



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CAROLINA SOFIA LEITÃO VIEGAS

O sistema circadiano e a síndrome metabólica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA LEONOR GOMES

MAIO/2020

O sistema circadiano e a síndrome metabólica

Leitão Viegas, Carolina Sofia¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Morada: Travessa da Avenida nº25, Lagoa de Mira, 3070-174 Mira

Nº de estudante: 2014202970

Contacto: carol.viegas54@gmail.com

Índice

Abreviaturas	3
Resumo	5
Abstract	6
Introdução	7
Métodos.....	11
Resultados	12
Regulação circadiana do metabolismo	12
Obesidade.....	16
Regulação do apetite	17
Sistema hedônico e Sistema endocanabinóide.....	19
Melatonina	19
Cortisol	19
Adipogênese.....	20
Microbioma intestinal	21
Dispêndio de energia	22
Doença Cardiocerebrovascular	24
Tensão arterial e Frequência cardíaca.....	25
Melatonina e Cortisol	27
Agregação plaquetar	27
Tónus simpático e parassimpático.....	28
Vasos sanguíneos	29
Metabolismo lipídico.....	32
Diabetes	37
Regulação hormonal	38
Citocinas inflamatórias.....	41
Tónus simpático e parassimpático.....	41
Pâncreas	42
Fígado	43
Músculo esquelético.....	45
Tecido adiposo.....	46
Microbioma intestinal	48
Conclusão	50
Agradecimentos	52
Referências bibliográficas	53
Anexos.....	64

Abreviaturas

2-AG – 2-Araquidonilglicerol

AgRP – Péptido relacionado com agouti

ALAS1 – Aminolevulinato sintetase 1

Alfa-MSH – Hormona estimulante de alfa melanócitos

AMPK – Proteína quinase ativada por AMP

Atgl – Lipase de triglicerídeos dos adipócitos

AV – Arritmias ventriculares

AVC – Acidente vascular cerebral

BHE – Barreira hematoencefálica

cAMP – AMP cíclico

CART – Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina

CK1E – *Casein kinase 1 epsilon*

COX – Cicloxigenase

CREB – Proteína de ligação ao elemento responsivo ao cAMP

CYP7A1 – Citocromo P450 7A1

DMT2 – Diabetes Mellitus tipo 2

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

eNOS – Sintetase endotelial do óxido nítrico

ETR – Efeito térmico das refeições

FAD – Dinucleótido de flavina e adenina

FC – Frequência cardíaca

FOXO1 – *Forkhead box O1*

GLUT 2 – Transportador da glicose 2

GLUT 5 – Transportador da glicose 5

HDAC3 – Histona desacetilase 3

HDL – Colesterol de elevada densidade

HNF-4-alfa – Fator nuclear hepático-4-alfa

Hsl – Lipase hormonossensitiva

HTA – Hipertensão arterial

IL-6 – Interleucina-6

IMC – Índice de massa corporal

INSIG2 – Gene-2 induzido pela insulina

LDL – Colesterol de baixa densidade

LDL-R – Recetor para o colesterol de baixa densidade

LRH-1 – Recetor hepático homólogo-1

LXR – Recetor nuclear hepático X

MTP – Proteína microssomal de transferência de triglicerídeos

NAMPT – Nicotinamida fosforibosiltransferase

NCoR – Recetor nuclear correpressor

NEAT – *Non exercise activity thermogenesis*

NO – Óxido nítrico

NOX – Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidases

NPV – Núcleo paraventricular do hipotálamo

NPY – Neuropeptido Y

NSQ – Núcleo supraquiasmático

PA – Pressão arterial

PAI-1 – Inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1

PCR – Proteína C reativa

PCSK9 – Proproteína convertase subtilisina/cexina tipo 9

PDH – Complexo piruvato desidrogenase

PPAR-alfa – Recetor ativado pelo proliferador do peroxissoma alfa

PPAR-gama – Recetor ativado pelo proliferador do peroxissoma gama

RBP4 – Proteína de ligação ao retinol 4

RMR – *Resting metabolic rate*

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SGLT1 – Co-transportador de sódio/glicose

SIEG – Secreção de insulina estimulada pela glicose

SIRT1 – Sirtuina 1

SNA – Sistema nervoso autonómico

SNC – Sistema nervoso central

SNS – Sistema nervoso simpático

SREBP – Proteínas de ligação ao elemento regulador do esteroide

TA – Tecido adiposo

TAb – Tecido adiposo branco

TAc – Tecido adiposo castanho

TG – Tolerância à glicose

TM – Trombomodulina

TNF-alfa – Fator de necrose tumoral alfa

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

Resumo

O sistema circadiano permite a coordenação entre o ciclo sono/vigília e o ciclo luz/escuridão, sendo regulado, centralmente, pelo núcleo supraquiasmático e, periféricamente, por tecidos como o tecido adiposo, o músculo, o pâncreas e o fígado.

Alguns estilos de vida caracterizados por maus hábitos alimentares ou que impliquem o encurtamento do tempo de sono ou a inversão dos horários de sono causam disrupção deste ritmo. Em resultado, os genes circadianos sofrem várias alterações epigenéticas com consequências ao nível molecular em vários sistemas do corpo humano.

Para além das alterações moleculares, ocorrem outras modificações com impacto no metabolismo como por exemplo a desregulação hormonal, do metabolismo lipídico e do tónus simpático e parassimpático, a intensificação da trombogénese e o aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios. Por sua vez, estes fenómenos influenciam o aumento do apetite e a deposição ectópica de gordura, o desenvolvimento de resistência à insulina e a diminuição da secreção de insulina em resposta à glicose, o aumento do risco cardiovascular e o aumento dos níveis circulantes de triglicéridos e de colesterol LDL.

Em conclusão, a disrupção do ritmo circadiano contribui para o desenvolvimento de um quadro de obesidade, diabetes, dislipidémia e elevado risco cardiovascular, correspondente à síndrome metabólica.

Palavras-chave: “circadiano”, “síndrome metabólica”, “diabetes” e “obesidade”.

Abstract

The circadian system allows the coordination between the sleep/wake cycle and the light/dark cycle and it is regulated, centrally, by the suprachiasmatic nucleus and, peripherally, by tissues as the adipose tissue, the muscle, the pancreas and the liver.

Some lifestyles based on bad eating habits or which implicate shortening of sleep or inversion of the sleeping schedules can cause disruption of this rhythm. In result, the circadian genes suffer several epigenetic modifications with consequences at the molecular level in several systems of the human body.

Besides these molecular changes, other modifications also impact the metabolism, for example the dysregulation of the hormonal system, of the lipid metabolism and of the sympathetic and parasympathetic systems, the intensification of thrombogenesis and the increase of inflammatory markers. These phenomena influence appetite, ectopic deposition of fat, development of insulin resistance and reduction of the glucose stimulated insulin secretion and they increase the cardiovascular risk, the circulating triglyceride levels and the LDL cholesterol levels.

In conclusion, the disruption of the circadian rhythm contributes to the development of a state of obesity, diabetes, dyslipidemia and high cardiovascular risk, corresponding to metabolic syndrome.

Key-words: “circadian”, “metabolic syndrome”, “diabetes” and “obesity”.

Introdução

O sistema circadiano é constituído por processos biológicos que ocorrem com uma periodicidade de 24 horas, estando presentes em quase todas as células constituintes de um organismo,¹ permitindo uma regulação temporal apropriada do metabolismo interno e uma resposta às alterações diárias do ambiente.²

Nas últimas décadas, temos assistido a um aumento rápido da incidência de doenças crónicas desde obesidade, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e gastrointestinais, cancro e demências¹ e, paralelamente, a uma disrupção dos ritmos circadianos, em virtude de uma sociedade na qual o trabalho por turnos, bem como o fenómeno de *jet lag* e as atividades noturnas são cada vez mais comuns.³

O sistema circadiano é constituído por um relógio central, localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ), e por vários relógios periféricos, localizados noutras regiões cerebrais e em tecidos periféricos, como por exemplo o músculo esquelético, o tecido adiposo, o fígado, o pâncreas e o trato gastrointestinal.²

O sistema circadiano é sincronizado por diversos fatores ambientais cruciais, designados de *zeitbergs*. O *zeitberg* principal é a luz que atinge os fotorreceptores da retina (os cones, os bastonetes e as células ganglionares retinianas que contêm melanopsina). O sinal luminoso é emitido, então, desde as células ganglionares retinianas que contêm melanopsina até ao NSQ, situado no hipotálamo anterior, através do trato retinohipotalâmico. A partir daí, sinais hormonais (através da melatonina e do cortisol, por exemplo) e sinais neuronais (através do sistema nervoso autónómico (SNA)) são conduzidos para os relógios periféricos.^{2,4}

Para além da luz e do ciclo luz/escuridão existem outros *zeitbergs* potentes, como por exemplo a alimentação. Assim, refeições realizadas em horários regulares permitem ajustar os ritmos circadianos, influenciando não só o relógio central, mas também os relógios periféricos.⁵ Para além destes, outros fatores como a atividade física e a duração do sono podem influenciar os relógios periféricos.²

Neste sentido, Kohsaka *et al.* mostraram que ratinhos submetidos a uma dieta rica em gordura apresentavam uma atenuação dos ritmos diurnos dos genes circadianos no tecido adiposo (TA) e no fígado, provando que a disrupção do sistema circadiano provoca alterações metabólicas e que o estado nutricional afeta o controlo molecular do relógio circadiano.⁶

Ao nível molecular, o sistema circadiano depende de processos de transcrição e de tradução, envolvendo uma série de genes circadianos: *Period 1* (Per1), *Period 2* (Per2) e *Period 3* (Per3); *circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK) e o seu homólogo neuronal *PAS domain protein 2* (NPAS2); *cryptochrome 1* (Cry1) e *cryptochrome 2* (Cry2); *brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1* (BMAL1 ou ARNTL); *timeless* (TIM); *retinoic acid-related orphan nuclear receptor* (ROR); *nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1* e *2* (NR1D1 e NR1D2, também conhecidos por REV-ERB alfa e beta) e *casein kinase 1 epsilon* (CK1E).⁷

O gene BMAL1 forma um heterodímero com o gene CLOCK ou com o seu homólogo NPAS2, ligando-se, depois, a elementos da *E. box* nos promotores dos genes-alvo, os PER1 e PER2 e os CRY1 e CRY2. Estes últimos, por sua vez, através do recrutamento e da interação com histonas acetiltransferases, metiltransferases e demetilases, promovem a ativação transcricional dos genes circadianos, causando oscilações na sua expressão. Quando a concentração do heterodímero PER/CRY é excessiva, este sofre uma translocação para o núcleo e, através de um mecanismo de retrocontrolo negativo, inibe os genes BMAL1 e CLOCK.^{3,4,7,8} Após um período de tempo, o complexo PER/CRY é fosforilado pelas caseínas-quinases 1 epsilon e delta, desintegrado e completamente removido do núcleo⁴ e, então, o heterodímero BMAL1/CLOCK pode ativar um novo ciclo de transcrição.^{4,7}

Por outro lado, o REV-ERB alfa e beta e o ROR alfa, beta e gama têm atividades indutoras e repressivas intrínsecas, estabelecendo a expressão rítmica de genes-alvo como o BMAL1, isto é, o ROR alfa, por exemplo, ativa o gene BMAL1, enquanto que os REV-ERB alfa e beta o inibem.^{4,7,8} Sendo assim, tanto o REV-ERB como o ROR permitem estabelecer uma ansa acessória que estabiliza o relógio e que tem o papel de receber sinais de *input* e de transmitir sinais de *output*.^{4,7,8}

Na verdade, cerca de 20% do genoma dos mamíferos apresenta alguma forma de regulação pelo sistema circadiano,^{7,8} incluindo a regulação da transcrição, da tradução, da degradação do mRNA, do *turnover* de micro-RNAs e do *splicing*.⁸

O sistema circadiano atua em várias vias desde a homeostasia da glicose, até ao metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e aminoácidos.³ Participa na secreção de hormonas, nomeadamente de melatonina, cortisol, insulina, glucagon, adiponectina, somatotropina, leptina e grelina^{4,9} e influencia, entre outras, a regulação da temperatura corporal⁸ e da pressão arterial.³

É consistente a vários estudos que uma interrupção do ritmo circadiano conduz a distúrbios metabólicos, associando-se a obesidade e a diabetes, por exemplo, tanto em ratinhos como em humanos.³

Esta revisão tem como objetivo descrever a ligação fisiopatológica entre a interrupção do sistema circadiano e os diferentes aspetos que caracterizam a síndrome metabólica, tentando esclarecer, igualmente, de que forma é possível minimizar as perturbações do sistema circadiano no quotidiano.

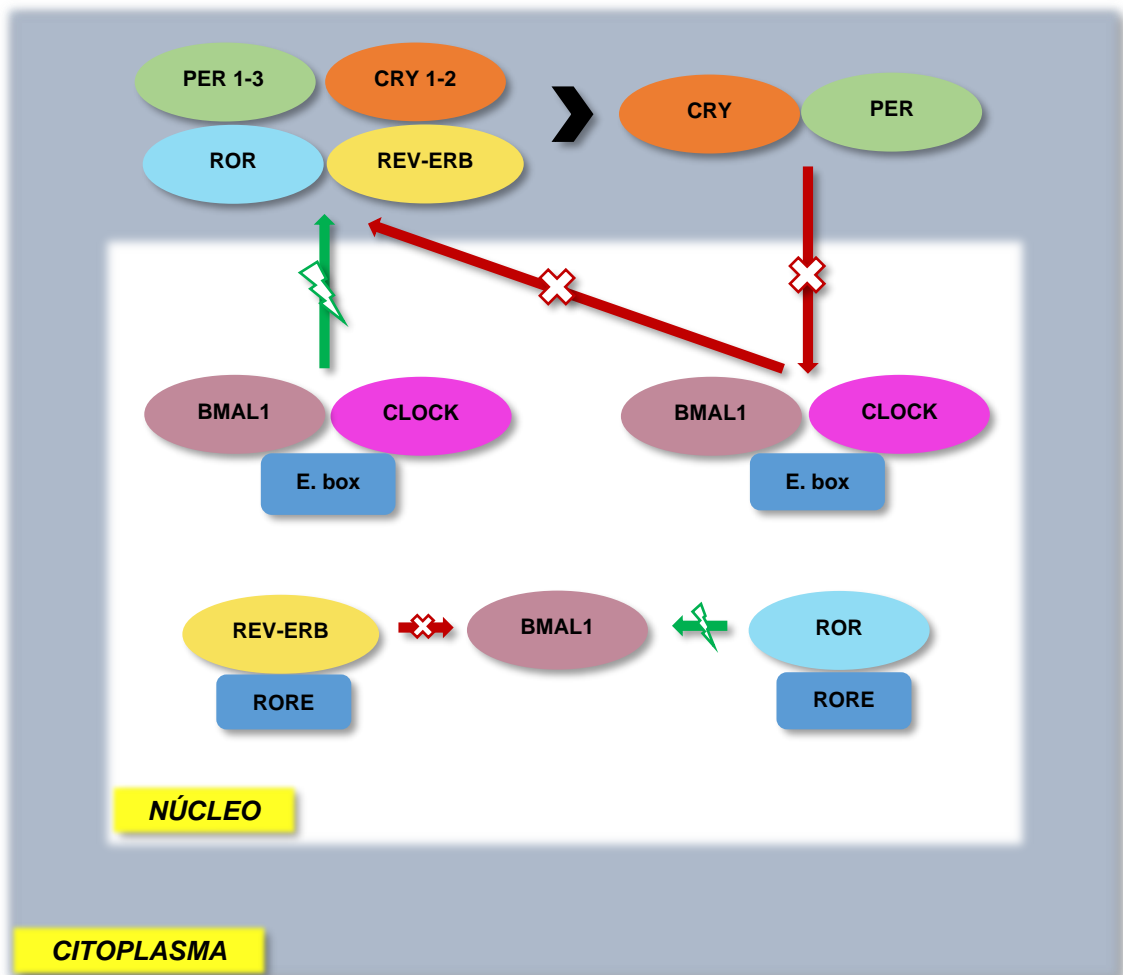


Figura 1. Vias de transcrição e de tradução dos genes circadianos. O complexo BMAL1/CLOCK liga-se à *E. box* nos promotores dos genes PER e CRY. O complexo PER/CRY, em resposta ao aumento da sua concentração no citoplasma, sofre translocação para o núcleo e inibe o heterodímero BMAL1/CLOCK através de um mecanismo de retrocontrolo negativo. Os genes REV-ERB e ROR formam uma via acessória que estabiliza o relógio.

Métodos

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados da PubMed sobre a influência da disrupção circadiana no desenvolvimento da síndrome metabólica.

Esta pesquisa bibliográfica utilizou as palavras-chave “circadiano”, “síndrome metabólica”, “diabetes” e “obesidade”. A pesquisa foi restringida através dos filtros “tipo de artigo” (revisão), “ano de publicação” (últimos dez anos), “idioma” (inglês e português) e “espécie” (humanos).

Com esta pesquisa obteve-se 585 artigos dos quais foram selecionados 108 artigos para leitura integral com base no título e na leitura dos respectivos resumos.

