na estimulação dos sincronizadores circadianos, a partir de estratégias que envolvem a alimentação, jejum, sono, luz artificial e atividade física.

Nos termos de Mazri, *et al.* (2022), a crononutrição abrange o tempo das refeições e o estudo do padrão temporal da alimentação diária e sua relação com o ciclo biológico. Mais especificamente, a crononutrição relaciona diretamente os ritmos biológicos diários e os efeitos na saúde metabólica de vários fatores: do horário da alimentação, da ocasião de comer (pular refeições, quantidade e tipo de macronutrientes), da duração/restrrição do sono, do *jetlag* repetido e do trabalho em turnos. Diante disso, os autores citam que as pesquisas nesse campo já têm sugerido estratégias para minimizar os danos ao metabolismo. Com relação à alimentação, Papakonstantinou, *et al.* (2022), destaca ser mais importante considerar o horário em que a alimentação acontece, do que apenas a quantidade e conteúdo dos alimentos ingeridos. Segundo Mazri, *et al.* (2022), refeições tardias estão ligadas a maior risco de sobrepeso/obesidade e dificultam a perda de peso dentro dos programas com esse objetivo. Os autores citam estudos experimentais mostrando que uma maior ingestão de energia no início e meio do dia (café da manhã e almoço) ocasiona maior perda de peso comparado a maior ingestão durante a noite (jantar), com melhora da sincronização circadiana. A esse respeito, Ma, *et al.* (2020), em revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais, menciona que pular o café da manhã aumenta o risco de sobrepeso e obesidade em qualquer faixa etária, sexo, região e condição econômica.

Diante do estresse metabólico causado pela interrupção circadiana proveniente, principalmente, do estilo de vida moderno, que se traduz pelo aumento de consumo de alimentos tarde da noite, irregularidade nos horários de alimentação, ambiente “tóxico”, estresse psicológico crônico, exposição prolongada à luz artificial, sono insuficiente, o organismo reage rapidamente, desencadeando mecanismos que levam ao desenvolvimento da resistência à insulina, como forma de defesa, suscitando a partir daí uma série de problemas de saúde (Ahluwalia, *et al.*, 2022).

De acordo com Ahluwalia, *et al.* (2022), por meio da compreensão da base molecular da cronodisrupção, tem sido possível desenvolver estratégias eficientes para melhorar a sincronia circadiana e, assim, diminuir a ocorrência/agravamento de doenças metabólicas. Hawley, *et al.* (2020), propõem o uso dos preceitos da crononutrição tanto para prevenção, quanto tratamento da obesidade e diabetes tipo 2, visto que ela prevê intervenções que envolvem dois aspectos: os componentes dietéticos que modulam o sistema circadiano e os que regulam horários das refeições para alinhar os relógios moleculares dessincronizados, caso desses pacientes. Sendo assim, a crononutrição parte do princípio que é preciso intervir sobre os principais sincronizadores dos *clock's* biológicos, ou seja, a luz e a escuridão, a alimentação, o jejum, o sono e a atividade física, como recurso para se recuperar o alinhamento biológico.

### **3.5.1 Estratégias da crononutrição para a sincronização do ciclo circadiano**

Os estudos pesquisados propõem algumas estratégias que podem ser úteis na prática clínica para o alcance da sincronização do sistema circadiano com base na crononutrição, ressaltando o que pode ser incluído na alimentação, o que considerar quanto aos horários para comer, o que fazer para melhorar os padrões de sono e como agir diante dos impactos da luz artificial persistente e do trabalho em turnos.

#### **3.5.1.1 O que incluir na alimentação**

Algumas intervenções propostas pela crononutrição, segundo Ahluwalia (2022), baseiam-se em estudos que mostram o papel dos nutrientes na remodelação circadiana. Os macronutrientes e compostos bioativos naturais são citados como sendo capazes de direta ou indiretamente, regular a expressão dos genes dos relógios. O consumo excessivo de sódio, por exemplo, pode causar atraso na expressão de BMAL1 e CRY1 e PER 2. Em contrapartida, uma dieta cetogênica pode aumentar a ativação de CLOCK-BMAL. Ademais a cafeína e a teofilina (chá, cacau, mate, cola, guaraná podem prolongar o período do relógio biológico.

Os estudos nesse campo mencionam, ainda, que a distribuição dos macronutrientes na dieta pode contribuir para a modulação tanto do relógio central, quanto dos periféricos. O relógio do fígado, por exemplo, pode ser redefinido a partir da ingestão conjunta de carboidratos e proteínas, o que não acontece quando do consumo isolado de proteínas, carboidratos ou lipídios. Fora isso, os padrões de alimentação/jejum atuam como um *zeitgeber* para os relógios periféricos. O relógio do fígado pode ser regulado com a ingestão maior de alimentos após um jejum prolongado. Caso, por exemplo, do café da manhã que, por ser a primeira refeição a ser consumida após o jejum noturno, é considerada a mais importante para alinhar os relógios hepáticos, motivo pelo qual é contra-indicado pular o desjejum. Fora isso, jantares tardios ou lanches à meia-noite alteram a duração do período de jejum e, portanto, alteram a fase dos relógios periféricos. A lipogênese no fígado também pode ser minimizada por mudanças na alimentação ao se modular o uso de lipídios pelo músculo (Ahluwalia, *et al*, 2022).