Posteriormente, foram analisados vários artigos originais citados nas revisões previamente selecionadas.

Resultados

Regulação circadiana do metabolismo

De forma a regular o metabolismo, o sistema circadiano controla a expressão de enzimas importantes na regulação de determinadas etapas das vias metabólicas, integra proteínas como recetores nucleares ou como sensores de nutrientes com os mecanismos circadianos e regula a abundância de vários metabolitos.¹⁰

Assim, o sistema circadiano controla, por exemplo, a expressão da nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT), uma enzima essencial para a síntese de NAD⁺ e a expressão da enzima aminolevulinato sintetase 1 (ALAS1), essencial para a biossíntese do heme.¹⁰

Para além disto, os genes CLOCK e BMAL1 regulam vários recetores nucleares como o ROR alfa, o REV-ERB alfa e o PPAR alfa.¹⁰ O recetor ativado pelo proliferador do peroxissoma alfa (PPAR alfa) atua como um sensor para os ácidos gordos polinsaturados, controlando a oxidação dos ácidos gordos e a síntese de apolipoproteína. Este recetor nuclear é regulado, diretamente, pela ligação do heterodímero CLOCK/BMAL1 à *E. box* do seu promotor, mas, em contrapartida, também permite a regulação do BMAL1 ao ligar-se ao promotor deste gene.¹⁰ O gene PER2 também interage com vários recetores nucleares incluindo o PPAR gama e alfa, o REV-ERB alfa, o HNF4 alfa e o ROR alfa e o gene PER3 interage com o PPAR gama.¹⁰

Estas interações permitem, por um lado, a modulação da expressão de genes circadianos principais e, por outro lado, a regulação da atividade ou estabilidade dos recetores nucleares. Por exemplo, o gene PER2, em coordenação com o PPAR alfa e com o REV-ERB alfa, regula o gene BMAL1.¹⁰ Mais ainda, o gene PER2 inibe o recrutamento do PPAR gama para o seus promotores-alvo, especificamente no tecido adiposo branco (TAb), regulando, desta forma, o metabolismo lipídico e a adipogénese.¹¹ Finalmente, o PER3 inibe a atividade do PPAR gama ao ligar-se ao seu gene alvo, bloqueando, assim, a adipogénese.¹²

Para que o sistema circadiano consiga controlar, eficientemente, o metabolismo celular, são necessários mecanismos que permitam determinar o estado energético da célula. Isto é conseguido através da associação de sensores de nutrientes ao sistema circadiano, como a sirtuina 1 (SIRT1) e a proteína quinase ativada por AMP (AMPK).¹⁰

A SIRT1 é uma desacetilase^{4,10} com um papel essencial no metabolismo, uma vez que desacetila várias proteínas, histónicas e não histónicas, que participam nas vias metabólicas, regulando, assim, a expressão génica.¹⁰ A sua atividade enzimática depende do NAD⁺ e, por sua vez, a razão NAD⁺/NADH é uma medida direta do estado energético da célula.^{4,10} Assim, esta dependência entre a SIRT1 e o NAD⁺ permite estabelecer uma relação entre o metabolismo energético celular e a desacetilação de proteínas-alvo.¹⁰ Em jejum, os níveis de NAD⁺ aumentam, bem como a atividade da SIRT1, acontecendo o inverso após a ingestão de uma refeição rica em gordura. A SIRT1 desacetila e ativa o *Forkhead box O1* (FOXO1)¹⁰ que regula, diretamente, a expressão de genes gliconeogénicos,¹³ participando, também, no metabolismo do colesterol ao desacetilar e ativar o recetor nuclear hepático X (LXR).¹⁰

A AMPK é ativada quando o estado de energia celular é baixo, ou seja, quando a razão AMP/ATP é elevada. A ativação da AMPK estimula processos catabólicos que permitem produzir ATP e inibe processos anabólicos, consumidores de ATP.¹⁰ Por outro lado, a AMPK modula o sistema circadiano ao fosforilar a proteína CRY e a CK1E, podendo fazê-lo também, indiretamente, através da ativação da SIRT1.¹⁰

Para além destes, existe também o dinucleótido de flavina e adenina (FAD), um cofator que catalisa reações metabólicas e que é sensível ao estado intracelular de oxidação-redução (redox).¹⁴ Os níveis de riboflavina cinase no núcleo, uma enzima essencial para a biossíntese de FAD, apresentam variações circadianas. Também o estado de redox celular, ou seja, a razão entre as formas reduzidas e oxidadas de FAD, tem um papel importante na manutenção da fisiologia celular, fazendo parte da regulação circadiana.¹⁴ Assim, os níveis de FAD são regulados de forma circadiana e afetam a estabilidade da proteína CRY e a acumulação desta no ciclo circadiano ao competir com a proteína ubiquitina ligase FBXL3 que, por sua vez, marca o CRY para degradação. A ablação do gene que codifica a enzima riboflavina cinase resulta num aumento da degradação das proteínas CRY e na alteração do metabolismo da glicose em resposta à diminuição dos níveis de FAD.¹⁴

Finalmente, vários metabolitos como fosfolípidos, aminoácidos, glicose e metabolitos do ciclo da ureia apresentam variações circadianas no plasma de ratinhos e as suas concentrações são reguladas pelo sistema circadiano de tal forma que é possível determinar o período biológico apenas através da medição dos níveis destes metabolitos.¹⁵ Para além disto, alguns metabolitos como o AMP cíclico (cAMP) e o NAD⁺ têm a capacidade de atuar, ao mesmo tempo, como sinais de *input* e de *output*.¹⁰

Recentemente, um estudo demonstrou que a proteína *nocturnina* tem como alvos os metabolitos NADP⁺ e NADPH, permitindo estabelecer a ligação entre o sistema circadiano e o metabolismo.¹⁶ Efetivamente, a *nocturnina* é uma NADPH 2'-fosfatase, cuja expressão é rítmica e que, na mitocôndria, converte o NADP⁺ em NAD⁺ e o NADPH em NADH, através da remoção do terminal 2'-fosfato destes substratos.¹⁶ Desta forma, produz-se NAD⁺ e NADH, essenciais para o metabolismo energético. As enzimas que usam o NADPH são importantes para a oxidação mitocondrial de lípidos insaturados e para regular o *stress* oxidativo, o peso corporal e a sensibilidade à insulina.¹⁶ Assim, a *nocturnina* é uma proteína que controla os cofatores chave das reações catabólicas e anabólicas.¹⁶

Ratinhos com depleção da *nocturnina* apresentam metabolismo lipídico alterado quando expostos a uma dieta rica em gordura, mas, ao contrário dos *wild-types*, não desenvolvem obesidade nem esteatose hepática.¹⁶ Para além disto, estes ratinhos têm baixa sensibilidade à insulina e à glicose e alterações na sinalização do óxido nítrico.¹⁶

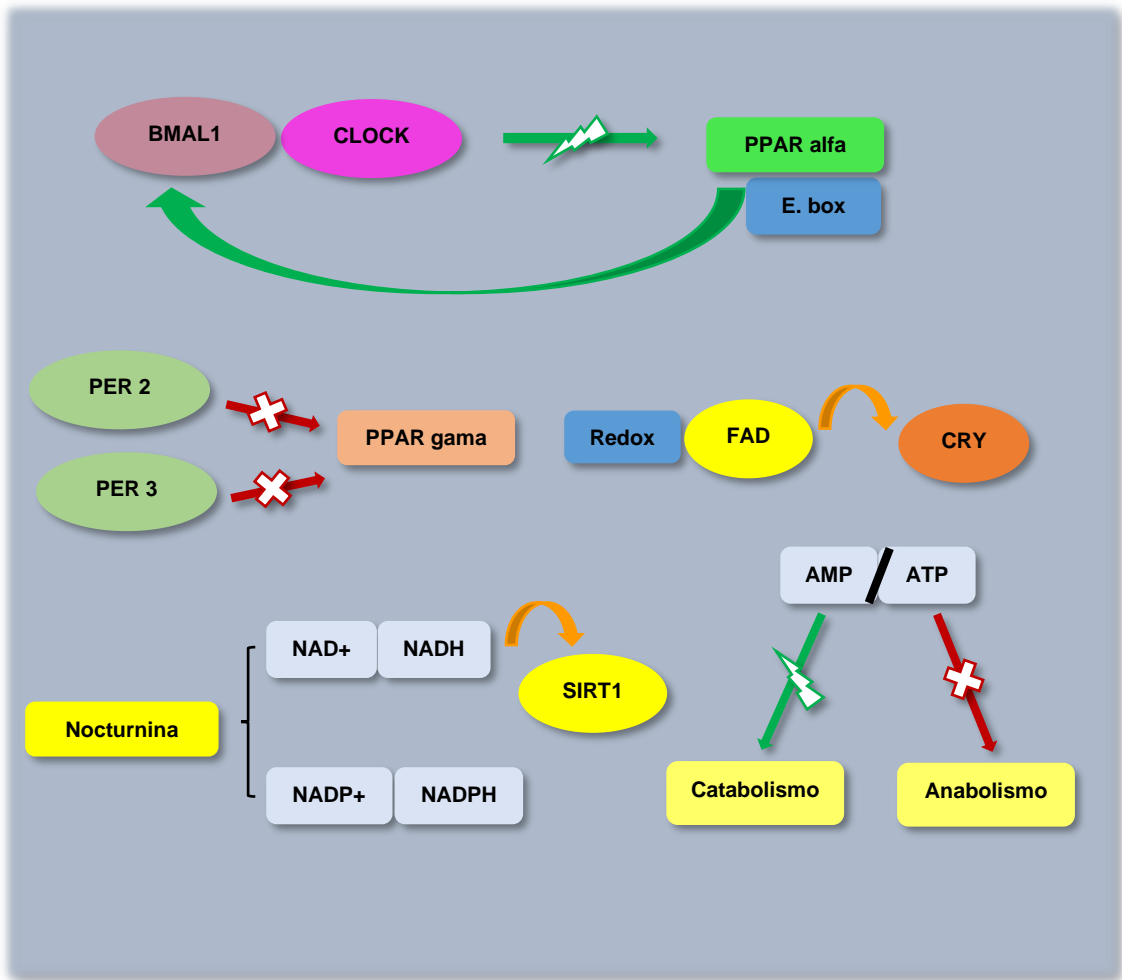


Figura 2. Esquema dos vários mecanismos moleculares que permitem a regulação do metabolismo pelos genes circadianos.

Obesidade

A privação de sono resultar em aumento ponderal pode parecer paradoxal, uma vez que o estado de alerta aumenta o dispêndio de energia. Na verdade, em caso de privação total de sono em ratinhos, constata-se uma redução ponderal, verificando-se um fenótipo de malnutrição e incapacidade de regular a temperatura.¹⁷

No entanto, em humanos, não verificamos situações de privação total de sono com frequência. Para além disso, quando há restrição de sono e os alimentos estão disponíveis *ad libitum*, os indivíduos tendem a aumentar a sua ingestão alimentar muito acima das suas necessidades, levando, pelo contrário, a um aumento ponderal.¹⁷

Em humanos, vários estudos mostraram que um encurtamento da duração do sono contribuía para um aumento do apetite e da ingestão calórica.^{18,19} Nedeltcheva *et al.* mostrou que, numa situação de privação de sono e de restrição calórica simultâneas, havia um comportamento compensatório, bem como alterações metabólicas e neuroendócrinas, condicionando um aumento do apetite e uma diminuição do dispêndio de energia, dificultando a perda de massa gorda.¹⁸

Constatou-se, ainda, que os hábitos alimentares se alteravam após a restrição de sono. Efetivamente, os indivíduos apresentavam uma tendência para ingerir maior quantidade total de gordura, de ácidos gordos saturados e de merendas especialmente ricas em hidratos de carbono, bem como uma tendência para dietas mais pobres em proteínas, vegetais, frutas e fibras.^{9,20}

Mais ainda, há evidência de que estes mesmos indivíduos tendem a desviar-se dos padrões alimentares saudáveis, tendo mais oportunidades para a ingestão alimentar e a horas menos convenientes e mais tardias.^{9,20} A restrição do sono também contribui para um aumento da fadiga, levando a uma diminuição da atividade física, à aquisição de comportamentos sedentários e a uma diminuição do metabolismo basal.^{9,20}

Para além destas alterações, vários estudos em ratinhos mostraram que uma inversão dos períodos ativo e inativo influenciavam, substancialmente, o ganho de peso.^{21,22}

Salgado-Delgado *et al.* demonstraram que, em ratinhos que eram obrigados a ser ativos durante o dia, ou seja, durante a sua fase de repouso normal, os seus padrões alimentares

alteravam-se, passando a ingerir a maioria das calorias durante o período diurno, enquanto estavam ativos. Estes ratinhos, apesar de uma ingestão alimentar diária semelhante, apresentaram maior aumento ponderal quando comparados com o grupo de controlo e com o grupo de ratinhos cuja fase ativa se encontrava preservada e restrita ao período noturno.²²

Estes resultados podem ser transpostos para os humanos. De facto, alguns estudos realizados em indivíduos sujeitos a trabalhos por turnos revelaram que estes eram mais suscetíveis ao aumento do peso corporal.²³

Outros estudos permitiram estabelecer uma relação entre o sistema circadiano e o aumento ponderal. Turek *et al.* mostraram que ratinhos com mutações no gene CLOCK desenvolviam obesidade e hiperfagia, tinham menos dispêndio de energia e maior adiposidade visceral e apresentavam, também, desregulação dos metabolismos glucídico e lipídico.²⁴ Mutações do gene PER3 determinaram alterações ao nível da composição corporal, com aumento do TA devido a um aumento da adipogénese.¹² Por outro lado, ratinhos com perda de função do gene PER2 mostraram-se hiperfágicos durante o seu período inativo, provavelmente devido a uma produção hipotalâmica insuficiente da hormona estimulante de alfa melanócitos (alfa-MSH), responsável por suprimir o apetite no início do período de luz,²⁵ enquanto que indivíduos com maior perímetro abdominal apresentaram baixos níveis de PER1.²⁶ Pelo contrário, verificou-se que ratinhos com ablação do gene CRY1 estavam protegidos contra a obesidade induzida por uma dieta rica em gordura, provavelmente devido a um aumento do dispêndio de energia.²⁷

Vários mecanismos podem estar implicados nesta associação entre a obesidade e a disrupção do sistema circadiano.

Regulação do apetite

Os centros da fome e da saciedade estão localizados no hipotálamo. Estes centros recebem sinais de tecidos periféricos como por exemplo a distensão gástrica e a leptina, que atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), ligando-se aos seus recetores, nomeadamente aos recetores da leptina. Essa ligação permite a ativação de neurónios com estimulação da libertação de neuropéptidos anorexigénicos, como o transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART) e a alfa-MSH e supressão da libertação de neuropéptidos orexigénicos, como o neuropéptido Y (NPY) e o péptido relacionado com agouti (AgRP).⁵

A leptina é uma hormona libertada, essencialmente, pelo TAb, mas também por outros tecidos como a placenta, as glândulas mamárias, o ovário, o músculo esquelético, o estômago, a glândula hipofisária e o tecido linfóide.²⁸ Apresenta uma secreção pulsátil, sendo responsável pela sensação de saciedade.²⁹

A leptina atua no hipotálamo através de recetores próprios, permitindo a regulação da síntese de neuropéptidos envolvidos no controlo da ingestão alimentar e na homeostasia energética. Assim, em jejum, os níveis de leptina descem, estimulando o processo de ingestão alimentar e diminuindo o dispêndio de energia.²⁸

A grelina é uma hormona libertada, maioritariamente, pelo estômago, mas também pelo pâncreas, tendo igualmente uma secreção pulsátil, sendo responsável por aumentar o apetite, ou seja, as suas concentrações aumentam em situações de jejum e diminuem após as refeições.²⁹

Neste contexto, vários estudos estabeleceram uma associação entre a restrição de sono, a diminuição dos níveis circulantes de leptina e o aumento dos níveis circulantes de grelina,³⁰⁻³² levando, assim, a um aumento da sensação de fome e do apetite. Spiegel *et al.* propuseram que estas alterações se devam a um aumento dos estímulos simpáticos decorrentes da privação do sono.³² Sendo assim, os efeitos inibitórios condicionados pelo aumento dos estímulos do sistema nervoso simpático (SNS) levariam a uma diminuição da secreção de leptina.³² Por outro lado, o aumento dos estímulos simpáticos causaria uma diminuição da atividade vagal o que, por sua vez, culminaria num aumento das concentrações de grelina, uma vez que os estímulos vagais têm um efeito inibitório sobre a secreção de grelina.³²

Outra hormona relacionada com a ingestão alimentar é a adiponectina. A adiponectina está envolvida no metabolismo dos lípidos e no metabolismo da glicose.²⁸ Esta hormona tem várias funções, entre as quais aumentar a captação de glicose no músculo, inibir a gliconeogénese hepática e intensificar a oxidação de ácidos gordos no fígado e no músculo.²⁸ Atua, também, ao nível do sistema nervoso central (SNC), regulando o apetite e o dispêndio de energia,²⁸ havendo uma correlação positiva entre as suas concentrações e as concentrações de melatonina.³³ Assim, em caso de privação de sono, os níveis de melatonina e de adiponectina estarão baixos, culminando numa diminuição da saciedade e estimulação do apetite e da ingestão alimentar.

Sistema hedónico e Sistema endocanabinóide

O sistema hedónico também tem um papel na regulação da ingestão alimentar.^{34,35} Dois estudos, usando a ressonância magnética funcional, mostraram que, tanto a restrição de sono como a privação total de sono, estão associadas a maior atividade de áreas cerebrais relacionadas com a resposta a estímulos alimentares.^{34,35} Assim, o encurtamento do tempo de sono leva a um estado de maior suscetibilidade aos estímulos criados pelos alimentos via maior motivação para o ato de procura destes como recompensa.^{34,35}

Mais ainda, os níveis de 2-araquidonilglicerol (2-AG), ligando endógeno dos recetores endocanabinóides CB1 e CB2, apresenta um ritmo circadiano robusto, assim como o sistema endocanabinóide, e intervém na regulação do apetite e da ingestão alimentar.³⁶ Quando há uma restrição de sono, há uma ativação do sistema endocanabinóide, bem como um aumento e um prolongamento do pico de 2-AG durante a tarde, resultando em maior apetite e menor saciedade, levando a uma maior ingestão alimentar.³⁷

Melatonina

A melatonina é uma hormona sintetizada pela glândula pineal, sob o controlo dos neurónios do NSQ.²⁸ Esta hormona apresenta um ritmo circadiano muito pronunciado, sendo que os seus níveis são elevados durante a noite e a sua secreção é inibida pela exposição à luz.² Está envolvida em vários processos desde anti-inflamatórios, antioxidantes, imunomoduladores e vasomotores, ligando-se aos seus recetores MT1 e MT2 presentes em vários órgãos, entre os quais o SNC, a retina, o sistema cardiovascular, o fígado, o intestino e os adipócitos.²⁸

Corbalán-Tutau *et al.* mostraram que, em mulheres com síndrome metabólica, havia um interrupção do ritmo circadiano da melatonina com diminuição das suas concentrações noturnas, confirmando a importância desta hormona na homeostasia energética.³³

Cortisol

O cortisol é uma hormona produzida pela glândula suprarrenal, apresentando um ritmo circadiano com níveis elevados de manhã e que vão diminuindo ao longo do dia, sendo baixos durante a noite.³⁸

Manenschijn *et al.* verificaram que os níveis de cortisol medidos no cabelo aumentavam significativamente em indivíduos que trabalhavam por turnos, comparativamente com os indivíduos que trabalhavam só de dia, especialmente nos mais jovens, reportando, igualmente, um aumento do índice de massa corporal (IMC) nos primeiros.³⁸ Outro estudo, mostrou uma associação entre a síndrome metabólica em mulheres e uma diminuição da amplitude entre os níveis matutinos e vespertinos de cortisol, confirmando a disrupção do ritmo circadiano desta hormona pela síndrome metabólica.³³

Finalmente, Omisade *et al.* demonstraram, igualmente, a existência de uma modulação dos ritmos de cortisol, em mulheres, após uma única noite de restrição de sono.³⁹ Esta disrupção foi marcada por depressão do pico matutino de cortisol e por níveis vespertinos mais elevados.³⁹

Níveis de cortisol patologicamente elevados contribuem, não só, para um aumento da obesidade abdominal, mas também para resistência à insulina, hipertensão e dislipidémia.³⁸

Adipogénese

Existem tipos diferentes de TA, entre os quais o branco (TAb) e o castanho (TAc).²⁸ O TAb permite armazenar energia sob a forma de triglicéridos, mas também tem funções endócrinas através da secreção de adipocinas,³ como por exemplo a leptina, a adiponectina, a resistina e a visfatina.⁸

A obesidade e o *stress* metabólico provocam o desenvolvimento de inflamação ao nível do TAb com maior produção de adipocinas pró-inflamatórias, contribuindo para disfunção metabólica sistémica.³

Vários estudos têm evidenciado a expressão de genes circadianos no TA e a sua relação com a obesidade. Por exemplo, a deleção do BMAL1 no TA de ratinhos mostrou ter grande impacto na ingestão alimentar e no aumento ponderal.⁴⁰ A disrupção da função circadiana ao nível dos adipócitos resulta numa diminuição das concentrações plasmáticas de ácidos gordos polinsaturados durante o período de luz. Estes atravessam a BHE e, portanto, a sua diminuição condiciona uma diminuição dos ácidos gordos polinsaturados não esterificados nos centros hipotalâmicos da fome. Uma vez que os ácidos gordos polinsaturados não esterificados influenciam a sinalização hipotalâmica da leptina, a sua redução irá culminar

numa menor sinalização desta hormona durante o período diurno, estimulando, assim, uma maior ingestão alimentar a horas inapropriadas.⁴⁰

Mais ainda, Kettner *et al.* mostraram que a expressão da leptina no TAb se devia à ligação do C/EBP-alfa ao promotor da leptina, sendo este um processo regulado pelo heterodímero BMAL1/CLOCK, conseguindo-se, assim, uma transcrição rítmica desta hormona no TAb. Para além disto, Kettner verificou que ratinhos sujeitos ao fenómeno de *jet lag*, com mutações nos genes PER ou CRY ou com deleção do BMAL1 no TA apresentavam uma disrupção do ritmo circadiano ao nível dos adipócitos, com consequente supressão da expressão da leptina nos mesmos.⁴¹

O TAc, por outro lado, tem elevada atividade metabólica, participando no processo de dispêndio de energia.^{4,28} Assim, tendo em conta que a melatonina se liga aos recetores MT1 e MT2 presentes tanto no TAc como no TAb e sabendo que esta hormona permite aumentar a atividade do TAc, podemos concluir que a privação de sono e a exposição à luz durante a noite, ao diminuírem os níveis de melatonina, contribuem para o desenvolvimento de obesidade em resultado de um menor dispêndio de energia pelo TAc.⁴

Microbioma intestinal

A flora intestinal influencia vários processos fisiológicos e parece ser importante na prevenção da obesidade e de distúrbios metabólicos sistémicos.³

Thaiss *et al.* observaram que as flutuações na composição da microbiota intestinal sofriam oscilações diurnas, sendo estas influenciadas pelos ritmos de ingestão alimentar.⁴² Estabeleceram, ainda, uma relação entre a disrupção do ritmo circadiano, a disbiose intestinal e o aumento da adiposidade corporal, provando que a microbiota intestinal é essencial na manutenção da homeostasia energética.⁴²

Pan e Hussain demonstraram que ratinhos com mutação no gene CLOCK perdiam a variação circadiana da absorção de nutrientes, ou seja, enquanto que os *wild-types* absorviam mais nutrientes durante o período noturno, os ratinhos mutantes absorviam a mesma quantidade de nutrientes ao longo das 24 horas, sugerindo uma perda do ritmo da absorção intestinal nestes últimos.⁴³ Mais ainda, os ratinhos mutantes absorviam mais hidratos de carbono e lípidos e menos péptidos que os *wild-types*. Isto acontece porque o gene CLOCK regula vários transportadores intestinais como o MTP, o SGLT1, o SGLT2, o GLUT2, o GLUT5 e o PEPT1 através de sinais luminiais, comunicações vagais e regulações humorais.⁴³

Dispêndio de energia

O dispêndio de energia faz-se através de vários processos: 1. *Resting Metabolic Rate* (RMR) que é definido como o dispêndio de energia de um indivíduo que está em repouso, na cama, de manhã, em jejum;⁴⁴ 2. *Efeito Térmico das Refeições* (ETR) que é o dispêndio de energia associado aos processos de digestão, absorção, metabolismo e armazenamento de energia.^{5,44} Neste caso, os lípidos são os que causam menor dispêndio de energia, sendo seguidos pelos hidratos de carbono e, por fim, pelas proteínas que são as que têm mais impacto na termogénese;⁵ 3. *Non Exercise Activity Thermogenesis* (NEAT) que é o dispêndio de energia relacionado com as atividades de baixo ou moderado impacto (sentar, levantar, caminhar).⁴⁴

Para além disso, para a mesma refeição, o ETR é maior de manhã do que à tarde ou à noite, provavelmente devido ao esvaziamento gástrico.⁵ Assim, comer a mesma refeição de manhã causa mais dispêndio de energia do que comê-la à noite.^{5,17}

McHill *et al.* simularam o trabalho por turnos em catorze adultos, durante seis dias, de forma a avaliar os efeitos no metabolismo energético.⁴⁵ O modelo de estudo consistiu em dois dias de trabalho diurno, seguidos de um dia de trabalho noturno com apenas duas horas para dormir e, por fim, duas noites de trabalho com oportunidade para dormir oito horas durante o dia.⁴⁵ Comparativamente com a média, o dispêndio total diário de energia foi mais elevado na primeira noite de trabalho, provavelmente devido a um aumento do tempo de vigília, mas foi mais baixo nas duas noites de trabalho seguintes. O ETR foi mais baixo em resposta a um jantar mais tardio na primeira noite de trabalho, quando comparado com o ETR de um jantar consumido à hora normal. Esta associação entre uma diminuição do dispêndio de energia e um ETR mais baixo após refeições mais tardias pode explicar a maior incidência de obesidade em pessoas que trabalham por turnos.⁴⁵

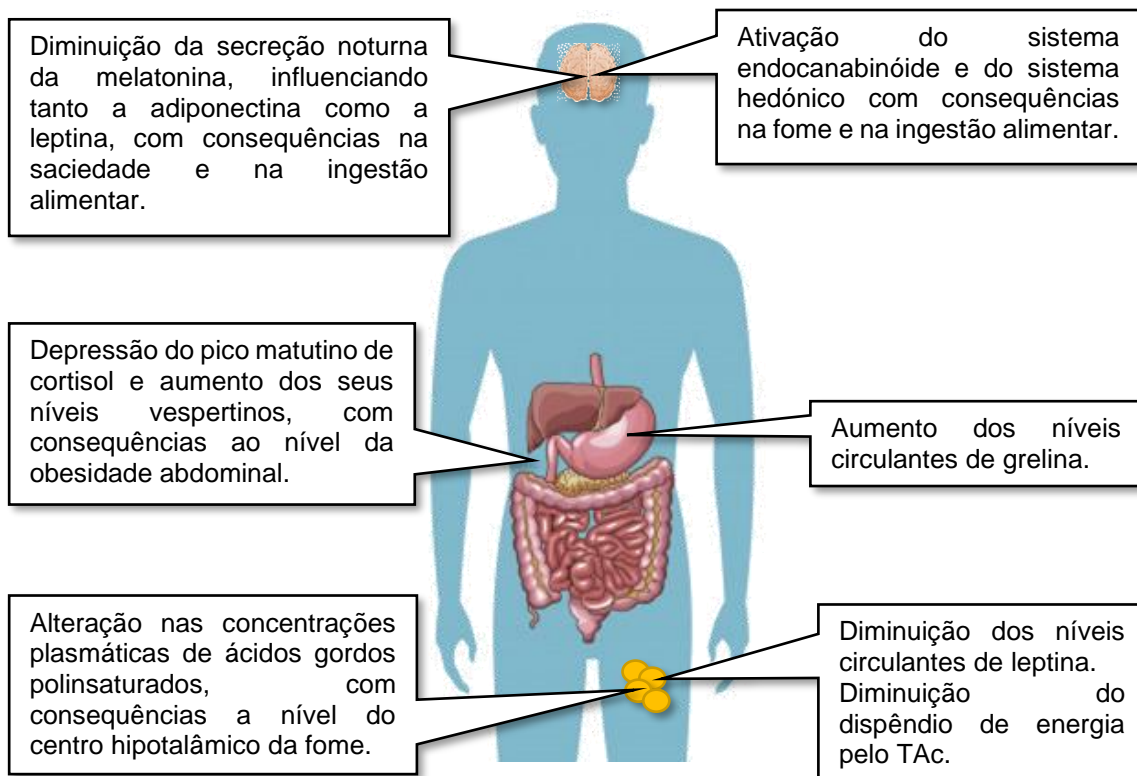


Figura 3. Efeitos da disrupção do ritmo circadiano que aumentam a suscetibilidade para a obesidade e para o aumento ponderal.

Doença Cardiocerebrovascular

Os eventos cardiovasculares como enfartes do miocárdio (EAM), acidentes vasculares cerebrais (AVC) e arritmias ventriculares (AV) são causas importantes de morte a nível global.⁴⁶

O aumento da incidência destes eventos deve-se a fatores de risco bem conhecidos, como o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, o sedentarismo e a alimentação pouco equilibrada,⁴⁶ mas há evidência de que o trabalho por turnos é, igualmente, um fator de risco importante para a ocorrência dos mesmos,^{47,48} implicando uma influência do sistema circadiano no sistema cardiovascular.

Efetivamente, tanto a frequência cardíaca (FC), como a pressão arterial (PA), a função plaquetar e a função endotelial apresentam um ritmo circadiano,⁴⁶ com alguns estudos epidemiológicos a apontarem o pico de ocorrência dos eventos cardiovasculares para o período da manhã, entre as 6:00 e as 12:00 horas,^{49,50} com a existência de um segundo pico ao fim do dia, entre as 18:00 e as 22:00 horas.⁵¹

Scheer *et al.* demonstraram que existe uma correlação direta entre a FC e o NSQ.⁵² Assim, durante o período inativo dos ratinhos, a FC em repouso foi mais baixa, enquanto que, durante o seu período ativo, a FC em repouso foi mais elevada.⁵² Em ratinhos com lesão do NSQ, a FC perdeu esta variação, apresentando um valor médio entre os valores noturnos e diurnos de FC dos ratinhos sem qualquer lesão e relativamente constante ao longo das 24 horas, sugerindo que o NSQ tem uma ação tanto excitatória como inibitória no sistema cardiovascular.⁵² Simultaneamente, Scheer encontrou várias vias multissináticas do NSQ para o coração, envolvendo o SNA, incluindo projeções do NSQ para o núcleo paraventricular do hipotálamo (NPV), permitindo, assim, regular o tónus do músculo cardíaco.⁵²

Por outro lado, a disrupção do sistema circadiano também pode contribuir para o aumento do risco cardiovascular.⁵³⁻⁵⁵

Alibhai *et al.* mostraram que ratinhos com mutação do gene CLOCK desenvolviam doença cardiovascular mais cedo que os *wild-types*, com hipertrofia dos cardiomiócitos e com fibrose intersticial e apresentavam, também, uma remodelação do ventrículo esquerdo, caracterizada pela sua dilatação, pela redução da sua fração de ejeção e pela redução da sua contratilidade.⁵⁴ Estas alterações ocorrem porque a mutação do gene CLOCK reduz a

expressão de determinados microRNAs que têm um papel importante na sinalização PTEN-AKT, responsável pela estrutura e função cardíacas.⁵⁴

Bray *et al.* associaram mutações do gene CLOCK em cardiomiócitos de ratinhos a diminuição das variações diurnas da FC, a bradicardia sinusal, a perda das variações diurnas da potência cardíaca e a maior consumo de oxigênio e oxidação de ácidos gordos pelo miocárdio, comparativamente com os seus *wild-types*.⁵⁵ Por outro lado, ratinhos com deleção do gene BMAL1 desenvolveram características consistentes com uma cardiomiopatia dilatada.⁵³

Pelo contrário, a ablação do gene PER2 após EAM em ratinhos mostrou ser protetora do miocárdio, uma vez que permitiu reduzir a infiltração macrófágica e a apoptose dos cardiomiócitos, assim como aumentar a densidade vascular e a hipertrofia da região lesada, havendo, também, maior preservação funcional e menor disfunção cardíacas.⁵⁶ Isto acontece, provavelmente, devido a uma menor ação repressora da proteína Per2, levando a que a expressão do gene BMAL1 se intensifique em resposta ao episódio isquémico, permitindo uma regulação positiva de alguns alvos como por exemplo a endotelina-1, o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e as enzimas metabólicas que participam nos processos de hipertrofia e angiogénese.⁵⁶

Um estudo recente mostrou, também, que uma diminuição do tempo de sono e um sono fragmentado aumentavam o risco de aterosclerose, bem como um aumento da prevalência dos riscos cardiovasculares clássicos.⁵⁷

Vários mecanismos foram propostos para estabelecer a relação entre a disrupção do ritmo circadiano e a maior incidência de eventos cardiovasculares.