Guan, *et al.* (2021), evidenciam o impacto dos compostos bioativos naturais ou cronobióticos na sincronização do ritmo biológico, que funcionam como agentes capazes de ajustar o ritmo circadiano. A melatonina, por exemplo, enquadra-se nessa categoria, visto que ao ser usada exogenamente tem a capacidade de alterar a fase do relógio biológico e modificar os seus ritmos na secreção de hormônios endógenos, na temperatura corporal e no comportamento. Ela também é citada como substância com potencial de reverter perturbações metabólicas decorrentes da cronodisrupção, ajudando indiretamente a prevenir ou tratar a obesidade e comorbidades associadas, ao modular o sono e o metabolismo energético. Segundo os autores, trata-se de um hormônio endógeno, produzido pela glândula pineal em humanos, assim como em plantas, com efeitos positivos sobre a sincronização circadiana, principalmente pela sua atuação sobre o sono, além de melhora da regulação do metabolismo energético, principalmente da glicose e dos lipídios, o que revela seu potencial na intervenção da obesidade, embora os estudos ainda mostrem controvérsias quanto à perda de peso em si. Delpino, *et al.* (2021), revelam que a melatonina tem mostrado benefícios adicionais na regulação do perfil lipídico, resistência à insulina, ritmo circadiano, microbiota intestinal, distúrbios do sono e inflamação. De acordo com Meng, *et al.* (2017), diversos alimentos são fontes de melatonina, sendo importante incluí-los na alimentação como parte das estratégias de alinhamento do ciclo biológico. São eles: peixes, ovo cozido, nozes, aves, leite, pistache, amêndoas, cereais, aveia em flocos, leguminosas germinadas, frutas (kiwi), sementes de abóbora, chia e cogumelos.

Diversos polifenóis, oriundos de vegetais, também têm sido apontados como benéficos na resincronização dos relógios biológicos, devido a sua capacidade de interagir com os genes dos relógios, por meio de mecanismos genéticos/epigenéticos, ou indiretamente por meio da alteração da microbiota intestinal (Man, *et al.*, 2020). Tais efeitos são atribuídos ao resveratrol, às proantocianidinas, à epigallocatequina-3-galato, os compostos presentes no chá Oolong, o ácido chicórico, à quercetina, aos curcuminóides, os quais também possuem efetividade no tratamento da obesidade (Ávila-Román, *et al*, 2021). Nesse cenário, Papakonstantinou, *et al.* (2022), advertem que a principal forma de conduta deve ser sempre baseada na individualidade, com uma abordagem centrada no paciente. Franzago, *et al.* (2023), corroboram com o mesmo entendimento, aconselhando que, ao adotar a crononutrição como forma de regulação do ritmo circadiano, as intervenções devem ser feitas de modo personalizado, conforme as necessidades de cada indivíduo.

Outros alimentos são citados como auxiliares na melhora da qualidade do sono e, por conseguinte, na modulação do ritmo circadiano, tais como o leite (por conter melatonina), peixe gordo (por ser rico em vitamina D e ácidos graxos ômega-3, importantes para a regulação da serotonina e, portanto, regulação do sono), suco de cereja (por aumentar a concentração urinária de melatonina e serotonina) e kiwi (por aumentar a serotonina). A dieta mediterrânea foi associada a uma menor incidência de insônia. Nesse contexto, Mamalaki, *et al.* (2018), em pesquisa com 1.639 idosos, observaram associação positiva entre a qualidade do sono e a adesão a uma dieta mediterrânea em pessoas com idade  $\leq 75$  anos, não havendo diferença entre homens e mulheres. Também foi verificada a relação entre uma alimentação com maior variedade de alimentos e uma melhor qualidade de sono. Peuhkuri, *et al.* (2012), ressaltam a influência das vitaminas do complexo B, bem como do Magnésio, na melhora do sono, o que foi ratificado por St-Onge, *et al.* (2016) que referem a importância principalmente da vitamina B12, por afetar as

concentrações plasmáticas de melatonina, e da vitamina B6, por ser cofator da síntese de serotonina e, indiretamente, participar da síntese de melatonina.

Em sentido mais amplo, Papakonstantinou, *et al.* (2022), salientam que a alimentação balanceada pode modular o alinhamento circadiano, prevenindo inclusive a resistência insulínica, desordem mais comum oriunda do estresse metabólico gerado pela dessincronização. Além disso, é preciso aliar à dieta um estilo de vida mais saudável, com menor exposição a um “ambiente alimentar tóxico”, menos sedentarismo, com horários mais regulares para comer, sem pular refeições, com redução de estresse psicológico crônico, de modo a se evitar os gatilhos que desencadeiam todo o desajuste. Algumas orientações, segundo os autores quanto à alimentação, já em face da resistência insulínica seria de reduzir a quantidade total de carboidratos consumidos durante o dia para 40 a 50% em relação valor total de ingestão diária de energia, como no caso das dietas de estilo mediterrâneo; consumir a maioria dos carboidratos na hora do almoço; e adicionar proteínas magras, proteínas vegetais e gorduras “boas” nas refeições, como azeite, amendoim e nozes.

### 3.5.1.2 Os horários de comer - o que considerar

A crononutrição destaca ser fundamental alinhar os horários das refeições, a frequência e os padrões de ingestão alimentar com o ritmo circadiano, tendo em vista que o consumo de alimentos impacta fortemente os relógios periféricos e, conseqüentemente, na secreção hormonal. O ideal é que a alimentação ocorra durante o período diurno, na fase ativa, por ser o momento mais adequado do metabolismo (Bechtold, *et al.*, 2013). No mesmo sentido, Aljuraiban, *et al.* (2015), preconizam uma menor ingestão noturna. Shaw, *et al.* (2019), propõem que se evite comer à noite para se evitar desequilíbrios energéticos, visto que o corpo não consegue utilizar a energia da mesma forma durante o dia e noite, bem como que se considere os horários e frequência das refeições para melhorar a saúde metabólica. O fato é que os genes dos relógios ativos durante o dia estão relacionados à glicogênese e à lipogênese, em virtude da ação da insulina, com a finalidade de repor os estoques de energia. Já os genes ativos durante a noite, fase do jejum noturno, estão ligados a crescimento, reparo, glicogenólise e lipólise. Sendo assim, a estratégia para recuperação e alinhamento do ritmo biológico é simplesmente limitar a ingestão alimentar à fase biológica ativa (Ahluwalia, 2022). A esse respeito, Bandín, *et al.* (2015), em estudo randomizado cruzado, já haviam concluído que comer durante a fase ativa é importante pelo fato de aumentar o gasto energético em repouso, a oxidação de carboidratos em jejum, a tolerância à glicose e melhorar o efeito térmico dos alimentos, o que é essencial ao combate à obesidade e demais doenças crônicas. McHill, *et al.* (2017), confirmam tais achados ao salientar a importância de se elaborar estratégias terapêuticas individualizadas, que combatam a ingestão alimentar conforme a hora no relógio e que privilegiam o tempo circadiano interno, como forma de entender o comportamento metabólico saudável do indivíduo. Papakonstantinou, *et al.* (2022), sugerem que se faça um cronograma de alimentação sincronizado com o metabolismo do corpo, como forma de melhora da saúde em geral, indicando o consumo preferencial da maioria dos carboidratos na hora do almoço.

Munõz, *et al.* (2017), acrescentam que as dietas não devem ser elaboradas apenas com base no gasto energético, mas sim considerar o cronotipo, como um indicador a mais dos ritmos biológicos dos indivíduos. A pesquisa realizada pelos autores mostra que entre os indivíduos com peso normal, o horário de consumo alimentar foi correspondente ao cronotipo. Porém, entre os indivíduos com sobrepeso/obesidade, os horários de alimentação foram diferentes aos preferidos por eles. Na mesma linha de estudo, Xiao, *et al.*, 2019, concluíram haver uma influência do cronotipo nos padrões temporais de alimentação, em que a maior ingestão de alimentos ao acordar e a menor ingestão antes de dormir estão relacionadas a um IMC menor, conforme o cronotipo. Mais especificamente, os resultados revelaram que, apenas entre indivíduos de cronotipo matutino foi verificada associação entre maior ingestão alimentar pela manhã e menores riscos de sobrepeso e obesidade. Já entre indivíduos de cronotipo noturno, observou-se uma relação entre maior ingestão noturna e maiores riscos de obesidade. Além disso, os autores também observaram



uma relação clara entre o horário de consumo de carboidratos e proteínas e obesidade, conforme o cronotipo. Entre os cronotipos matutinos houve associação entre alta ingestão desses macros pela manhã e menores riscos de obesidade, sem diferença para a ingestão de gordura. Já entre os cronotipos tardios, houve relação entre o consumo elevado de carboidratos e proteínas à noite e maiores riscos de obesidade. Tais resultados sugerem que o horário e os tipos de macronutrientes devem ser considerados em relação aos tipos de cronotipos quando da elaboração de planos alimentares que visem redução de peso e alinhamento circadiano (Xiao, *et al.*, 2019).

Considerando esses achados, Galindo, *et al.* (2020), propuseram o uso de um plano alimentar ajustado ao cronotipo para prevenção e tratamento de indivíduos com sobrepeso/obesidade, por considerar ser mais eficaz do que apenas usar o tratamento dietético hipocalórico tradicional. Eles argumentam que embora a obesidade seja normalmente relacionada à ingestão calórica excessiva, nas últimas décadas, o consumo em demasia tem diminuído, porém os índices de obesidade continuam crescentes. Os autores citam inúmeras evidências mostrando a influência dos ritmos circadianos conforme os cronotipos, no desenvolvimento do sobrepeso/obesidade, motivo pelo qual seria importante levar em conta as preferências circadianas do indivíduo, ajustando os horários de ingestão calórica conforme seu sistema biológico. Nesse sentido, os autores propõem uma distribuição calórica específica a cada cronotipo, conforme o seu valor energético total, ou seja, uma alimentação cronoadaptada. Para os tipos diurnos seria mais recomendado uma ingestão alimentar na seguinte proporção: até as 12 horas, uma ingestão de 75% das calorias em relação ao valor energético total (VET) e após as 12h, de 25%. Para os tipos normais/intermediários essa proporção seria de 65% até às 12 horas e 35% após as 12 horas. Para os tipos noturnos seria ideal até as 12 horas, uma ingestão de 60% das calorias e após as 12 horas, 40%. Em comum entre os três cronotipos é a que recomendação maior de calorias seja sempre no horário de almoço (35%). Tal orientação vai de encontro com os dados de pesquisa obtidos por Maukonen, *et al.* (2019), indicando que a ingestão de energia à noite está associada à obesidade independentemente do cronotipo. Em suma, a prescrição calórica deve ser sempre regressiva.

Recentemente Mazri, *et al.* (2022), desenvolveram e testaram um programa integrado visando a redução de peso entre indivíduos com sobrepeso e obesidade, que não trabalhavam em turnos, selecionando cronotipos dos tipos matutino e noturno. Os resultados mostraram uma melhora significativa nos padrões de alimentação, dos horários das refeições, do sono e diminuição do comer noturno, o que resultou em redução de peso corporal em ambos os cronotipos (em torno de 3% em 12 semanas). O programa consistiu em uma maior ingestão de calorias logo no início do dia e uma menor ingestão no início da noite, com uma janela alimentar mais curta. Como conclusão, os autores propuseram o uso desse tipo de estratégia em conjunto com os planos tradicionais para redução de peso, baseados apenas em restrição calórica.