Tensão arterial e Frequência cardíaca

A PA apresenta um ritmo circadiano endógeno e é um fator de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares.⁵⁸ Uma incapacidade de reduzir a PA à noite (fenómeno designado de *dipping*) aumenta o risco desses mesmos eventos.⁵⁸

Shea *et al.* mostraram que, ao contrário do que seria esperado, o pico circadiano da PA ocorre ao fim do dia (~21:00), enquanto que a PA mais baixa ocorre durante o período mais vulnerável para os eventos cardiovasculares – a manhã⁵⁸ – ou seja, há um aumento da PA ao longo do dia biológico e uma diminuição subsequente durante a noite biológica.⁵⁹

Relativamente à FC, observou-se que o seu pico ocorria a meio do dia biológico, sendo baixa durante a noite.^{52,58} Assim, é pouco provável que a PA ou a FC contribuam para a ocorrência de eventos cardiovasculares durante a manhã, pelo que outras variáveis, como a função plaquetar, o equilíbrio simpático-vagal e a função endotelial terão maior influência nestas situações.⁵⁸ No entanto, a PA e a FC podem contribuir para o segundo pico dos eventos cardiovasculares.⁵¹

Num estudo realizado por Morris *et al.*, a inversão dos ciclos de sono e de ingestão alimentar provocou o aumento dos valores de PA ao longo de 24 horas.⁵⁹ A disrupção circadiana condicionou, também, uma diminuição do *dipping* da PA sistólica durante as oportunidades para dormir, bem como um aumento dos marcadores inflamatórios, entre os quais a proteína C reativa (PCR), o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), a resistina e a interleucina 6 (IL-6). Finalmente, foi detetada uma elevação da taxa de excreção da epinefrina durante os períodos de sono, havendo uma correlação positiva com o aumento da PA sistólica durante esses mesmos períodos.⁵⁹

Outro estudo verificou que a ablação do gene CRY em ratinhos origina uma hipertensão (HTA) sensível ao sal.⁶⁰ Estes ratinhos apresentam um distúrbio da suprarrenal caracterizado pela excessiva produção de aldosterona que persiste mesmo em caso de baixa atividade plasmática da renina. A excessiva produção de aldosterona – hiperaldosteronismo primário – condiciona uma HTA secundária.⁶⁰ A análise dos genes esteroides da suprarrenal revelou um novo gene expresso nas células da zona glomerulosa – o *Hsd3b6* (*Hsd3b1* em humanos) – cuja expressão se encontra aumentada nos ratinhos com mutação do gene CRY. A elevação da proteína *Hsd3b6* resulta numa intensificação da atividade de 3-Beta-HSD, culminando num aumento da concentração plasmática de aldosterona.⁶⁰ No entanto, ainda não foram encontradas quaisquer mutações no gene *Hsd3b1* em humanos, isto porque este gene é expresso não só na zona glomerulosa da suprarrenal, mas também na placenta, onde a proteína tem como principal função a produção de progesterona, vital para a manutenção da gravidez. Assim, um feto homozigótico para um defeito no gene *Hsd3b1* não teria esta enzima placentária, culminando em interrupção da gravidez antes do primeiro trimestre.⁶⁰

Finalmente, em ratinhos com ablação do gene *BMAL1*, a variação diurna da PA média e da FC foi abolida, enquanto que na mutação do gene *CLOCK* se observou uma atenuação da variação circadiana destes parâmetros quando comparada com os *wild-types*.⁶¹

Melatonina e Cortisol

Manenschijn *et al.* mostraram que os níveis diários de cortisol estavam aumentados em situações de interrupção do ritmo circadiano,³⁸ havendo, igualmente, um aumento dos seus níveis vespertinos.⁶² Este hipercortisolismo secundário a um encurtamento do tempo de sono pode estar associado ao aumento da PA, contribuindo para a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos.⁶²

Também os níveis de melatonina contribuem, provavelmente, para as variações circadianas da PA.⁶³ Um estudo avaliou a influência da melatonina na PA, administrando-a em doentes hipertensos, o que provocou uma redução da PA nesses mesmos doentes. Este efeito é devido, possivelmente, à ação relaxante da melatonina sobre o músculo liso da parede dos vasos sanguíneos.⁶³

Agregação plaquetar

As plaquetas estão envolvidas na patogénese dos eventos cardiovasculares, tendo um papel crítico na formação de trombos oclusivos.⁶⁴ Fatores comportamentais de *stress*, como a alteração postural ao acordar, podem ativar as plaquetas e estimular a sua agregação.⁶⁴ Vários estudos demonstraram que a agregação plaquetar é mais intensa durante o período da manhã, quando os indivíduos acordam e iniciam as suas atividades,^{65,66} estando particularmente associada à adoção de uma postura vertical.⁶⁶

No entanto, Scheer *et al.* provaram a existência de um ritmo circadiano endógeno na ativação das plaquetas em humanos, independente do ciclo sono/vigília e de influências comportamentais e ambientais.⁶⁴ Para tal, mediu três marcadores de superfície das plaquetas: i) a glicoproteína IIb/IIIa que ajuda na ativação plaquetar; ii) a P-selectina que permite a adesão de plaquetas ativadas a monócitos e a neutrófilos; iii) a glicoproteína Ib que permite a adesão de plaquetas ativadas ao colagénio subendotelial. Estes marcadores apresentaram um pico entre as 8:00 e as 9:00 horas, ao contrário da contagem total de plaquetas, da agregação plaquetar total e da concentração plasmática de epinefrina, cujos picos ocorreram entre as 15:00 e as 20:00 horas.⁶⁴ Isto explica-se, possivelmente, pelo facto dos marcadores da superfície plaquetar não serem sensíveis ao exercício, às atividades diárias nem aos fatores ambientais, apresentando uma variação circadiana endógena. O seu pico é sobreponível ao período mais vulnerável para a ocorrência de eventos cardiovasculares, podendo, desta forma, favorecer a ocorrência dos mesmos.⁶⁴

Scheer verificou, ainda, que a adoção de uma posição vertical aumenta, significativamente, os níveis de epinefrina.⁶⁴ A libertação imediata de plaquetas pelo baço causada pelas catecolaminas aumenta, não só, a contagem plaquetar, mas também a sua agregação, o que pode justificar a intensa agregação plaquetar durante a manhã.⁶⁴

Finalmente, Hemmeryckx *et al.* reportaram níveis mais elevados de plaquetas funcionais em ratinhos com ablação do gene BMAL1 comparativamente com os seus *wild-types*, provavelmente devido a um aumento da megacariopoiese e da eritropoiese na medula óssea, em resultado de uma intensificação do *stress* oxidativo.⁶⁷

Tónus simpático e parassimpático

Spiegel *et al.* mostraram que o encurtamento do tempo de sono levava a um aumento do tónus simpático relativamente ao parassimpático, condicionando, não só, um estado de HTA ao afetar a função cardíaca, a regulação da PA e a função renal, mas também resistência à insulina e obesidade.⁶²

Outro estudo provou que as catecolaminas – epinefrina e norepinefrina – apresentam um ritmo circadiano.⁶⁴ O rápido aumento da epinefrina, mediado pelo sistema circadiano, que se observou por volta das 8:00 horas pode contribuir para o pico matinal dos eventos cardiovasculares, uma vez que apresenta efeitos ao nível da coagulação sanguínea, das necessidades de oxigénio do miocárdio e da vasoconstrição.⁵¹

Pelo contrário, o pico matinal no tónus vagal poderá ser protetor e estará reduzido em doentes que manifestam risco cardiovascular elevado durante o período da manhã.⁵¹ Para além disso, durante a fase circadiana correspondente ao período vulnerável para os eventos cardiovasculares, foi observada uma coativação da atividade simpática e vagal que aumenta o débito cardíaco e o risco de arritmia em populações vulneráveis.⁵¹

O segundo pico dos eventos cardiovasculares que ocorre ao fim do dia, entre as 18:00 e as 22:00 horas, coincide com o pico de norepinefrina podendo esta ser a responsável pela sua ocorrência, juntamente com o pico da PA e da FC.⁵¹

Vasos sanguíneos

O endotélio regula a função vascular através da libertação de mediadores vasoativos, incluindo mediadores vasodilatadores e vasoconstritores.⁶⁸ Um desequilíbrio entre estes mediadores pode influenciar a patogénese das doenças cardiovasculares.⁶⁸

Prasai *et al.* demonstraram que, em ratinhos obesos, havia uma disrupção do sistema circadiano em tecidos metabólicos, mas não em tecidos vasculares.⁶⁹ Sendo assim, os tecidos vasculares são, provavelmente, mais resistentes à disrupção circadiana ou, então, requerem uma exposição mais prolongada à obesidade e à resistência à insulina para que aí se desenvolvam os efeitos patológicos.⁶⁹ Simultaneamente, verificaram-se níveis elevados de TNF-alfa e de leptina. Estes são produzidos pelo TA e causam disfunção endotelial. Sendo assim, esta poderá ser a ligação entre o TA e o tecido vascular na obesidade.⁶⁹

O óxido nítrico (NO) derivado do endotélio tem um papel protetor do sistema vascular, uma vez que diminui o tónus vascular e inibe a proliferação celular do músculo liso, a agregação plaquetar e as respostas inflamatórias.⁶⁸

Assim, os mecanismos que se encontram na base da disfunção endotelial são: i) um defeito na expressão génica da sintetase endotelial do óxido nítrico (eNOS); ii) ativação enzimática da eNOS;⁶⁸ iii) aumento do stress oxidativo;^{67,68} iv) aumento da produção de fatores vasoconstritores derivados do endotélio a partir da cicloxigenase (COX), uma vez que inibem o efeito vasodilatador do NO.⁶⁸

Viswambharan *et al.* associaram mutações no gene PER2 à disfunção endotelial, com reduzida produção de NO e de prostaglandinas vasodilatadoras e com aumento da produção de vasoconstritores derivados da COX-1 nas aortas dos ratinhos mutantes, tanto durante o período ativo como durante o período inativo.⁶⁸

Da mesma forma, Hemmeryckx *et al.* reportaram uma menor capacidade anticoagulante do endotélio arterial de ratinhos com deleção do gene BMAL1.⁶⁷ Isto ocorreu em resultado de uma redução da transcrição de genes anticoagulantes, como o gene que codifica a trombomodulina (TM) e o recetor endotelial da proteína C.⁶⁷ Estes ratinhos apresentaram, também, níveis mais elevados de fibrinogénio e de fatores de coagulação VII e VIII, conduzindo a um estado de hipercoagulabilidade.⁶⁷

Para além disto, mostrou-se que a expressão do inibidor do ativador do plasminogénio tipo 1 (PAI-1) e da TM têm regulação circadiana, ao nível das células vasculares endoteliais, através dos genes CLOCK e BMAL1/2.⁷⁰ O PAI-1 tem um papel crucial no controlo da atividade fibrinolítica e a sua atividade circadiana pode, em parte, explicar a ocorrência de eventos tromboembólicos durante o período da manhã.⁷⁰

Por outro lado, a TM tem um papel oposto ao do PAI-1, protegendo o endotélio contra a atividade trombogénica deste último.⁷⁰ Assim, uma alteração da função da TM leva a um desequilíbrio entre as atividades fibrinolítica e trombogénica e pode conduzir, de igual forma, a eventos tromboembólicos. No entanto, a TM também pode promover a coagulação sanguínea através da intensificação da inibição da trombólise, uma vez que uma das suas funções é ativar a procarboxipeptidase U na presença de elevadas concentrações de trombina nos vasos.⁷⁰ Neste sentido, será necessário realizar mais estudos para esclarecer o papel da expressão circadiana da TM nos eventos cardiovasculares.

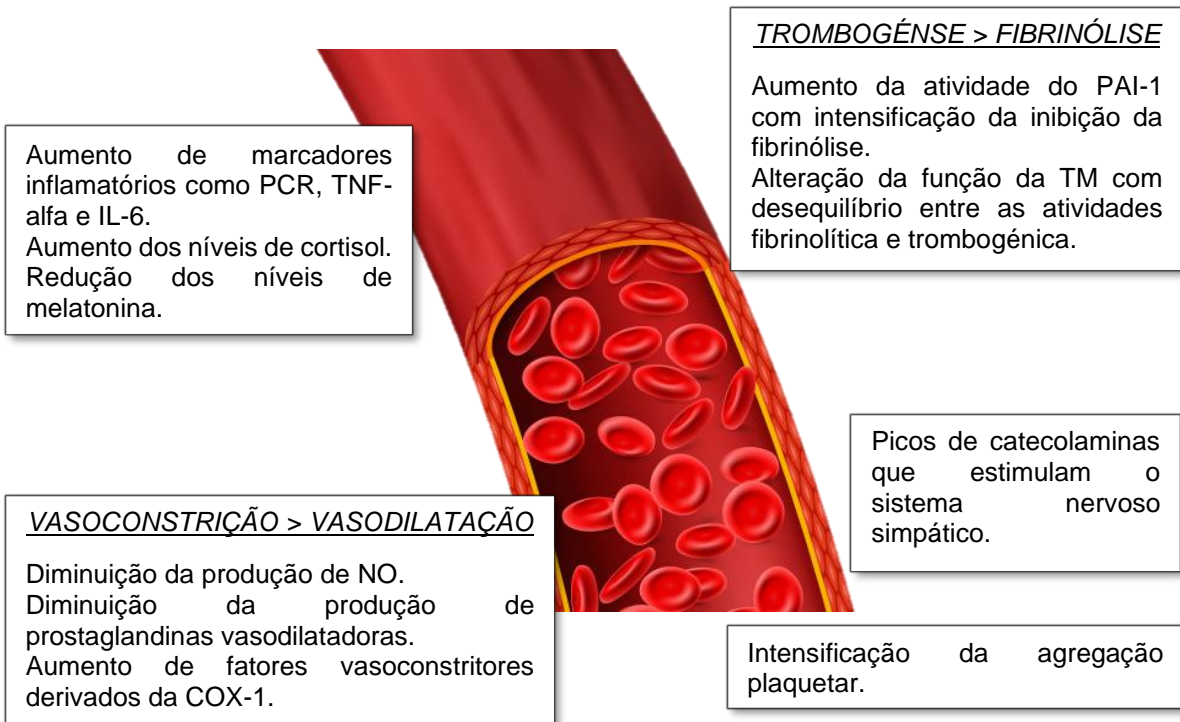


Figura 4. Alguns efeitos do sistema circadiano no sistema cardiovascular que podem explicar a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Metabolismo lipídico

Os níveis plasmáticos de lípidos são influenciados por fatores genéticos e ambientais e são um fator de risco *major* para a doença cardiovascular.⁷¹ Níveis elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e níveis baixos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) estão associados a um aumento do risco de aterosclerose e doença coronária.⁷¹

Neste sentido, vários estudos em ratinhos verificaram uma relação entre a disrupção do ritmo circadiano e alterações ao nível do metabolismo lipídico,^{24,71-76} enquanto que outros estudos permitiram estabelecer uma correlação entre o trabalho por turnos e a dislipidemia.⁷⁷

Para além disto, alguns genes circadianos foram implicados na regulação da homeostasia hepática.^{3,24} Turek *et al.* mostraram que ratinhos com mutação do gene CLOCK, além de desenvolverem obesidade e hiperfagia, desenvolviam hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia e hipoinsulinemia.²⁴ Também ratinhos com ablação total do gene PER2 apresentavam alterações do metabolismo lipídico, com diminuição dos níveis plasmáticos de ácidos gordos não esterificados e de triacilglicerol total e com redução do conteúdo de triacilglicerol no TAb.¹¹

Outro estudo realizado em ratinhos com mutação do gene CLOCK concluiu que estes absorviam mais hidratos de carbono e lípidos e menos péptidos que os *wild-types*, contribuindo para um estado de hiperglicemia, hiperlipidemia, obesidade e síndrome metabólica.⁴³

Shostak *et al.* mostraram que as concentrações sanguíneas de ácidos gordos livres e de glicerol apresentam variações ao longo do dia.⁷⁸ Neste estudo, identificaram, também, dois genes – *Atgl* e *Hsl* – que codificam duas enzimas responsáveis por mais de 95% da hidrólise dos triglicerídeos: a lipase de triglicerídeos dos adipócitos (*Atgl*) e a lipase hormonossensitiva (*Hsl*), respetivamente. Estes genes estão sob a regulação do heterodímero CLOCK/BMAL1. Portanto, ratinhos com mutação do gene CLOCK ou com ablação do gene BMAL1 sofrem uma diminuição da expressão destas enzimas no TA e, conseqüentemente, uma diminuição do ritmo circadiano da lipólise, com maior acumulação de triglicerídeos no TAb.⁷⁸ Assim, a lipólise deficiente nestes ratinhos resulta numa compensação metabólica alterada aquando da privação de alimento e durante a fase inativa, uma vez que eles são incapazes de mobilizar as suas reservas lipídicas do TAb.⁷⁸

Por outro lado, o gene REV-ERB alfa recruta a histona desacetilase 3 (HDAC3), através do recetor nuclear correpressor (NCoR), para o genoma hepático dos ratinhos, durante o seu período inativo, essencialmente para regular genes que codificam proteínas que intervêm no metabolismo lipídico.⁷⁶ A HDAC3 tem uma ação repressora da transcrição e, quando se liga ao genoma hepático, permite reduzir a síntese e a acumulação de lípidos no fígado. Assim, Feng *et al.* mostraram que a ablação hepática da HDAC3 conduzia a um aumento do conteúdo hepático de triglicerídeos e a um aumento modesto da atividade das transaminases séricas. Também a ablação hepática do gene REV-ERB alfa levou a um aumento do conteúdo hepático de triglicerídeos, mas a atividade das transaminases séricas era normal. Este fenótipo de esteatose hepática moderada em ratinhos depletados de REV-ERB alfa ao nível do fígado reflete, não só, a interação da HDAC3 com outros recetores nucleares, como o REV-ERB beta por exemplo, permitindo-lhe manter uma atividade residual, mas também o papel compensatório do REV-ERB alfa noutros tecidos.⁷⁶