Outro tipo de abordagem que tem sido muito pesquisada atualmente é a alimentação com restrição de tempo (*time-restricted feeding - TRF*). Trata-se de um tipo jejum intermitente, em que há restrição do tempo de ingestão alimentar, porém sem limitação da quantidade de energia. O jejum intermitente compreende três tipos de dietas: jejum em dias alternados, dieta 5:2 e TRF. Tanto no jejum em dias alternados, quanto na dieta 5:2, há restrição calórica severa, alternada com “dia livre”. No primeiro, a restrição é em dias alternados e, no segundo, a restrição é apenas em 2 dias da semana. Pesquisas com humanos têm mostrado que tanto o jejum intermitente em dias alternados, quanto a dieta 5:2 levam à perda de peso, além de “benefícios cardiometabólicos, como regulação da pressão arterial, níveis de colesterol LDL, triglicerídeos, insulina em jejum, resistência à insulina, inflamação, estresse oxidativo”. A alimentação com restrição de tempo (TRF) difere do jejum intermitente, pois apenas limita a janela de alimentação a um número específico de horas por dia e nas demais horas é feito jejum, porém sem restringir as calorias diárias. No período de alimentação, não é necessário contabilizar calorias, nem monitorar a ingestão alimentar. As duas formas mais comuns de TRF são a de 4 horas (conhecida como “A Dieta do Guerreiro”) e a de 6 horas (conhecida como “A Dieta 18:6”), que significa comer todos os alimentos apenas durante 4 ou 6 horas do dia, respectivamente (Cienfuegos, *et al.*, 2020).

A esse respeito, Panda, *et al.* (2016), pontuam que a alimentação com restrição de tempo, que impõe ciclos diários de alimentação e jejum sem redução calórica, possibilita alinhar os ritmos biológicos e, nesse sentido, pode aliviar doenças metabólicas, podendo ser vista como uma nova perspectiva para o tratamento de doenças crônicas, em que há disrupção do metabolismo. Charlot, *et al.* (2020), em revisão bibliográfica, ratificam essa visão afirmando que o jejum intermitente, especialmente a alimentação com restrição de tempo, oferece uma alternativa de alimentação, com limitação da janela de alimentação por 6 a 10 horas por dia, em consonância com o relógio circadiano. Segundo os autores, esta abordagem parece melhorar os marcadores de saúde metabólica, podendo ser uma solução terapêutica no combate às doenças crônicas. Hutchison, *et al.*, 2019, verificaram que a alimentação com restrição de tempo de 9 horas, melhorou as respostas glicêmicas em homens com risco de diabetes tipo 2, independentemente do horário em que foi aplicado.

### 3.5.1.3 Como melhorar o sono para alinhar o ritmo biológico

Diante os graves acometimentos que a restrição do sono ou a má qualidade do sono podem gerar na saúde metabólica, um número expressivo de pesquisadores tem se dedicado a investigar estratégias que possam auxiliar na melhora do sono. Golem, *et al.*, 2014, confirmam a necessidade de se abordar o sono na promoção da saúde, na comunicação nutricional e nas pesquisas relacionadas ao peso, visto que ele, assim como o controle do estresse e o nível de atividade física, é um fator do estilo de vida de crucial importância, que deve ser avaliado e monitorado por profissionais e pesquisadores de nutrição. St Onge, *et al.* (2016) propõem incluir no aconselhamento nutricional orientações com relação à higiene do sono. Nesse contexto, Anothaisintawee, *et al.* (2016) e Itani, *et al.* (2017), sugerem intervenções psicossociais visando a melhora do sono junto à comunidade em geral. Jike, *et al.* (2018), defendem também a inclusão de programas que visem a orientação e educação quanto à importância do sono, visto ser ele é um componente-chave da saúde geral, como forma de reduzir os riscos de adoecimento. Corroborando o mesmo entendimento, Chaput (2020) preconiza recomendações visando uma melhor higiene do sono, com a indicação de priorizar os horários de sono mais cedo e manter a regularidade no sono com horários de dormir e acordar consistentes, pois isso pode impactar positivamente a nível de saúde pública.

Em outra linha de investigação, Fidalgo, *et al.* (2013), destacam ser preciso priorizar a saúde intestinal, a fim de otimizar a produção de serotonina que ocorre no intestino. Na disbiose há predomínio de bactérias patogênicas que favorecem inflamação do intestino delgado, com consequente produção de citocinas pró-inflamatórias, e posterior ativação do nervo vago, que faz a comunicação cérebro-intestino. O nervo vago ativado acaba por estimular o eixo HPA (hipotálamo, pituitária, adrenal), tendo como consequência o aumento da produção de cortisol, que causa um estado de maior excitação (mais adrenérgico), culminando na piora da qualidade do sono, que vai gerar mais estresse e maior produção de cortisol, aumentando ainda mais a inflamação intestinal, gerando um ciclo vicioso.

Katagiri, *et al.* (2014), pontuam que o baixo consumo de vegetais, o elevado consumo de doces e os hábitos alimentares inadequados têm impacto negativo sobre a qualidade do sono. No mesmo contexto, St Onge, *et al.* (2016), revelam que o consumo de alimentos com alto teor de carboidratos e baixo teor de gorduras boas comprometem o sono. Em contexto semelhante, Ferranti, *et al.* (2016), em pesquisa realizada com 1.516 adolescentes, constataram que o consumo de doces, lanches e hábitos alimentares fora de casa foi relacionado com curta duração do sono, aumento do IMC e gordura corporal e que o consumo de frutas e vegetais foi associado positivamente com maior duração do sono. Ademais, em revisão bibliográfica conduzida por St. Onge, *et al.* (2018), os autores sugerem que padrões alimentares baseados em maiores níveis de carboidratos complexos e menor teor de gordura saturada, a exemplo da dieta mediterrânea e da dieta à base plantas (*Plant-based diet*), poderiam ter benefícios potenciais para a melhora da qualidade do sono, o que segundo os autores pode estar relacionado, entre outras coisas, ao alto teor de triptofano presente nessas dietas, precursor da serotonina e da melatonina, envolvidos com a

regulação do sono. Meng, *et al.* (2017), referem outros estudos mostrando o efeito positivo da melatonina na melhora da eficiência do sono, que, segundo Guan, *et al.* (2021), pode ser suplementada por meio de cápsulas, gotas ou aplicação transdérmica, não havendo, conforme os dados clínicos pesquisados pelos autores, efeitos colaterais graves na administração.