Duez *et al.* demonstraram, ainda, que o gene REV-ERB alfa regula a homeostasia circadiana da síntese dos ácidos biliares, através da regulação da expressão do SHP hepático e do E4BP4.⁷⁴ O SHP é um regulador transcricional de genes envolvidos em diversas vias metabólicas e funções fisiológicas,⁷² enquanto que o E4BP4 é um fator de transcrição que diminui a atividade do gene *CYP7A1*,⁷⁴ sendo que este último codifica a enzima colesterol-7-alfa-hidroxilase, responsável pela síntese de ácidos biliares.⁷³ Este estudo verificou que o gene REV-ERB alfa inibe a transcrição hepática do gene *SHP* e diminui a expressão hepática do *E4BP4*, permitindo, desta forma, a transcrição do gene *CYP7A1*.⁷⁴

No entanto, estudos posteriores realizados por Le Martelot *et al.* contrariam os resultados de Duez *et al.* que, pelo contrário, observaram que o gene REV-ERB alfa regula a abundância do gene-2 induzido pela insulina (INSIG2) que, por sua vez, controla a translocação de proteínas de ligação ao elemento regulador do esterol (SREBP) para o núcleo.⁷³ Aí, o SREBP regula a transcrição de genes que codificam enzimas envolvidas na síntese de ácidos gordos e de colesterol, como por exemplo o gene *Hmgcr* que codifica a enzima HMG-CoA reductase. A produção circadiana de esteróis, particularmente de oxisteróis, permite a ativação cíclica do LXR, induzindo a transcrição do gene *CYP7A1*. Então, em ratinhos com ablação do gene REV-ERB alfa, uma desregulação do gene *Hmgcr* conduz a uma diminuição da produção de oxisteróis e compromete a transcrição do gene *CYP7A1*, com repercussões a nível da homeostasia dos ácidos biliares e dos lípidos.⁷³

Pan *et al.* observaram que o gene CLOCK tem um papel importante na regulação dos níveis plasmáticos de triglicerídeos.⁷² Os triglicerídeos são transportados pela lipoproteína apoB cuja

biossíntese depende da proteína microssomal de transferência de triglicerídeos (MTP), regulada pelo gene *MTTP*. Este estudo demonstrou que o gene *CLOCK* aumenta a expressão do *SHP* ao interagir com os elementos da *E. box* do seu promotor, sendo esta interação mais intensa durante o dia. O *SHP*, através da sua ligação ao fator nuclear hepático-4-alfa (HNF4-alfa) e ao recetor hepático homólogo-1 (LRH-1), diminui a expressão do gene *MTTP* que, por sua vez, causa uma redução dos níveis da proteína MTP, resultando em níveis baixos de lipoproteína apoB e numa diminuição dos níveis circulantes de triglicerídeos.⁷² Pelo contrário, em ratinhos com gene *CLOCK* mutante, a ligação entre este e o *SHP* é menor. Assim, a expressão do *SHP* e a sua interação com os fatores de transcrição estarão mais reduzidas, aumentando, conseqüentemente, a expressão do gene *MTTP*. Isto resulta, então, numa maior produção de lipoproteína apoB e em hipertrigliceridemia.⁷² Tanto o gene *BMAL1* como o gene *NPAS2* têm efeitos semelhantes ao gene *CLOCK*, concluindo-se que a ansa positiva do sistema circadiano permite, portanto, reduzir a expressão do gene *MTTP*. Finalmente, também o gene *REV-ERB* alfa participa neste processo, regulando negativamente o *SHP* e aumentando, conseqüentemente, a expressão do *MTTP*.⁷²

Mais ainda, ao usar ratinhos com deleção hepática do gene *BMAL1*, demonstrou-se que o sistema circadiano hepático era essencial para o controlo da homeostasia do colesterol plasmático.⁷¹ Estes ratinhos mutados apresentaram níveis plasmáticos elevados de LDL e VLDL e níveis plasmáticos normais de HDL. Verificou-se, igualmente, que estes ratinhos tinham uma redução significativa dos níveis do recetor para a LDL (LDL-R) e níveis plasmáticos elevados de proproteína convertase subtilisina/cexina tipo 9 (PCSK9). O LDL-R permite a captação e a *clearance* do LDL da circulação e a sua presença na membrana plasmática é regulada pela PCSK9, que promove a endocitose e a degradação subsequente do LDL-R. Assim, a desregulação do eixo LDL-R/PCSK9 nos ratinhos com depleção do *BMAL1* é responsável pela hiperlipidemia encontrada nestes modelos.⁷¹ Ainda neste estudo identificou-se o gene *Trib1*, responsável por reduzir as concentrações plasmáticas de PCSK9, permitindo o aumento do LDL-R no fígado, culminando numa diminuição dos níveis plasmáticos de LDL. Nos ratinhos mutados, a expressão do gene *Trib1* estava severamente deprimida, podendo isto explicar, também, o seu fenótipo de hiperlipidemia e hipercolesterolemia.⁷¹

Finalmente, Shimba *et al.* concluíram que a perda de funções do gene *BMAL1* leva à deposição ectópica de gordura e a dislipidemia.⁷⁵ Neste estudo, ratinhos com ablação do gene *BMAL1* apresentaram baixa atividade adipogénica ao nível do TA, contribuindo para um aumento dos níveis de ácidos gordos circulantes e, conseqüentemente, para a deposição ectópica de gordura. Para além disso, esta mutação induziu a expressão robusta do gene *Lpl*

a nível hepático, sugerindo que a atividade da lipoproteína lipase está substancialmente aumentada nestes ratinhos, resultando numa grande acumulação de triglicéridos no fígado. Por último, a razão entre o colesterol LDL e o colesterol HDL, marcador potente do risco de aterosclerose, estava significativamente elevada comparativamente com os *wild-types*.⁷⁵

Gene Circadiano Mutado	Efeito	Mecanismo provável
CLOCK	Desregulação da absorção de nutrientes a nível intestinal.	Ação a nível dos transportadores intestinais.
	Acumulação de triglicerídeos no TAb.	Diminuição da expressão das enzimas Atgl e Hsl no TA com diminuição do ritmo da lipólise.
	Hipertrigliceridemia.	Maior expressão do gene MTTP com maior produção de lipoproteína apoB.
NPAS2	Hipertrigliceridemia.	Maior expressão do gene MTTP com maior produção de lipoproteína apoB.
BMAL1	Hipertrigliceridemia.	Maior expressão do gene MTTP com maior produção de lipoproteína apoB.
	Acumulação de triglicerídeos no TAb.	Diminuição da expressão das enzimas Atgl e Hsl no TA com diminuição do ritmo da lipólise.
	Aumento de LDL e de VLDL. Razão LDL/HDL aumentada.	Desregulação do eixo LDL-R/PCSK9 que leva a diminuição do LDL-R.
		Repressão da expressão do gene <i>Trib1</i> , com diminuição da expressão do LDL-R.
	Aumento dos ácidos gordos circulantes com deposição ectópica de gordura.	Baixa atividade adipogénica a nível do TA.
	Acumulação hepática de triglicerídeos.	Aumento da expressão do gene <i>Lpl</i> com aumento da atividade da enzima lipoproteína lipase.
REV-ERB alfa	Esteatose hepática.	Menor recrutamento de HDAC3 para o fígado e, conseqüentemente, aumento da síntese e acumulação hepáticas de lípidos.
	Disrupção da homeostasia dos ácidos biliares por comprometimento da expressão do gene <i>CYP7A1</i> .	Alteração da expressão hepática do gene <i>SHP</i> e do fator de transcrição E4BP4. Interação com o gene <i>INSIG2</i> e conseqüente desregulação da expressão do gene <i>Hmgcr</i> .

Tabela 1. Quadro-resumo das mutações ao nível dos genes circadianos e as suas repercussões ao nível do metabolismo lipídico.

Diabetes

A prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) tem vindo a aumentar ao longo dos anos, sendo já considerada uma epidemia.⁸ A DMT2 manifesta-se através do desenvolvimento de hiperglicemia em jejum e pós-prandial, contribuindo para o aparecimento de várias complicações e comorbilidades.⁸

A tolerância à glicose (TG) é a capacidade de se metabolizar a glicose exógena permitindo voltar à normoglicemia basal.⁴⁴ A TG é variável ao longo do dia, sendo, normalmente, superior durante a manhã e diminuindo ao longo do dia.^{2,79} Esta variável depende, igualmente, do ritmo diurno da sensibilidade à insulina e do ritmo de secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas estimulada pela glicose (SIEG).²

Para além dos fatores frequentemente associados ao aumento da prevalência da DMT2, também o trabalho por turnos tem sido implicado nesta doença. Vários estudos permitiram estabelecer uma relação entre a disrupção circadiana condicionada pelo trabalho por turnos e o aumento do risco de DMT2.^{62,79,80}

Spiegel *et al.* foram os primeiros a descrever a influência da privação de sono na síndrome metabólica.⁶² Este estudo permitiu analisar a TG em onze indivíduos após uma restrição do tempo de sono a 4 horas por noite durante 6 noites, comparando-a com os resultados colhidos após uma fase de recuperação do sono. Assim, verificaram que tanto a TG como a resposta da insulina à glicose diminuíram cerca de 30% nos períodos de encurtamento do tempo de sono. Isto mostra que o metabolismo da glicose é influenciado diretamente pela redução do tempo de sono, resultando em efeitos adversos a longo prazo ao nível da TG.⁶²

Outro estudo concluiu que indivíduos sujeitos a uma restrição subcrónica do tempo de sono a 4 horas por noite durante 5 noites apresentavam diminuição da sensibilidade periférica à insulina.⁸¹ A restrição do tempo de sono provocou, então, uma modulação do metabolismo hepático caracterizada por aumento da gliconeogénese e da oxidação hepática de gordura e diminuição da glicogenólise.⁸¹

Morris *et al.* mostraram que a TG apresenta um ritmo circadiano endógeno, sendo maior de manhã comparativamente com o final do dia.⁷⁹ Verificaram, também, que a disrupção circadiana contribui para a sua diminuição. Assim, foram avaliados vários indivíduos sujeitos a um ritmo circadiano normal e outros sujeitos a um protocolo de disrupção circadiana, onde

os períodos ativo e inativo sofriam inversão. Nos indivíduos sujeitos ao protocolo “normal”, a TG diminuiu desde o pequeno-almoço até ao jantar, sugerindo que o sistema circadiano *per se* afeta a TG e a regulação dos níveis de glicose a longo de 24 horas. Nos indivíduos sujeitos ao protocolo de disrupção circadiana, observou-se uma redução global da TG, levando a um aumento do risco para a DMT2, particularmente relevante para os trabalhadores por turnos.⁷⁹

Vários estudos analisaram os efeitos dos genes circadianos ao nível do metabolismo glucídico.⁸²⁻⁸⁴ Rudic *et al.*, por exemplo, demonstraram que ratinhos com mutação do gene CLOCK ou com perda de função do gene BMAL1 apresentavam, não só, diminuição da TG, mas também uma redução da gliconeogénese hepática, comparativamente com os *wild-types*.⁸²

Vários órgãos e mecanismos estão envolvidos no desenvolvimento de DMT2 associado à disrupção circadiana.

Regulação hormonal

Os estudos que avaliam a ação da melatonina no metabolismo da glicose, na secreção de insulina e no desenvolvimento de DMT2 são, ainda, controversos.

Por um lado, McMullan *et al.* estabeleceram uma relação entre a secreção de melatonina e o aumento de incidência de DMT2.⁸⁵ Efetivamente, neste estudo, os indivíduos com menor secreção noturna de melatonina tinham maior incidência de DMT2,⁸⁵ sugerindo que uma disrupção do sono com maior exposição à luz durante o período noturno influencia negativamente o metabolismo da glicose.

Mais ainda, Costes *et al.* demonstraram que o tratamento com melatonina atenuava a expressão de mRNAs de caspases pró-apoptóticas (caspases 3, 4 e 12).⁸⁶ Observou-se, também, uma redução de cerca de 70% na expressão da caspase-12, uma caspase cujo aumento nas células beta-pancreáticas é uma característica da DMT2. Estes resultados são consistentes com os efeitos anti-apoptóticos da melatonina sobre as células beta-pancreáticas. Ainda neste estudo, verificou-se que a ativação das vias de sinalização da melatonina permitia reduzir, substancialmente, a expressão do *Ncf1* que codifica uma subunidade ativadora das enzimas nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidases (NOX). A ativação das NOX dependente do *Ncf1* é um fator determinante na acumulação celular de espécies reativas de oxigénio e, conseqüentemente, na indução de *stress* oxidativo. Assim, a

diminuição da expressão do *Ncf1* resulta na atenuação do *stress* oxidativo induzido pela hiperglicemia, bem como na atenuação da disfunção das células beta-pancreáticas em ratinhos diabéticos.⁸⁶ Finalmente, a melatonina causou uma redução significativa do mRNA da COX-2. A COX-2 aumenta a biossíntese da prostaglandina E2 e esta, por sua vez, inibe as células beta-pancreáticas. Sendo assim, o silenciamento do gene que codifica a COX-2 potencia a função das células-beta e atenua os efeitos deletérios dos fatores pró-oxidativos nestas células.⁸⁶

Por outro lado, um estudo mostrou que a administração de uma dosagem terapêutica de melatonina durante o dia diminuía a TG.⁸⁷

Também Lyssenko *et al.* descobriram uma variante do gene MTNR1B que codifica o recetor 1B para a melatonina e que se encontra expresso nos ilhéus pancreáticos de seres humanos e de roedores.⁸⁸ A expressão do recetor 1B para a melatonina nos ilhéus pancreáticos é maior nos indivíduos não diabéticos portadores desta variante e em doentes com DMT2. Para além disso, a melatonina inibe a atividade da adenilato ciclase e atenua a produção de cAMP. Isto leva a menor ativação da proteína cinase A e da proteína de ligação ao elemento responsivo ao cAMP (CREB), bloqueando a SIEG. Assim, o aumento da expressão do recetor 1B para a melatonina potencia a ação desta hormona, levando a uma diminuição da secreção de insulina.⁸⁸

Efetivamente, doentes com DMT2 apresentam um aumento das concentrações diurnas de melatonina⁸⁸ e uma diminuição das suas concentrações noturnas.⁸⁶ Assim, os resultados destes estudos permitem concluir que as perturbações na variação circadiana da melatonina provocam alterações ao nível da secreção de insulina e da função das células beta-pancreáticas, podendo ter grande impacto no desenvolvimento de DMT2.⁸⁸

Relativamente ao cortisol, este apresenta vários efeitos ao nível do metabolismo dos hidratos de carbono, entre os quais marcada resistência à insulina e hiperinsulinismo compensatório e uma ação inibitória imediata direta sobre a secreção de insulina.⁸⁹

Morris *et al.* não encontraram qualquer relação entre as concentrações de cortisol e a TG, uma vez que o cortisol tinha um pico matinal e um mínimo ao fim do dia, semelhante ao que acontecia com a TG.⁷⁹ No entanto, Plat *et al.*, através de um protocolo no qual administravam hidrocortisona de manhã, verificaram que o efeito hiperglicémico se tornava aparente cerca de 5 horas após o pico de cortisol, consistente com o efeito dos glicocorticóides na gliconeogénese.⁸⁹ Durante esta fase, a secreção de insulina começou a aumentar em

resposta ao aumento dos níveis de glicose. Cerca de 10 horas após o pico de cortisol, as concentrações de glicose já tinham descido para valores semelhantes aos do grupo de controlo, mas as concentrações de insulina e a sua secreção continuavam aumentadas, refletindo um estado de resistência à insulina. Assim, concluíram que a variação circadiana do cortisol tem grande influência na variação diurna normal da TG.⁸⁹

Já foi descrito que a disrupção do sono altera os níveis de cortisol, com depressão dos seus níveis matinais e aumento dos seus níveis vespertinos,^{39,62} o que conduz a uma diminuição da TG.⁶²

Rao *et al.* documentaram, igualmente, um aumento modesto das concentrações de cortisol após uma restrição subcrónica do tempo de sono, exercendo efeitos na resistência hepática à insulina, mas não alterando a sensibilidade periférica à mesma.⁸¹

A somatotropina também tem um papel importante na regulação do metabolismo da glicose. Spiegel *et al.* provaram que o encurtamento do tempo de sono levava a que a secreção noturna de somatotropina adquirisse um padrão bifásico.⁹⁰ Um dos picos ocorria durante a vigília, por volta da hora de deitar do horário padrão (23:00-7:00 horas) e o outro pico ocorria após o início do período de sono. Isto tinha como consequência períodos mais extensos de exposição à somatotropina, com exposição dos tecidos periféricos a níveis mais elevados desta hormona.⁹⁰ A somatotropina induz a rápida diminuição da captação muscular de glicose,⁴⁴ podendo afetar, negativamente, a regulação do metabolismo da glicose.⁹⁰

A hormona GLP-1, uma incretina secretada pelas células intestinais L, estimula a secreção de insulina dependente de glicose pelas células beta-pancreáticas.⁹¹ As suas funções são várias, desde diminuir a resposta insulínica à ingestão de nutrientes, suprimir a secreção de glucagon, estimular esvaziamento gástrico e regular o apetite. Esta hormona apresenta um ritmo circadiano que sofre disrupção após alterações no ciclo de ingestão alimentar e após exposição luminosa constante.⁹¹

Por último, também a leptina pode ser um elo de ligação entre a disrupção circadiana e o desenvolvimento de DMT2. Na verdade, a leptina promove a oxidação de ácidos gordos e reduz a acumulação ectópica de gordura, permitindo aumentar a sensibilidade à insulina.⁹² Isto é conseguido através da ativação do AMPK em alguns músculos esqueléticos e, também, indiretamente através do eixo hipotálamo – SNS. Em resultado da ativação do AMPK, a enzima acetil-coenzima A carboxilase é inibida, levando a uma redução dos níveis intracelulares do metabolito malonil coenzima A o que, por sua vez, alivia a inibição da entrada

de ácidos gordos para a mitocôndria e favorece a oxidação dos mesmos.⁹² No entanto, como descrito anteriormente, em caso de interrupção circadiana os níveis de leptina tendem a diminuir,³⁰⁻³² pelo que a sua ação ao nível dos ácidos gordos será menos proeminente, tendo impacto ao nível da sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, no desenvolvimento de DMT2.