Estudo controlado placebo, duplo-cego randomizado, conduzido por Langade, *et al.* (2019), mostram a eficácia e segurança do uso do extrato da raiz de Ashwagandha (*Withania somnifera*) na melhora da insônia e ansiedade, sem causar dependência e/ou efeitos secundários. Segundo os autores, trata-se de fitoterápico que melhora a indução do sono, a qualidade do sono e reduz a latência do sono (tempo que o indivíduo leva para pegar no sono), com potencial para a melhora dos parâmetros do sono, a ser esclarecida em estudos futuros. As doses testadas nesse estudo mostraram a eficácia do uso de 300 mg duas vezes ao dia.

Howatson, *et al.* (2012), relataram que as cerejas azedas do tipo *Tart Montmorency* contêm altos níveis de fitoquímicos, incluindo a melatonina em elevado teor, tendo seu suco concentrado efeito positivo na regulação do ciclo sono-vigília, aumentando a duração total de sono, bem como a melhora da eficiência do sono. Recentemente, Chung, *et al.* (2022), em estudo controlado randomizado, comprovaram a eficácia do consumo de suco de cereja azeda na melhora da qualidade do sono, além de citarem sua ação em prol da recuperação muscular. A partir de revisão sistemática e meta-análise, Hieu, *et al.* (2019), atestaram a efetividade e segurança da camomila para a melhora da qualidade do sono e transtornos generalizados de ansiedade, não tendo sido comprovada sua utilidade no combate da insônia. Ademais, de acordo com St-Onge, *et al.* (2018), é importante que os nutricionistas conscientizem seus pacientes sobre o papel do sono na saúde e de como a alimentação adequada pode melhorar sua qualidade.

#### **3.5.1.4 Redução da exposição à luz artificial e atividade física como potentes sincronizadores**

De acordo com Taillard, *et al.* (2021), o *jetlag* social pode ser corrigido reduzindo-se a exposição à luz noturna, advinda do trabalho noturno em ambientes claros, do uso de aparelhos eletrônicos sem o recurso da luz azul no período da noite, visto que a luz artificial, nos termos de Mayeur-Louchard, *et al.* (2017), prejudica a regulação energética, trazendo dessincronização dos relógios, que se traduzem em desajustes metabólicos. Desse modo, priorizar o uso de celulares e tablets sempre que possível no período diurno e evitar a luz “azul”, principalmente à noite, são estratégias eficazes para evitar o desalinhamento circadiano. Quanto ao trabalho em turnos e *jetlag* constante, Coomans, *et al.* (2015), ressaltam que estratégias diferenciadas precisam ser adotadas, tendo em vista o risco elevado desses indivíduos ganharem peso e tornarem-se obesos.

A atividade física também é considerada um potente sincronizador, visto que segundo Gabriel, *et al.* (2019), os músculos possuem inúmeros genes coordenados pelos relógios periféricos, que quando desregulados podem desencadear sérios problemas metabólicos. Eles explicam que o exercício físico é um poderoso *zeitgeber* dos músculos e que diferentes modalidades podem interagir com o ritmo circadiano, ressinchronizando-o em caso de desalinhamento. Os exercícios têm a capacidade de redefinir o relógio biológico e melhorar, por exemplo, os padrões de sono interrompido e a resistência à insulina decorrentes do trabalho em turnos, por exemplo. Stutz, *et al.* (2019), acrescentam que realização de atividade física após um plantão noturno é um potente ressinchronizador de relógios biológicos. Ademais, o exercício tem efeito positivo no ciclo circadiano da melatonina. Os autores concluem que cronometrar as sessões de exercícios ajustadas aos ritmos biológicos do indivíduo pode ser uma forma eficaz de melhorar os padrões metabólicos.

Tahara, *et al.* (2017), relatam que o estresse e o exercício são sinais expressivos para os relógios centrais e periféricos, principalmente no que se refere ao tempo e tipo de estímulo/exercícios. Segundo os autores, ambos envolvem ativação nervosa simpática e liberação de glicocorticóides, mas as respostas fisiológicas ao estresse e ao exercício vão depender da hora do dia. Sendo assim, a atividade física pode ser usada como forma de manter o relógio circadiano em fase e amplitude adequadas, o que

certamente é salutar na prevenção da obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. Desse modo, o exercício pode ser considerado uma ferramenta benéfica para a manutenção do ciclo circadiano e da saúde. Corroborando o mesmo entendimento, Cheng, *et al.* (2022), salientam que a atividade física é um coadjuvante fundamental na terapêutica de doenças metabólicas e saúde cardiovascular, por ajustar as fases do relógio circadiano.