Citocinas inflamatórias

Das citocinas inflamatórias, o TNF-alfa e a IL-6 são as que desempenham um papel mais importante na relação entre a diabetes e a privação de sono.²⁹

O TNF-alfa é uma citocina produzida por macrófagos ativados e tem várias funções como molécula pró-inflamatória.²⁹ A IL-6 é secretada por células T e macrófagos e, tal como o TNF-alfa, tem um papel importante na resposta de fase aguda e na inflamação crónica.²⁹

Apesar de resultados contraditórios, alguns estudos conseguiram provar que o encurtamento do tempo de sono levava a um aumento das duas citocinas pró-inflamatórias.^{59,93} Por exemplo, Morris *et al.*, através de um protocolo de inversão dos ciclos de sono e de ingestão alimentar, obtiveram um aumento dos marcadores inflamatórios, não só do TNF-alfa e da IL-6, mas também da PCR e da resistina.⁵⁹ Vgontzas *et al.* detetaram aumentos nos níveis de TNF-alfa e de IL-6, em homens, com um encurtamento de sono de cerca de 2 horas/noite durante uma semana.⁹³

Estes marcadores de inflamação sistémica induzem alterações ao nível do metabolismo dos adipócitos, resultando num aumento da resistência à insulina e, conseqüentemente, facilitando a progressão para DMT2.⁸

Tónus simpático e parassimpático

Como já descrito anteriormente, Spiegel *et al.* observaram um aumento da atividade simpática em situações de restrição de sono, sendo esta, provavelmente, a causa principal para a redução da responsividade das células beta-pancreáticas e, subseqüentemente, para a redução abrupta da secreção de insulina.⁶²

Mais recentemente, Nedeltcheva *et al.* mediram as concentrações de epinefrina e norepinefrina em indivíduos com restrição de sono em cerca de 2 horas.⁹⁴ Efetivamente,

verificou-se uma diminuição da TG e da sensibilidade à insulina e um aumento dos níveis de catecolaminas de cerca de 20 a 25% durante a noite. Estes resultados sugerem que o encurtamento do tempo de sono pode ser acompanhado de alterações no SNA, expondo os indivíduos a concentrações mais elevadas de catecolaminas, o que afeta a sensibilidade à insulina, bem como a sua secreção.⁹⁴

Finalmente, Rao *et al.* propõem que o aumento modesto dos níveis de catecolaminas detetado no seu estudo possa ser responsável pela maior taxa de lipólise, uma vez que se deteta um aumento dos ácidos gordos insaturados circulantes.⁸¹ Na verdade, os ácidos gordos insaturados circulantes diminuem a captação muscular de glicose e formam depósitos ectópicos de gordura no fígado e nos músculos, induzindo resistência à insulina.⁸¹

Pâncreas

As células dos ilhéus pancreáticos apresentam um ritmo circadiano intrínseco.^{84,95} Neste contexto, Qian *et al.* demonstraram que as oscilações transcricionais do “relógio” pancreático são sincronizadas pelo ciclo sono/vigília e que a exposição constante à luz dessincroniza os ritmos transcricionais ao nível dos ilhéus pancreáticos, através da dessincronização das oscilações circadianas no NSQ.⁹⁵ Também os ritmos de ingestão alimentar, controlados pelo NSQ, permitem sincronizar os relógios periféricos. Consequentemente, a disrupção do ritmo circadiano dos ilhéus pancreáticos culmina em diminuição da função das células beta-pancreáticas.⁹⁵

Ao nível molecular, Perelis *et al.* verificaram que o heterodímero CLOCK/BMAL1 controla a secreção de insulina e a regulação transcricional dos ilhéus através da sua ligação ao fator de transcrição pancreático PDX-1.⁹⁶

Para além disto, vários estudos demonstraram alterações do metabolismo da glicose na presença de mutações nos genes circadianos. Marcheiva *et al.*, por exemplo, observaram que os ratinhos com mutação do gene CLOCK apresentavam hiperglicemia ao longo de todo o ciclo circadiano, aumento significativo dos níveis de glicose em jejum, diminuição da TG e redução da SIEG.⁸⁴ Mais ainda, a expressão de genes envolvidos nas vias de sinalização da insulina (*InsR*, *Irs2*, *Pi3Kp85*, *Akt2*), nas vias de sinalização da glicose (*Glut2*, *Gck*) e no crescimento e desenvolvimento dos ilhéus (*CyclinD1*, *Gsk3 beta*, *Hnf4 alfa*, *Hnf1 alfa*, *Pdx1*, *NeuroD1*) estava diminuída. Este estudo demonstrou, também, que os ilhéus pancreáticos destes ratinhos apresentavam uma redução da SIEG em cerca de 50%, uma redução da

secreção de insulina em resposta a ativadores da ciclase e ausência de resposta ao KCl, mantendo-se constante o conteúdo de insulina dos ilhéus, sugerindo um defeito na exocitose da insulina. Finalmente, a mutação do gene CLOCK provocou uma redução da área total dos ilhéus e da sua proliferação, estimulando a sua apoptose.⁸⁴ Em ratinhos com ablação do gene BMAL1 foi observado um fenótipo semelhante,⁸⁴ confirmando que o heterodímero CLOCK/BMAL1 é fundamental na regulação do relógio pancreático.

No entanto, Lee *et al.* obtiveram resultados diferentes de Marcheva *et al.*⁹⁷ De facto, este estudo mostrou que, em ratinhos com ablação pancreática do gene BMAL1, havia uma diminuição da secreção de insulina especificamente em resposta à glicose, uma vez que, quando estimuladas pela L-arginina ou pelo KCl, as células beta-pancreáticas secretavam insulina. Isto permitiu concluir que os processos a jusante dos canais de K⁺/ATP se encontram intactos nestes modelos de disrupção circadiana, permitindo a exocitose de insulina.⁹⁷

Assim, Lee *et al.* propuseram a disfunção mitocondrial como mecanismo principal através do qual a disrupção circadiana afeta a função das células beta-pancreáticas.^{97,98} Efetivamente, as células beta-pancreáticas têm uma capacidade antioxidante inferior à dos restantes tecidos, pelo que usam mecanismos de defesa antioxidante, regulados pelo sistema circadiano, de forma a evitar o aumento dos níveis de espécies reativas de oxigénio (ROS).⁹⁸ Desta forma, Lee *et al.* provaram que o gene BMAL1 regula diretamente a expressão do *Nrf2* que é um regulador da resposta antioxidante e este, por sua vez, regula a expressão de outros genes antioxidantes como o *Sesn2*, o *Prdx3*, o *Gclc* e o *Gclm*.⁹⁸ A deleção pancreática do gene BMAL1 reduz a resposta do *Nrf2* com consequente diminuição da expressão de genes antioxidantes, resultando em *stress* oxidativo e disfunção da célula beta.⁹⁸

Por outro lado, o aumento de ROS induz uma maior expressão de *Ucp2* na célula beta.^{97,98} A *Ucp2* funciona como um mecanismo protetor contra o *stress* oxidativo, uma vez que impede a fosforilação do ADP para gerar ATP.⁹⁷ No entanto, este mecanismo impede a oxidação de glicose pelas células beta-pancreáticas, uma vez que este implica a produção de ATP, culminando na diminuição da SIEG.⁹⁷ Estas alterações foram demonstradas em modelos com disrupção circadiana causada geneticamente e por alterações ambientais.⁹⁸

Fígado

O fígado tem um papel importante na manutenção da homeostasia da glicose.⁹⁹ As funções deste “relógio” periférico são sincronizadas pelo NSQ e pelos ritmos de ingestão alimentar.²

Lamia *et al.* observaram que a expressão hepática do gene BMAL1 é essencial para a regulação circadiana dos genes hepáticos reguladores da glicose e para a regulação da homeostasia sistêmica da glicose.⁹⁹ Assim, ratinhos com ablação hepática do gene BMAL1 sofreram uma diminuição da expressão circadiana do transportador de glicose 2 (GLUT2). Esta anomalia pode causar hipoglicemia em jejum devido a um defeito na exportação hepática de glicose, mantendo a produção de insulina e a sensibilidade à insulina normais.⁹⁹

Também Jacobi *et al.* verificaram que o BMAL1, ao nível do fígado, influencia a dinâmica mitocondrial intracelular, como a fissão e a mitofagia, e regula a capacidade oxidativa do fígado.¹⁰⁰ Consequentemente, a deleção hepática do BMAL1 conduz a um aumento do *stress* oxidativo e a desenvolvimento de resistência hepática à insulina.¹⁰⁰

Pelo contrário, um estudo recente mostrou que a transcrição hepática do gene que codifica a proteína de ligação ao retinol 4 (*RBP4*) apresenta um ritmo circadiano regulado pelo gene BMAL1.¹⁰¹ Verificou-se, também, que em ratinhos com ablação hepática do gene BMAL1 havia uma diminuição da expressão hepática da *RBP4*, permitindo reduzir os níveis de mRNA dos genes gliconeogénicos, culminando num aumento da TG e da sensibilidade à insulina, semelhante ao que acontecia quando havia ablação hepática da *RBP4*.¹⁰¹

Relativamente aos genes CRY1 e CRY2, Lamia *et al.* descreveram uma interação entre os criptocromos e o recetor dos glicocorticóides, permitindo a inibição da gliconeogénese hepática durante o período de ingestão alimentar e a inibição da biossíntese de hormonas esteróides.¹⁰² Na verdade, ratinhos com ablação do CRY1 e do CRY2 eram intolerantes a doses elevadas de glicose e tinham aumento da transcrição hepática do *Pck1*, um gene gliconeogénico, induzida pelos glicocorticóides.¹⁰²

Por outro lado, Zhang *et al.* mostraram que os genes CRY1 e CRY2 eram fundamentais para a modulação dos níveis de glicose em jejum através da regulação negativa do CREB que, por sua vez, permitia a inibição da transcrição hepática de genes gliconeogénicos.⁸³ Assim, houve elevação das concentrações circulantes de glicose e do mRNA dos genes gliconeogénicos em ratinhos com ablação dos genes CRY1 e CRY2, enquanto que uma expressão hepática excessiva de CRY1 reduziu as concentrações de glicose em jejum e melhorou a sensibilidade à insulina em situações de resistência à insulina.⁸³

Mais ainda, Jang *et al.* descobriram que o CRY1 é regulado pelo SREBP1c, um fator de transcrição que regula a lipogénese e o metabolismo dos hidratos de carbono, sendo ativado pela insulina no estado pós-prandial.¹³ Desta forma, concluiu-se que o SREBP1c permite

aumentar a expressão de CRY1 que, por sua vez, conduz à inibição da gliconeogénese hepática através da degradação da proteína FOXO1, um fator de transcrição que regula a expressão de genes gliconeogénicos.¹³

Finalmente, já foi descrito anteriormente que, durante o período inativo, o HDAC3 é recrutado para o genoma hepático dos ratinhos pelo gene REV-ERB alfa através do NCoR.⁷⁶ Isto conduz à repressão dos genes envolvidos na síntese lipídica, permitindo que os precursores metabólicos sejam direcionados para a via da gliconeogénese, de forma a manter a normoglicemia.¹⁰³ A deleção do HDAC3 em ratinhos resultou em esteatose hepática, diferente da provocada por uma dieta rica em gordura, mas permitiu aumentar a sensibilidade à insulina. A esteatose hepática deveu-se a uma maior expressão dos genes relacionados com a sequestração lipídica, com a síntese lipídica e com a síntese de NADPH.¹⁰³ Pelo contrário, o aumento da sensibilidade à insulina deveu-se a uma diminuição da gliconeogénese hepática o que originou níveis mais baixos de glicose durante o jejum e, conseqüentemente, menores concentrações basais de insulina, maior TG e maior tolerância à insulina.¹⁰³

Pelo contrário, no caso de uma dieta rica em gordura, há um aporte excessivo de metabolitos intermediários para o fígado, desencadeando-se uma resposta adaptativa caracterizada por síntese e armazenamento hepático de lípidos.¹⁰³ No entanto, a capacidade de sequestração hepática de lípidos é insuficiente comparativamente com o seu fluxo excessivo. Assim, acumulam-se intermediários lipídicos que promovem a resistência à insulina.¹⁰³

Músculo esquelético

O músculo esquelético apresenta um ritmo circadiano autónomo,¹⁰⁴ sincronizado pelo NSQ, pela ingestão alimentar e pela atividade física.² O músculo esquelético é, então, responsável por disponibilizar glicose após estimulação pela insulina e a resistência muscular à insulina é um fator precoce na patogénese da síndrome metabólica.¹⁰⁵

Quase todos os processos metabólicos que ocorrem no músculo apresentam um ritmo circadiano endógeno, desde a expressão e translocação do transportador de glicose dependente de insulina (GLUT4),¹⁰⁵ à captação de glicose e sua oxidação,¹⁰⁵ bem como à capacidade oxidativa mitocondrial que atinge o seu máximo ao final do dia.¹⁰⁴

Dyar *et al.* mostraram que ratinhos com deleção muscular do gene BMAL1 apresentavam alterações do metabolismo muscular da glicose e desenvolviam resistência muscular à

insulina.¹⁰⁵ Estas alterações foram resultado de uma redução da expressão da TBC1D1, uma proteína envolvida na translocação do GLUT4 do citoplasma para a membrana plasmática, o que conduziu a uma redução dos níveis da proteína GLUT4. Os níveis baixos de GLUT4 no músculo condicionaram uma diminuição da captação de glicose em resposta à insulina, induzindo a resistência muscular à insulina.¹⁰⁵

Para além disto, constatou-se, também, uma expressão alterada de *Pdp1* e *Pdk4* (genes circadianos que codificam as cinases e as fosfatases da piruvato desidrogenase) que conduziu a diminuição da atividade do complexo piruvato desidrogenase (PDH).¹⁰⁵ Durante a fase ativa e de ingestão alimentar, o aumento das concentrações circulantes de glicose e de insulina e o aumento da atividade locomotora induzem a captação de glicose pelo músculo e a sua oxidação. Nesta fase, o PDP1, estimulado pela atividade contrátil dependente do aumento intracelular de cálcio, desfosforila o PDH-E1-alfa, ativando o complexo PDH.¹⁰⁵ Na ausência do gene BMAL1, a expressão de *Pdp1* está severamente diminuída, enquanto que os níveis de *Pdk4* e a fosforilação do PDH continuam elevadas. Assim, a inibição do complexo PDH resulta numa derivação dos intermediários glicolíticos para vias metabólicas alternativas, como a via das pentoses ou do ácido glucorónico, interferindo na passagem de metabolismo lipídico para metabolismo glucídico aquando da transição entre as fases de luz e escuridão.¹⁰⁵

Para além disto, Liu *et al.* verificaram que os genes CLOCK e BMAL1 estão associados à resistência muscular à insulina.¹⁰⁶ Neste estudo, verificou-se que os genes CLOCK e BMAL1 se ligam à *E. box* do promotor da SIRT1, aumentando a transcrição desta última nas células musculares, permitindo regular a sensibilidade muscular à insulina.¹⁰⁶ Assim, ratinhos com ablação dos genes CLOCK ou BMAL1 e ratinhos submetidos, igualmente, à escuridão constante que, por sua vez, diminuiu a expressão de BMAL1, apresentaram resistência muscular à insulina.¹⁰⁶

Finalmente, a capacidade oxidativa mitocondrial do músculo esquelético também pode influenciar o desenvolvimento de DMT2 e de outras doenças metabólicas, uma vez que as perturbações do ritmo circadiano ao nível da função mitocondrial contribuem para a reduzida flexibilidade metabólica presente em indivíduos com alterações metabólicas.¹⁰⁴