#### 4. Considerações Finais

Ante o exposto, conclui-se existirem evidências significativas de que a crononutrição tem um potencial terapêutico considerável, podendo somar-se às práticas clínicas atuais para tratamento e prevenção de doenças metabólicas. É um campo recente de estudos, com poucos trabalhos publicados em revistas científicas, se comparado a outros temas, mas com inúmeras pesquisas mostrando resultados bastante promissores. Baseia-se na interligação existente entre os ritmos biológicos, os padrões alimentares e a saúde metabólica, em que a dessincronização circadiana é a base das doenças crônicas, visto que afeta fortemente a homeostase energética, cuja perda está envolvida na gênese da resistência à insulina. Como estratégias principais, prevê a estimulação dos sincronizadores circadianos, bem como a supressão dos fatores que podem ser gatilhos para o desajuste circadiano. Em caso de cronodisrupção, a sugestão é adotar planos individualizados, conforme os diferentes cronotipos, que propiciem o realinhamento dos relógios biológicos, o que envolve a adoção de um estilo de vida mais saudável com foco em: horários mais regulares para comer, preferencialmente na fase diurna, não pular o café da manhã, melhora do sono, menos sedentarismo, menor exposição à luz artificial. Destaca, ainda, a inclusão de determinadas vitaminas, minerais, nutrientes, compostos bioativos, polifenóis, cronobióticos, além de ajuste de macronutrientes conforme a hora do dia, a alimentação com restrição de tempo (TRF), a dieta mediterrânea, entre outras estratégias. Embora as condutas propostas pareçam ser simples, elas têm um impacto poderoso sobre a saúde por permitir a modulação do metabolismo energético, além de uma maior conscientização acerca da importância de não negligenciar aspectos comuns da natureza e da fisiologia humana, como a hora de dormir, de acordar, de se alimentar, de se exercitar. Trata-se de entender que grande parte dos motivos que fazem as pessoas adoecerem está associado ao desrespeito ao seu próprio ciclo circadiano, fato que afeta o bem-estar, a saúde e a longevidade. Por fim, considera-se necessário mais estudos com humanos com maior tempo de duração e controle para melhor compreensão dos fatores subjacentes à dessincronização circadiana, assim como para enriquecimento das práticas crononutricionais.

#### Referências

- Aljuraiban, G. S., Chan, Q., Oude Griep, L. M., Brown, I. J., Daviglus, M. L., Stamler, J., Van Horn, L., Elliott, P., Frost, G. S., & INTERMAP Research Group (2015). The impact of eating frequency and time of intake on nutrient quality and Body Mass Index: the INTERMAP Study, a Population-Based Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(4), 528–36.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.11.01>.
- Alhussain, M. H., Macdonald, I. A., & Taylor, M. A. (2016). Irregular meal-pattern effects on energy expenditure, metabolism, and appetite regulation: a randomized controlled trial in healthy normal-weight women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(1), 21–32. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.12540>.
- Almoosawi, S., Vingeliene, S., Karagounis, L. G., & Pot, G. K. (2016). 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. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 75(4), 487–500. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000306>.
- Ahluwalia, M. K. (2022). Chrononutrition - When We Eat Is of the Essence in Tackling Obesity. *Nutrients*, 14(23), 5080. <https://doi.org/10.3390/nu14235080>.
- Anothaisintawee, T., Reutrakul, S., Van Cauter, E., & Thakkinstian, A. (2016). Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 30, 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.10.002>.
- Ávila-Román J, Soliz-Rueda J. R, Bravo F. I, Aragonès G, Suárez M, Arola-Arnal A, Mulero M, Salvadó M. J, Arola L, Torres-Fuentes C, & Muguerra B (2021). Phenolic compounds and biological rhythms: Who takes the lead? *Trends In Food Science & Technology*, 113, 77-85. [10.1016/j.tifs.2021.04.050](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.04.050).
- Bandín, C., Scheer, F. A., Luque, A. J., Ávila-Gandía, V., Zamora, S., Madrid, J. A., Gómez-Abellán, P., & Garaulet, M. (2015). Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *International Journal of Obesity* (2005), 39(5), 828–833. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.182>.