Tecido adiposo

O TAb tem um ritmo circadiano autónomo, regulado pelo NSQ e pela ingestão alimentar, tal como acontece com os outros “relógios” periféricos.² O sistema circadiano regula vários

processos inerentes ao TA como por exemplo a adipogénese, a inflamação metabólica e a lipólise.⁸

Este tecido participa na regulação da homeostasia da glicose através do armazenamento de energia sob a forma de triglicéridos, que são depois usados no processo de lipólise, e através das suas funções endócrinas.⁸ Assim, a regulação da lipólise e da lipogénese é essencial, uma vez que os ácidos gordos livres contribuem para a acumulação ectópica de gordura, conduzindo a resistência à insulina e a DMT2.⁸

Neste contexto, Rao *et al.* verificaram que, numa situação de restrição de sono subcrónica, os níveis de ácidos gordos não esterificados estavam aumentados, sugerindo um aumento da lipólise.⁸¹ Consequentemente, os ácidos gordos livres depositam-se em tecidos periféricos, nomeadamente no músculo e no fígado, gerando uma situação de resistência à insulina.⁸

Para além disto, a inflamação ao nível do TA, causada pela disrupção circadiana, é um fator que contribui para a resistência à insulina associada à obesidade.¹⁰⁷ Assim, ratinhos sujeitos a uma dieta rica em gordura apresentaram desregulação circadiana ao nível dos macrófagos, com aumento da sua ativação pró-inflamatória e com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias.¹⁰⁷ Por outro lado, ratinhos cujos macrófagos tinham sido sujeitos a mutações nos genes PER1 e PER2 sofreram uma intensificação da ativação pró-inflamatória induzida pelo aumento da ingestão alimentar, conduzindo a inflamação do TA e culminando em resistência à insulina e em hiperglicemia.¹⁰⁷ Segundo este estudo, os níveis de PPAR gama estavam diminuídos na disrupção circadiana e, tendo em conta que este fator de transcrição promove a ativação macrofágica anti-inflamatória, então será de esperar que ele tenha um papel importante na regulação da ativação macrofágica pelos genes PER1 e PER2, mais especificamente inibindo a sua ativação pró-inflamatória.¹⁰⁷

Finalmente, Gliniak *et al.* identificaram o STRA6, um recetor que reconhece o complexo retinol-RBP4, como regulador de genes importantes para a ação da insulina e para a sensibilidade à mesma.¹⁰⁸ Efetivamente, a expressão do STRA6 no TAb ocorre de forma circadiana e é regulada pelo gene REV-ERB alfa, com um pico durante a fase inativa dos ratinhos, durante a qual se verifica uma resistência relativa à insulina.¹⁰⁸ Com este estudo, concluiu-se que a sinalização do JAK/STAT no TAb, ativada pelo STRA6, permitia regular as respostas sistémicas à insulina e o metabolismo da glicose, uma vez que conduzia à fosforilação e à consequente inibição do recetor da insulina. Assim, ratinhos com ablação do STRA6 tinham maior sensibilidade à insulina durante a fase inativa, comparativamente com os *wild-types*.¹⁰⁸

Microbioma intestinal

As células intestinais ao longo do trato intestinal apresentam um ritmo circadiano endógeno, sincronizado por sinais provenientes da ingestão de alimentos.¹⁰⁹ O “relógio” intestinal permite a regulação da motilidade intestinal e da absorção de nutrientes.²

A expressão de genes que codificam os transportadores de hexoses (o co-transportador de sódio/glicose (SGLT1), o transportador de glicose tipo 5 (GLUT5) e o transportador de glicose tipo 2 (GLUT2)) aumenta gradualmente ao longo da fase inativa e atinge um pico no final desta fase, coincidindo com o início da fase ativa, mesmo antes da captação de glicose atingir, também, o seu máximo.¹⁰⁹

A expressão do gene BMAL1 foi seguida de um aumento da expressão dos genes codificadores de transportadores de hexoses e estes últimos atingiram o seu máximo ao mesmo tempo que a expressão dos genes PER1, PER2 e PER3.¹⁰⁹ Isto sugere que a expressão dos genes codificadores de transportadores de hexoses depende, não só, da ingestão alimentar, mas também da regulação pelos genes circadianos.¹⁰⁹

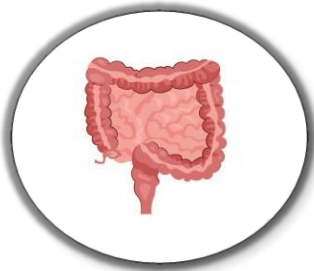
Finalmente, Thaiss *et al.* transplantaram microbiota intestinal sujeita a disrupção circadiana para ratinhos normais, o que resultou em aumento ponderal e intolerância à glicose nos recipientes, comparativamente com os *wild-types* que tinham sido transplantados com microbiota intestinal não alterada.⁴² Este estudo permitiu demonstrar que o “relógio” intestinal tem um papel importante no desenvolvimento de resistência à insulina.⁴²



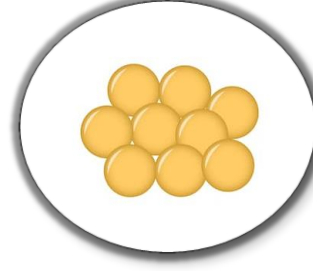
1. Defeito na exocitose de insulina?
2. Diminuição da área total dos ilhéus pancreáticos.
3. Diminuição da proliferação dos ilhéus pancreáticos.
4. Apoptose dos ilhéus pancreáticos.
5. Disfunção mitocondrial das células beta-pancreáticas com aumento do *stress* oxidativo.



1. Aumento do *stress* oxidativo com aumento da resistência hepática à insulina.
2. Intensificação da gliconeogênese hepática.
3. Acumulação ectópica de lípidos com aumento da resistência hepática à insulina.



1. Alteração da expressão dos genes codificadores dos transportadores de hexoses com consequente alteração da absorção da glicose.



1. Lipólise com aumento da deposição de ácidos gordos circulantes em tecidos periféricos, induzindo resistência à insulina.
2. Ativação macrófágica pró-inflamatória no TA que induz resistência à insulina e hiperglicemia.



1. Alteração da expressão do transportador GLUT4, com diminuição da captação de glicose pelo músculo.
2. Alteração da capacidade oxidativa muscular.

1. Alteração do padrão de secreção de hormonas que regulam o metabolismo da glicose, como por exemplo a melatonina, o cortisol, a somatotropina, o GLP-1 e a leptina.
2. Aumento dos níveis de citocinas inflamatórias como o TNF-alfa e a IL-6.
3. Aumento da atividade simpática relativamente à atividade parassimpática, diminuindo a secreção de insulina e induzindo resistência à insulina pelo aumento da lipólise.

Figura 5. Alterações causadas pela disrupção circadiana ao nível da homeostasia da glicose.

Conclusão

O sistema circadiano está relacionado com a regulação do metabolismo. Ele influencia, por um lado, o bom funcionamento das vias metabólicas e, por outro lado, permite que os processos energeticamente incompatíveis ocorram em períodos diferentes.¹⁰

Efetivamente, verificou-se que a exposição à luz durante a noite, os empregos que exigem o trabalho por turnos, a ingestão calórica excessiva e as dietas ricas em gordura têm impacto na expressão dos genes circadianos nos tecidos periféricos, bem como na secreção de determinadas hormonas.

A disrupção do ritmo circadiano resulta em alterações epigenéticas dos genes circadianos que, por sua vez, originam anomalias no metabolismo da glicose e dos lípidos, tendo, também, impacto noutros processos como a adipogénese e o perfil cardiovascular.

Relativamente à obesidade, as alterações circadianas influenciam o apetite, através do sistema hedónico,^{34,35} do sistema endocanabinóide^{36,37} e das hormonas leptina, grelina³⁰⁻³² e adiponectina,^{28,33} induzindo, também, mudanças ao nível do TA, com aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias no TAb³ e diminuição do dispêndio de energia pelo TAc.⁴

Por outro lado, a intensificação da agregação plaquetar^{64,67} e da trombogénese,⁷⁰ o aumento das concentrações de catecolaminas^{51,64} e a disfunção endotelial secundária a um aumento dos fatores vasoconstritores em detrimento dos fatores vasodilatadores^{67,68} podem desenvolver-se em situações de disrupção circadiana e contribuir para a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Para além disto, também a diabetes parece estar relacionada com as alterações ao nível do sistema circadiano, uma vez que os órgãos sensíveis à insulina, como o pâncreas,^{84,95} o fígado,² o músculo esquelético¹⁰⁴ e o TA² apresentam um ritmo circadiano autónomo. Neste sentido, o sistema circadiano parece regular processos inerentes a estes órgãos, que influenciam tanto a tolerância à glicose, como a resistência à insulina e a secreção de insulina pelos ilhéus pancreáticos.

Finalmente, tanto a melatonina como o cortisol e os marcadores inflamatórios têm sido, constantemente, implicados na síndrome metabólica induzida pela disrupção do ritmo circadiano.

Assim, de forma a minimizar os efeitos deletérios de viver “24horas/dia”, devem adotar-se algumas medidas como aumentar a exposição à luz natural durante o dia e diminuir a exposição à luz artificial à noite.¹¹⁰ Uma boa higiene do sono, bem como uma alimentação correta e regida por horários regulares, limitando a ingestão alimentar ao período ativo, também são atitudes benéficas para prevenir a desregulação circadiana.¹¹⁰

Quando o trabalho por turnos é inevitável, deve evitar-se a inversão abrupta dos horários, preferindo uma mudança gradual, com horários personalizados e adaptados ao cronotipo de cada pessoa.¹¹⁰

Ao nível farmacológico, a administração de hormonas pode ser uma estratégia terapêutica.¹¹⁰ Apesar dos estudos realizados com a melatonina ainda serem controversos, esta hormona pode influenciar a sincronização do ritmo circadiano.¹¹⁰

Na verdade, alguns estudos mostraram efeitos benéficos da melatonina tanto na PA em ratinhos¹¹¹ e em doentes hipertensos,⁶³ como na obesidade e no perfil lipídico de ratinhos.¹¹¹ A melatonina permitiu, então, diminuir os níveis de triglicérides e de LDL e aumentar os níveis de HDL,¹¹¹ enquanto que o efeito ao nível da obesidade parece dever-se ao aumento do dispêndio de energia, essencialmente pelo TAc.^{4,111}

Para além da melatonina, a nobiletina, um flavonoide natural, foi identificado como um estimulador do ritmo circadiano, sendo as suas ações executadas através da ativação do recetor nuclear ROR.^{2,8}

Outros moduladores do sistema circadiano foram, também, recentemente descobertos, como por exemplo o KL001, cuja ação consiste em interferir na degradação do CRY mediada pela ubiquitina, e os agonistas dos REV-ERB alfa e beta.⁸

Conclui-se, então, que a disrupção do ritmo circadiano e as suas potenciais consequências ao nível metabólico constituem um problema de saúde pública, pelo que as sociedades civil e científica devem consciencializar-se da sua gravidade e encarar esta temática com maior preocupação.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Leonor Gomes, por todo o apoio, ajuda e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho, apesar de todos os imprevistos e dificuldades que foram surgindo no caminho.

Aos meus pais e à minha avó, por todo o carinho tão característico da nossa pequena família de quatro e pelos valores que sempre me foram ensinando.

Ao Rafael, pela compreensão, pelo amor e por nunca me deixar sozinha mesmo nos momentos de maior ansiedade.

À Cristina, ainda que longe está sempre perto, e à Elisabeth por fazer tudo para me roubar um sorriso.

E às amigadas que Coimbra me trouxe que, sem dúvida, serão para a vida.

Referências bibliográficas

1. Panda S. The arrival of circadian medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;
2. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:75–89.
3. Shimizu I, Yoshida Y, Minamino T. A role for circadian clock in metabolic disease. *Hypertens Res*. 2016;1–9.
4. Zubidat AE, Haim A. Artificial light-at-night - a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2017;28(4):295–313.
5. Ekmekcioglu C, Touitou Y. Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. *Obes Rev*. 2010;12:14–25.
6. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab*. 2007;6:414–21.
7. Angelousi A, Kassi E, Ansari-Nasiri N, Randeva H, Kaltsas G, Chrousos G. Clock genes and cancer development in particular in endocrine tissues. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(6):R305–17.
8. Javeed N, Matveyenko A V. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. *Physiology*. 2018;33:138–50.
9. Zimberg IZ, Fernandes Junior SA, Crispim CA, Tufik S, De Mello MT. Metabolic impact of shift work. *Work*. 2012;41:4376–83.
10. Sahar S, Sassone-Corsi P. Regulation of metabolism: the circadian clock dictates the time. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(1):1–8.
11. Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH et al. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ . *Cell Metab*. 2010;12(5):509–20.
12. Costa MJ, So AYL, Kaasik K, Krueger KC, Pillsbury ML, Fu YH et al. Circadian rhythm gene period 3 is an inhibitor of the adipocyte cell fate. *J Biol Chem*. 2011;286(11):9063–70.

13. Jang H, Lee GY, Selby CP, Lee G, Jeon YG, Lee JH et al. SREBP1c-CRY1 signalling represses hepatic glucose production by promoting FOXO1 degradation during refeeding. *Nat Commun.* 2016;7:1–14.
14. Hirano A, Braas D, Fu Y-H, Ptáček LJ. FAD regulates CRYPTOCHROME protein stability and circadian clock in mice. *Cell Rep.* 2017;19(2):255–66.
15. Minami Y, Kasukawa T, Kakazu Y, Iigo M, Sugimoto M, Ikeda S et al. Measurement of internal body time by blood metabolomics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(24):9890–5.
16. Estrella MA, Du J, Chen L, Rath S, Prangley E, Chitrakar A et al. The metabolites NADP⁺ and NADPH are the targets of the circadian protein Nocturnin (Curled). *Nat Commun.* 2019;10(2367):1–10.
17. McHill AW, Wright KP. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obes Rev.* 2017;18:15–24.
18. Nedeltcheva A V, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med.* 2010;153(7):435–41.
19. Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake, and meal timing in healthy adults. *Sleep.* 2013;36(7):981–90.
20. Dashti HS, AJLScheer F, Jacques PF, Lamon-Fava S, Ordovás JM. Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Adv Nutr.* 2015;6:648–59.
21. Yasumoto Y, Hashimoto C, Nakao R, Yamazaki H, Hiroyama H, Nemoto T et al. Short-term feeding at the wrong time is sufficient to desynchronize peripheral clocks and induce obesity with hyperphagia, physical inactivity and metabolic disorders in mice. *Metabolism.* 2016;
22. Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs RM, Escobar C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology.* 2010;151:1019–29.
23. Pietroiusti A, Neri A, Somma G, Coppeta L, Iavicoli I, Bergamaschi A et al. Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occup Env Med.*

- 2010;67:54–7.
24. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian CLOCK mutant mice. *Science* (80-). 2005;308(5724):1043–5.
 25. Yang S, Liu A, Weidenhammer A, Cooksey RC, McClain D, Kim MK et al. The role of mPer2 clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology*. 2009;150(5):2153–60.
 26. Ando H, Ushijima K, Kumazaki M, Eto T, Takamura T, Irie S et al. Associations of metabolic parameters and ethanol consumption with messenger RNA expression of clock genes in healthy men. *Chronobiol Int*. 2010;27(1):194–203.
 27. Griebel G, Ravinet-Trillou C, Beeské S, Avenet P, Pichat P. Mice deficient in cryptochrome 1 (Cry1^{-/-}) exhibit resistance to obesity induced by a high-fat diet. *Front Endocrinol*. 2014;5:1–6.
 28. Szewczyk-Golec K, Woźniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: Implications for obesity. *J Pineal Res*. 2015;59:277–91.
 29. Grandner MA, Seixas A, Shetty S, Shenoy S. Sleep duration and diabetes risk: population trends and potential mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2016;16(11):1–27.
 30. Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HPA, Szuba MP, Samaras J, Price NJ et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocr*. 2003;15:851–4.
 31. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1(3):210–7.
 32. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004;141:846–50.
 33. Corbalán-Tutau D, Madrid JA, Nicolás F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers “melatonin and cortisol” and associations with metabolic syndrome components. *Physiol Behav*. 2012;1–5.

34. St-Onge MP, McReynolds A, Trivedi ZB, Roberts AL, Sy M, Hirsch J. Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:818–24.
35. Benedict C, Brooks SJ, O'Daly OG, Almèn MS, Morell A, Åberg K et al. Acute sleep deprivation enhances the brain's response to hedonic food stimuli: an fMRI study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E443–7.
36. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, De Wit H et al. Circadian rhythm of circulating levels of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:220–6.
37. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, de Wit H et al. Sleep restriction enhances the daily rhythm of circulating levels of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Sleep.* 2016;39(3):653–64.
38. Manenschijn L, Van Kruysbergen RGPM, De Jong FH, Koper JW, Van Rossum EFC. Shift work at young age is associated with elevated long-term cortisol levels and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):E1862–5.
39. Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav.* 2010;99:651–6.
40. Paschos GK, Ibrahim S, Song W, Kunieda T, Grant G, Reyes TM et al. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component *Arntl*. *Nat Med.* 2012;18(12):1768–77.
41. Kettner NM, Mayo SA, Hua J, Lee C, Moore DD, Fu L. Circadian dysfunction induces leptin resistance in mice. *Cell Metab.* 2015;22(3):448–59.
42. Thaïss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell.* 2014;159(514–529).
43. Pan X, Hussain MM. Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. *J Lipid Res.* 2009;50:1800–13.
44. Knutson KL, Cauter E Van. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:287–304.
45. McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehlman TM, Stothard ER et al.

- Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(48):17302–7.
46. Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;1–13.
 47. Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, Massa J, Speizer FE, Kawachi I et al. Association between rotating night shift work and risk of coronary heart disease among women. *JAMA*. 2016;315(16):1726–34.
 48. Brown DL, Feskanich D, Sánchez BN, Rexrode KM, Schernhammer ES, Lisabeth LD. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1370–7.
 49. Muller J, Stone P, Turi Z, Rutherford J, Czeisler C, Parker C et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1315–22.
 50. Gupta A, Shetty H. Circadian variation in stroke - a prospective hospital-based study. *Int J Clin Pr*. 2005;59(11):1272–5.
 51. Scheer FAJL, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF et al. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(47):20541–6.
 52. Scheer FAJL, Ter Horst GJ, Van Der Vliet J, Buijs RM. Physiological and anatomic evidence for regulation of the heart by suprachiasmatic nucleus in rats. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2001;280:H1391–9.
 53. Lefta M, Campbell KS, Feng HZ, Jin JP, Esser KA. Development of dilated cardiomyopathy in *Bmal1*-deficient mice. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2012;303:H475–85.
 54. Alibhai FJ, LaMarre J, Reitz CJ, Tsimakouridze E V., Kroetsch JT, Bolz SS et al. Disrupting the key circadian regulator *CLOCK* leads to age-dependent cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;105:24–37.
 55. Bray MS, Shaw CA, Moore MWS, Garcia RAP, Zanquetta MM, Durgan DJ et al. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am J Physiol Hear Circ*

- Physiol. 2008;294:H1036–47.
56. Virag JAI, Dries JL, Easton PR, Friesland AM, DeAntonio JH, Chintalgattu V et al. Attenuation of myocardial injury in mice with functional deletion of the circadian rhythm gene *mPer2*. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2010;298:H1088–95.
 57. Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, Fernández-Friera L, López-Melgar B, Blanco-Rojo R et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):134–44.
 58. Shea SA, Hilton MF, Hu K, Scheer FAJL. Existence of an endogenous circadian blood pressure rhythm in humans that peaks in the evening. *Circ Res*. 2011;108(8):980–4.
 59. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FAJL. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;E1402–11.
 60. Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal *Hsd3b6*. *Nat Med*. 2010;16(1):67–75.
 61. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, FitzGerald GA. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3450–5.
 62. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435–9.
 63. Scheer FAJL, Van Montfrans GA, Van Someren EJW, Mairuhu G, Buijs RM. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2004;43:192–7.
 64. Scheer FAJL, Michelson AD, Frelinger AL, Evoniuk H, Kelly EE, McCarthy M et al. The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors. *PLoS One*. 2011;6(9):1–8.
 65. GH T, D B, AI S, CA C, JD R, AI. WS et. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 1987;316:1514–8.
 66. Brezinski DA, Tofler GH, Muller JE, Pohjola-Sintonen S, Willich SN, Schafer AI et al.

- Morning increase in platelet aggregability: association with assumption of the upright posture. *Circulation*. 1988;78:35–40.
67. Hemmeryckx B, Van Hove CE, Franssen P, Emmerechts J, Kauskot A, Bult H et al. Progression of the prothrombotic state in aging Bmal1-deficient mice. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2552–9.
 68. Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, Marecic A, Jud C, Zaugg CE et al. Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function. *Circulation*. 2007;115:2188–95.
 69. Prasai MJ, Mughal RS, Wheatcroft SB, Kearney MT, Grant PJ, Scott EM. Diurnal variation in vascular and metabolic function in diet-induced obesity: Divergence of insulin resistance and loss of clock rhythm. *Diabetes*. 2013;62:1981–9.
 70. Takeda N, Maemura K, Horie S, Oishi K, Imai Y, Harada T et al. Thrombomodulin is a clock-controlled gene in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2007;282(45):32561–7.
 71. Ma D, Liu T, Chang L, Rui C, Xiao Y, Li S et al. The liver clock controls cholesterol homeostasis through Trib1 protein-mediated regulation of PCSK9/Low Density Lipoprotein Receptor (LDLR) axis. *J Biol Chem*. 2015;290(52):31003–12.
 72. Pan X, Zhang Y, Wang L, Mahmood Hussain M. Diurnal regulation of MTP and plasma triglyceride by CLOCK is mediated by SHP. *Cell Metab*. 2010;12:174–86.
 73. Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G et al. REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biol*. 2009;7(9):1–12.
 74. Duez H, van der Veen JN, Duhem C, Pourcet B, Touvier T, Fontaine C et al. Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erba. *Gastroenterology*. 2008;135:689–98.
 75. Shimba S, Ogawa T, Hitosugi S, Ichihashi Y, Nakadaira Y, Kobayashi M et al. Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation. *PLoS One*. 2011;6(9):1–10.
 76. Feng D, Liu T, Sun Z, Bugge A, Mullican SE, Alenghat T et al. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science* (80-

-). 2011;331:1315–9.
77. Dochi M, Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Oishi M, Tanaka K et al. Shift work is a risk factor for increased total cholesterol level: a 14-year prospective cohort study in 6886 male workers. *Occup Env Med*. 2009;66:592–7.
 78. Shostak A, Meyer-Kovac J, Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes*. 2013;62:2195–203.
 79. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;E2225-2234.
 80. Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *J Occup Env Med*. 2015;72:72–8.
 81. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, Mulligan K, Schambelan M, Schwarz JM. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1664–71.
 82. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol*. 2004;2(11):1893–9.
 83. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med*. 2010;16(10):1152–6.
 84. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinemia and diabetes. *Nature*. 2010;466:627–31.
 85. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA*. 2013;309(13):1388–96.
 86. Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko A V. Activation of melatonin signaling promotes β -cell survival and function. *J Mol Endocrinol*. 2015;29:682–92.
 87. Rubio-Sastre P, Scheer FAJL, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Garaulet M. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep*. 2014;37(10):1715–9.

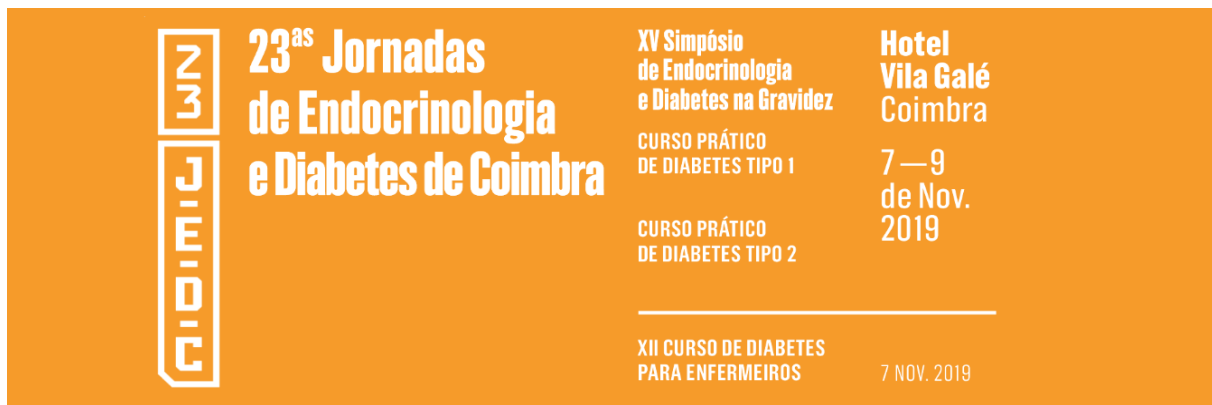
88. Lyssenko V, Nagorny CLF, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spégel P et al. A common variant in the melatonin receptor gene (MTNR1B) is associated with increased risk of future type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009;41(1):82–8.
89. Plat L, Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS, Mockel J, Féry F et al. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol.* 1996;270(33):E36–42.
90. Spiegel K, Leproult R, Colecchia EF, L'Hermite-Balériaux M, Nie Z, Copinschi G et al. Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt. *Am J Physiol.* 2000;279:R874–83.
91. Gil-Lozano M, Mingomataj EL, Wu WK, Ridout SA, Brubaker PL. Circadian secretion of the intestinal hormone GLP-1 by the rodent L cell. *Diabetes.* 2014;63:3674–85.
92. Ruderman NB, Saha AK. Metabolic syndrome: adenosine monophosphate-activated protein kinase and malonyl coenzyme A. *Obesity.* 2006;14:25S-33S.
93. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2119–26.
94. Nedeltcheva A V., Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3242–50.
95. Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko A V. Consequences of exposure to light at night on the pancreatic islet circadian clock and function in rats. *Diabetes.* 2013;62:3469–78.
96. Perelis M, Marcheva B, Ramsey KM, Schipma MJ, Hutchison AL, Taguchi A et al. Pancreatic β -cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science (80-).* 2015;350:1–22.
97. Lee J, Kim MS, Li R, Liu VY, Fu L, Moore DD et al. Loss of Bmal1 leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in β -cells. *Islets.* 2011;3:381–8.
98. Lee J, Moulik M, Fang Z, Saha P, Zou F, Xu Y et al. Bmal1 and Beta-cell clock are

- required for adaptation to circadian disruption, and their loss of function leads to oxidative stress-induced Beta-cell failure in mice. *Mol Cell Biol.* 2013;33(11):2327–38.
99. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(39):15172–7.
 100. Jacobi D, Liu S, Burkewitz K, Kory N, Knudsen NH, Alexander RK et al. Hepatic *Bmal1* regulates rhythmic mitochondrial dynamics and promotes metabolic fitness. *Cell Metab.* 2015;22(4):709–20.
 101. Ma X, Zhou Z, Chen Y, Wu Y, Liu Y. RBP4 functions as a hepatokine in the regulation of glucose metabolism by the circadian clock in mice. *Diabetologia.* 2016;59:354–62.
 102. Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, Barish GD, Uhlentaut NH, Johan W. Jonker et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature.* 2012;480(7378):552–6.
 103. Sun Z, Miller RA, Patel RT, Chen J, Dhir R, Wang H et al. Hepatic *Hdac3* promotes gluconeogenesis by repressing lipid synthesis and sequestration. *Nat Med.* 2012;18(6):934–42.
 104. van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, Scheer FAJL, Jörgensen JA, Hoeks J et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol Metab.* 2016;5:635–45.
 105. Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, Biensø RS, Tagliazucchi GM, Patel VR et al. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. *Mol Metab.* 2014;3:29–41.
 106. Liu J, Zhou B, Yan M, Huang R, Wang Y, He Z et al. Clock and *BMAL1* regulate muscle insulin sensitivity via *SIRT1* in male mice. *Endocrinology.* 2016;157:2259–69.
 107. Xu H, Li H, Woo SL, Kim SM, Shende VR, Neuendorff N et al. Myeloid cell-specific disruption of *Period1* and *Period2* exacerbates diet-induced inflammation and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2014;289(23):16374–88.
 108. Gliniak CM, Mark Brown J, Noy N. The retinol-binding protein receptor *STRA6* regulates diurnal insulin responses. *J Biol Chem.* 2017;292(36):15080–93.
 109. Iwashina I, Mochizuki K, Inamochi Y, Goda T. Clock genes regulate the feeding schedule-dependent diurnal rhythm changes in hexose transporter gene expressions

through the binding of BMAL1 to the promoter/enhancer and transcribed regions. *J Nutr Biochem.* 2011;22:334–43.

110. Qian J, Scheer FA. Circadian system and glucose metabolism: implications for physiology and disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(5):282–93.
111. Agil A, Navarro-Alarcón M, Ruiz R, Abuhamadah S, El-Mir MY, Vázquez GF. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats. *J Pineal Res.* 2011;50:207–12.

Anexos



Partes deste trabalho foram apresentadas sob a forma de cartaz nas 23ªs Jornadas de Endocrinologia e Diabetes de Coimbra, realizadas de 7 a 9 de novembro de 2019 no Hotel Vila Galé de Coimbra.

Referência:

Carolina Viegas, Leonor Gomes (2019). O sistema circadiano e a síndrome metabólica. Cartaz apresentado nas 23ªs Jornadas de Endocrinologia e Diabetes de Coimbra 2019. 7 a 9 de novembro de 2019.

Resumo do cartaz apresentado nas 23^{as} Jornadas de Endocrinologia e Diabetes de Coimbra

Introdução: O sistema circadiano é constituído por um ritmo biológico, gerado a nível central pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo e, a nível periférico, por tecidos como fígado, músculo, tecido adiposo e pâncreas. O objetivo deste trabalho foi perceber qual a influência da disrupção dos ritmos circadianos na síndrome metabólica.

Material e métodos: Revisão narrativa baseada numa pesquisa na base de dados da Pubmed usando as palavras-chave “circadiano”, “obesidade”, “diabetes” e “síndrome metabólica”.

Resultados: A nível do metabolismo lipídico, verificou-se que, no fígado, os genes CLOCK e BMAL1 diminuem os níveis de triglicéridos. Por outro lado, a deleção dos genes REV-ERB alfa e beta culminam em esteatose hepática e a deleção do gene BMAL1 aumenta os níveis de LDL e de VLDL.

Relativamente à diabetes tipo 2, observou-se que a ausência do gene BMAL1 no pâncreas leva à diminuição da secreção de insulina e, no músculo, à deficiente captação de glicose, por expressão diminuída do transportador GLUT4.

Por outro lado, a deleção dos genes CRY1 e CRY2, no fígado, induz maior produção hepática de glicose estimulada pelo glucagon.

Constatou-se, também, um aumento dos níveis de cortisol vespertino que, associado aos fatores anteriores, bem como a um aumento das catecolaminas e a um estado pró-inflamatório, culmina em hiperglicemia e resistência à insulina.

Quanto ao excesso de peso, verificou-se, no estômago, maior produção de grelina e, no tecido adiposo, resistência à leptina, diminuindo a saciedade e aumentando o apetite. Concomitantemente, verificou-se desregulação dos horários das refeições e diminuição da atividade física.

Conclusões: As alterações metabólicas observadas na síndrome metabólica são agravadas pela disrupção do relógio biológico. Assim, é essencial manter um padrão normal de sono, uma regular e boa higiene nutricional e um programa adequado de exercício físico, minimizando a doença e promovendo a saúde.

Cartaz apresentado nas 23^{as} Jornadas de Endocrinologia e Diabetes de Coimbra



SISTEMA CIRCADIANO E SÍNDROME METABÓLICA

Carolina Viegas¹, Leonor Gomes^{1,2}

¹Clínica Universitária de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introdução: O sistema circadiano é constituído por um ritmo biológico, gerado a nível central pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo e, a nível periférico, por tecidos como fígado, músculo, tecido adiposo e pâncreas.

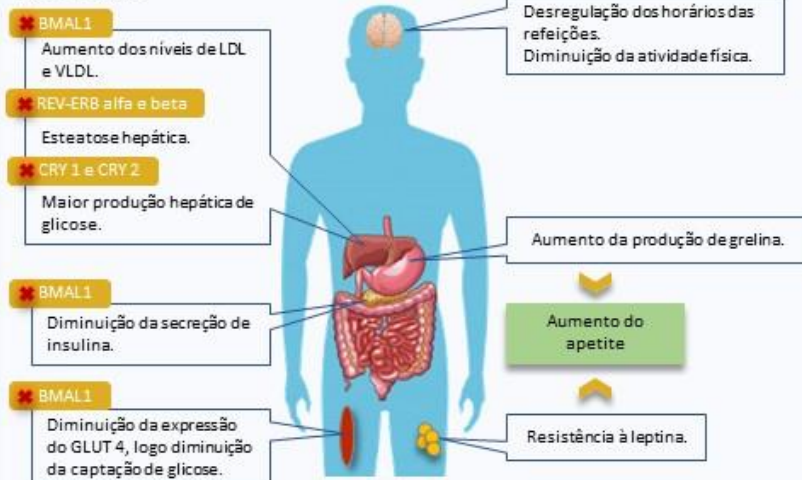
Material e métodos: Pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Cochrane e Clinical Key.

Objetivo: Perceber qual a influência da disrupção dos ritmos circadianos na síndrome metabólica.

Key-words:

“circadiano”
“obesidade”
“diabetes”
“síndrome metabólica”

Resultados:



Conclusões: As alterações metabólicas observadas na síndrome metabólica são agravadas pela disrupção dos relógios biológicos. É essencial manter um padrão normal de sono, uma regular e boa higiene nutricional e um programa adequado de exercício físico de forma a manter o sistema circadiano funcional e consequentemente a homeostasia.

Referências:

1. Maury E, Hong HK, Bass J. Circadian disruption in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2014;40(5):338-346.
2. Shimizu I, Yoshida Y, Minamino T. A role for circadian clock in metabolic disease. *Hypertens Res.* 2016;39(7):483-491.