- Bechtold, D. A., & Loudon, A. S. (2013). Hypothalamic Clocks and Rhythms in Feeding Behaviour. *Trends in Neurosciences*, 36(2), 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.12.00>.
- Bullock, B. (2019). An Interdisciplinary Perspective on the Association Between Chronotype and Well-being. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 92(2), 359–364.
- Cedernaes, J., Waldeck, N., & Bass, J. (2019). Neurogenetic Basis for Circadian Regulation of Metabolism by the Hypothalamus. *Genes & Development*, 33(17-18), 1136–1158. <https://doi.org/10.1101/gad.328633.119>.
- Caçador, T. G. V., & Gomes, R. (2020). A Narrativa como Estratégia na Compreensão da Experiência do Adoecimento Crônico: Uma Revisão de Literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25(8), 3261–3272.
- Cienfuegos, S., Gabel, K., Kalam, F., Ezpeleta, M., Wiseman, E., Pavlou, V., Lin, S., Oliveira, M. L., & Varady, K. A. (2020). Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell metabolism*, 32(3), 366–378.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.018>.
- Charlot, A., Hutt, F., Sabatier, E., & Zoll, J. (2021). Beneficial Effects of Early Time-Restricted Feeding on Metabolic Diseases: Importance of Aligning Food Habits with the Circadian Clock. *Nutrients*, 13(5), 1405. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13051405>.
- Challet, E. (2019). The Circadian Regulation of Food Intake. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(7), 393–405. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0210-x>.
- Chaput, J. P., Dutil, C., Featherstone, R., Ross, R., Giangregorio, L., Saunders, T. J., Janssen, I., Poitras, V. J., Kho, M. E., Ross-White, A., Zankar, S., & Carrier, J. (2020). Sleep timing, sleep consistency, and health in adults: a systematic review. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, 45(10 (Suppl. 2)), S232–S247. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-0032>.
- Chung, J., Choi, M., & Lee, K. (2022). Effects of Short-Term Intake of Montmorency Tart Cherry Juice on Sleep Quality after Intermittent Exercise in Elite Female Field Hockey Players: A Randomized Controlled Trial. *International journal of environmental research and public health*, 19(16), 10272. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610272>.
- Cheng, Q., Lu, C., & Qian, R. (2022). The circadian clock regulates metabolic responses to physical exercise. *Chronobiology international*, 39(7), 907–917. <https://doi.org/10.1080/07420528.2022.2050384>.
- Coomans, C. P., Lucassen, E. A., Kooijman, S., Fifel, K., Deboer, T., Rensen, P. C., Michel, S., & Meijer, J. H. (2015). Plasticity of circadian clocks and consequences for metabolism. *Diabetes, obesity & metabolism*, 17(1), 65–75. <https://doi.org/10.1111/dom.12513>.
- DePoy, L. M., McClung, C. A., & Logan, R. W. (2017). Neural Mechanisms of Circadian Regulation of Natural and Drug Reward. *Neural plasticity*, 2017, 5720842. <https://doi.org/10.1155/2017/5720842>.
- Delpino, F. M., & Figueiredo, L. M. (2021). Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 91-92, 111399. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111399>.
- Druiven, S. J. M., Riese, H., Kamphuis, J., Haarman, B. C. M., Antypa, N., Penninx, B. W. J. H., Schoevers, R. A., & Meesters, Y. (2021). Chronotype changes with age, seven-year follow-up from the Netherlands study of depression and anxiety cohort. *Journal of affective disorders*, 295, 1118–1121. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.095>.
- Fidalgo, S., Ivanov, D. K., & Wood, S. H. (2013). Serotonin: from top to bottom. *Biogerontology*, 14(1), 21–45. <https://doi.org/10.1007/s10522-012-9406-3>.
- Ferranti, R., Marventano, S., Castellano, S., Giogianni, G., Nolfo, F., Rametta, S., Matalone, M., & Mistretta, A. (2016). Sleep quality and duration is related with diet and obesity in young adolescent living in Sicily, Southern Italy. *Sleep science* (Sao Paulo, Brazil), 9(2), 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2016.04.003>.
- Flanagan, A., Bechtold, D. A., Pot, G. K., & Johnston, J. D. (2021). Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *Journal of neurochemistry*, 157(1), 53–72. <https://doi.org/10.1111/jnc.15246>.
- Franzago, M., Alessandrelli, E., Notarangelo, S., Stuppia, L., & Vitacolonna, E. (2023). Chrono-Nutrition: Circadian Rhythm and Personalized Nutrition. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2571. <https://doi.org/10.3390/ijms24032571>.
- Gabriel, B. M., & Zierath, J. R. (2019). Circadian rhythms and exercise - re-setting the clock in metabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(4), 197–206. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0150-x>.
- Galindo Muñoz, J. S., Gómez Gallego, M., Díaz Soler, I., Barberá Ortega, M. C., Martínez Cáceres, C. M., & Hernández Morante, J. J. (2020). Effect of a chronotype-adjusted diet on weight loss effectiveness: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* (Edinburgh, Scotland), 39(4), 1041–1048. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.05.012>.
- Golem, D. L., Martin-Biggers, J. T., Koenings, M. M., Davis, K. F., & Byrd-Bredbenner, C. (2014). An integrative review of sleep for nutrition professionals. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 5(6), 742–759. <https://doi.org/10.3945/an.114.006809>.
- Guan, Q., Wang, Z., Cao, J., Dong, Y., & Chen, Y. (2021). Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 218. <https://doi.org/10.3390/ijms23010218>.
- Hawley, J. A., Sassone-Corsi, P., & Zierath, J. R. (2020). Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. *Diabetologia*, 63(11), 2253–2259. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05238-w>.

- Hieu, T. H., Dibas, M., Surya Dila, K. A., Sherif, N. A., Hashmi, M. U., Mahmoud, M., Trang, N. T. T., Abdullah, L., Nghia, T. L. B., Y, M. N., Hirayama, K., & Huy, N. T. (2019). Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. *Phytotherapy research: PTR*, 33(6), 1604–1615. <https://doi.org/10.1002/ptr.6349>.
- Howatson, G., Bell, P. G., Tallent, J., Middleton, B., McHugh, M. P., & Ellis, J. (2012). Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality. *European journal of nutrition*, 51(8), 909–916. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0263-7>.
- Hutchison, A. T., Regmi, P., Manoojian, E. N. C., Fleischer, J. G., Wittert, G. A., Panda, S., & Heilbronn, L. K. (2019). Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 27(5), 724–732. <https://doi.org/10.1002/oby.22449>.
- Itani, O., Jike, M., Watanabe, N., & Kaneita, Y. (2017). Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep medicine*, 32, 246–256. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.006>.
- Jike, M., Itani, O., Watanabe, N., Buysse, D. J., & Kaneita, Y. (2018). Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep medicine reviews*, 39, 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.011>.
- Katagiri, R., Asakura, K., Kobayashi, S., Suga, H., & Sasaki, S. (2014). Low intake of vegetables, high intake of confectionary, and unhealthy eating habits are associated with poor sleep quality among middle-aged female Japanese workers. *Journal of occupational health*, 56(5), 359–368. <https://doi.org/10.1539/joh.14-0051-0a>.
- Laing, E. E., Johnston, J. D., Möller-Levet, C. S., Bucca, G., Smith, C. P., Dijk, D. J., & Archer, S. N. (2015). Exploiting human and mouse transcriptomic data: Identification of circadian genes and pathways influencing health. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 37(5), 544–556. <https://doi.org/10.1002/bies.201400193>.
- Langade, D., Kanchi, S., Salve, J., Debnath, K., & Ambegaokar, D. (2019). Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Extract in Insomnia and Anxiety: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Cureus*, 11(9), e 5797. <https://doi.org/10.7759/cureus.5797>.
- Lim, S. T., Kim, D. Y., Kwon, H. T., & Lee, E. (2021). Sleep quality and athletic performance according to chronotype. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 13(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13102-020-00228-2>.
- Ma, X., Chen, Q., Pu, Y., Guo, M., Jiang, Z., Huang, W., Long, Y., & Xu, Y. (2020). Skipping breakfast is associated with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity research & clinical practice*, 14(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2019.12.002>.
- Maukonen, M., Kanerva, N., Partonen, T., & Männistö, S. (2019). Chronotype and energy intake timing in relation to changes in anthropometrics: a 7-year follow-up study in adults. *Chronobiology international*, 36(1), 27–41. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1515772>.
- Mayeuf-Louchart, A., Zecchin, M., Staels, B., & Duez, H. (2017). Circadian control of metabolism and pathological consequences of clock perturbations. *Biochimie*, 143, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.017>.
- Mazri, F. H., Manaf, Z. A., Shahar, S., Mat Ludin, A. F., & Abdul Basir, S. M. (2022). Development and Evaluation of Integrated Chrono-Nutrition Weight Reduction Program among Overweight/Obese with Morning and Evening Chronotypes. *International journal of environmental research and public health*, 19(8), 4469. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084469>.
- Man, A. W. C., Xia, N., Daiber, A., & Li, H. (2020). The roles of gut microbiota and circadian rhythm in the cardiovascular protective effects of polyphenols. *British journal of pharmacology*, 177(6), 1278–1293. <https://doi.org/10.1111/bph.14850>.
- Mamalaki, E., Anastasiou, C. A., Ntanasi, E., Tsapanou, A., Kosmidis, M. H., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G. M., Sakka, P., Scarmeas, N., & Yannakoulia, M. (2018). Associations between the mediterranean diet and sleep in older adults: Results from the hellenic longitudinal investigation of aging and diet study. *Geriatrics & gerontology international*, 18(11), 1543–1548. <https://doi.org/10.1111/ggi.13521>.
- Meng, X., Li, Y., Li, S., Zhou, Y., Gan, R. Y., Xu, D. P., & Li, H. B. (2017). Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*, 9(4), 367. <https://doi.org/10.3390/nu9040367>.
- McHill, A. W., Phillips, A. J., Czeisler, C. A., Keating, L., Yee, K., Barger, L. K., Garaulet, M., Scheer, F. A., & Klerman, E. B. (2017). Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *The American journal of clinical nutrition*, 106(5), 1213–1219. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.161588>.
- Montaruli, A., Castelli, L., Mulè, A., Scurati, R., Esposito, F., Galasso, L., & Roveda, E. (2021). Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*, 11(4), 487. <https://doi.org/10.3390/biom11040487>.
- Muñoz, J. S. G., Cañavate, R., Hernández, C. M., Cara-Salmerón, V., & Morante, J. J. H. (2017). The association among chronotype, timing of food intake and food preferences depends on body mass status. *European journal of clinical nutrition*, 71(6), 736–742. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.182>.
- Papakonstantinou, E., Oikonomou, C., Nychas, G., & Dimitriadis, G. D. (2022). Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance. *Nutrients*, 14(4), 823. <https://doi.org/10.3390/nu14040823>.
- Panda, S. (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science* (New York, N.Y.), 354(6315), 1008–1015. <https://doi.org/10.1126/science.aah4967>.
- Patel, A. K., Reddy, V., Shumway, K. R., & Araujo, J. F. (2022). Physiology, Sleep Stages. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>.
- Peuhkuri, K., Sihvola, N., & Korpela, R. (2012). Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food & nutrition research*, 56, 10.3402/fnr.v56i0.17252. <https://doi.org/10.3402/fnr.v56i0.17252>.

- Poggiogalle, E., Jamshed, H., & Peterson, C. M. (2018). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism: clinical and experimental*, 84, 11–27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>.
- Pot, G. K. (2018). Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 77(3), 189–198. <https://doi.org/10.1017/S0029665117003974>.
- Potter, G. D., Skene, D. J., Arendt, J., Cade, J. E., Grant, P. J., & Hardie, L. J. (2016). Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocrine reviews*, 37(6), 584–608. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>.
- Shaw, E., Leung, G. K. W., Jong, J., Coates, A. M., Davis, R., Blair, M., Huggins, C. E., Dorrian, J., Banks, S., Kellow, N. J., & Bonham, M. P. (2019). The Impact of Time of Day on Energy Expenditure: Implications for Long-Term Energy Balance. *Nutrients*, 11(10), 2383. <https://doi.org/10.3390/nu11102383>.
- St-Onge, M. P., Mikic, A., & Pietrolungo, C. E. (2016). Effects of Diet on Sleep Quality. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 7(5), 938–949. <https://doi.org/10.3945/an.116.012336>.
- St-Onge, M. P., Crawford, A., & Aggarwal, B. (2018). Plant-based diets: Reducing cardiovascular risk by improving sleep quality? *Current sleep medicine reports*, 4(1), 74–78.
- Stutz, J., Eiholzer, R., & Spengler, C. M. (2019). Effects of Evening Exercise on Sleep in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports medicine* (Auckland, N.Z.), 49(2), 269–287. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-1015-0>.
- Taillard, J., Sagaspe, P., Philip, P., & Bioulac, S. (2021). Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. *Biochemical pharmacology*, 191, 114438. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114438>.
- Tahara, Y., Aoyama, S., & Shibata, S. (2017). The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. *The journal of physiological sciences: JPS*, 67(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0450-7>.
- Wang, F., Zhang, L., Zhang, Y., Zhang, B., He, Y., Xie, S., Li, M., Miao, X., Chan, E. Y., Tang, J. L., Wong, M. C., Li, Z., Yu, I. T., & Tse, L. A. (2014). Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 15(9), 709-20. 10.1111/obr.12194. PMID: 24888416.
- Yu, J. H., Yun, C. H., Ahn, J. H., Suh, S., Cho, H. J., Lee, S. K., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Choi, K. M., Baik, S. H., Choi, D. S., Shin, C., & Kim, N. H. (2015). Evening Chronotype Is Associated With Metabolic Disorders and Body Composition in Middle-Aged Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 100(4), 1494-1502. 10.1210/jc.2014-3754. PMID: 25831477.
- Xiao, Q., Garaulet, M., & Scheer, F. A. J. L. (2019). Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. *International journal of obesity* (2005), 43(9), 1701–1711. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0284-x>.