

# INTER-RELAÇÃO ENTRE SÍNDROME METABÓLICA, ESTRESSE CRÔNICO E RITMOS CIRCADIANOS DE MARCADORES ADIPOGÊNICOS: UMA REVISÃO

## *INTERRELATION BETWEEN METABOLIC SYNDROME, CHRONIC STRESS AND CIRCADIAN RHYTHMS OF ADIPOGENIC MARKERS: A REVIEW*

Carla de Oliveira<sup>1</sup>, Vanessa Leal Scarabelot<sup>2</sup>,  
Stefania Giotti Cioato<sup>1</sup>, Wolnei Caumo<sup>1,3</sup>,  
Iraci Lucena da Silva Torres<sup>1,2,3</sup>

### RESUMO

Alterações de ritmos circadianos são relacionadas ao desenvolvimento de transtornos metabólicos como obesidade e síndrome metabólica. Além disto, a disponibilidade e o consumo de alimentos altamente palatáveis ricos em gordura e a exposição a situações estressantes podem contribuir na incidência e na severidade destas doenças crônicas, provocando modificações no balanço energético, alterações no metabolismo de lipídeos e adipogênese. Nesta revisão, abordaremos os aspectos cronobiológicos que podem ser influenciados pela exposição a estresse crônico e a obesidade, além dos mecanismos que contribuem para o crescimento de doenças metabólicas

**Palavras-chave:** *Ritmos circadianos; síndrome metabólica; estresse crônico*

### ABSTRACT

Alterations in circadian rhythms are associated with the development of metabolic disorders, such as obesity and metabolic syndrome. Moreover, the availability and consumption of highly palatable foods rich in fat and the exposure to stressful situations may contribute to the incidence and severity of these chronic diseases, leading to changes in energy balance, alterations in lipid metabolism and adipogenesis. This review aimed to discuss the chronobiological aspects that can be influenced by the response to chronic stress and obesity, as well as the mechanisms that contribute to the development of metabolic diseases.

**Keywords:** *Circadian rhythms; metabolic syndrome; chronic stress*

Revista HCPA. 2013;33(3/4):257-268

1 Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia, UFRGS. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS), UFRGS. Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Contato:

Iraci Lucena da Silva Torres  
iracitorres@gmail.com  
Porto Alegre, RS, Brasil.

Ritmos biológicos apresentam frequências que podem variar de milissegundos até anos, sendo geneticamente determinados, evolutivamente conservados e endogenamente gerados para a manutenção de um meio interno equilibrado (1). Oscilações

periódicas que variam de 20 a 28 horas são chamadas de ritmos circadianos. Estas oscilações recebem informações do ambiente externo, sobretudo do ciclo claro-escuro, e do ambiente interno associado com as reações fisiológicas que ocorrem no organismo (2). A

influência das oscilações periódicas em processos biológicos tem despertado o interesse de pesquisadores de diversas áreas da ciência, uma vez que os fenômenos periódicos circundam toda a nossa existência (3).

A alimentação, o metabolismo de lipídios e de glicose, a temperatura corporal e as taxas metabólicas estão sujeitos à regulação circadiana a qual visa sincronizar a energia disponível e o gasto necessário para mudanças no meio externo de acordo com a fase claro-escuro. Adicionalmente, muitos hormônios envolvidos no metabolismo, como adiponectina, leptina, cortisol (em humanos), corticosterona (em ratos) e melatonina exibem oscilação circadiana, sugerindo um papel importante para os ritmos circadianos no controle de várias funções no organismo, incluindo adipogênese, metabolismo energético e regulação imune (4). Além disso, especificidades geográficas da luminosidade podem ser relevantes no processo de adaptação, fortalecendo ou enfraquecendo o impacto de componentes da rede circadiana que podem influenciar as diferentes respostas orgânicas, incluindo a resposta ao estresse (5).

A resposta ao estresse está relacionada com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), no entanto, disfunções neste eixo e perturbações do ritmo circadiano estão envolvidas na patogênese de transtornos alimentares como obesidade (4) e síndrome metabólica (SM) (6). O aumento do estresse no cotidiano pode resultar em alterações fisiológicas e neuroendócrinas (7), que aumentam a ingestão de alimentos calóricos e conseqüentemente o aumento da adipogênese. Doenças como SM envolvem presença de obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão entre outras alterações. Obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e está associada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos, como a tolerância à glicose, hiperinsulinemia, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensão (8). Embora as causas da obesidade sejam complexas, a crescente disponibilidade de alimentos altamente palatáveis, caloricamente densos e ricos em gordura, em conjunto com estilo de vida sedentário, exercem um papel determinante para crescente prevalência da SM e suas complicações. Em síntese, o sistema circadiano está fortemente ligado a processos que controlam o metabolismo, e o rompimento no relógio circadiano ou desajustes no metabolismo predis põem a distúrbios metabólicos como a obesidade e a SM.

Neste contexto, é de extrema importância o desenvolvimento de estudos que possibilitem uma melhor compreensão do funcionamento e da dinâmica dos ritmos biológicos na regulação de atividades fisiológicas, como a alimentação e o gasto energético, bem como o efeito da exposição a estresse crônico e da dieta nos padrões temporais. Deste modo, o objetivo desta revisão é proporcionar substrato para novas e relevantes aplicações clínicas na área da cronobiologia, tanto no desenvolvimento quanto na utilização de fármacos para o tratamento de doenças metabólicas.

## REVISÃO DE LITERATURA

Nesta revisão buscou-se apresentar os principais aspectos cronobiológicos, definindo e explicando os conceitos básicos e o funcionamento dos ritmos circadianos, bem como o estresse crônico que está entre os mais importantes reguladores exógenos dos ritmos circadianos. Abordamos também síndrome metabólica e a relação com marcadores adipogênicos como adiponectina, leptina, corticosterona e perfil lipídico.

## CRONOBIOLOGIA

Cronobiologia é uma área do conhecimento que estuda as características temporais da matéria viva, em todos os seus níveis de organização (9). Todos os seres vivos estão expostos a variações cíclicas que ocorrem no meio ambiente, como a alternância dia-noite, as variações de temperatura e as estações do ano. Para a sua adaptação, alguns mecanismos desenvolvidos ao longo da sua evolução permitem antecipar e ajustar os seus processos fisiológicos às alterações rítmicas e cíclicas, preparando adequadamente esses ritmos biológicos (10). Tais ritmos biológicos são mencionados como circadianos (do Latim “circa diem”, que significa “cerca de um dia”). Todavia, nos organismos também estão presentes ritmos com períodos inferiores a 20 horas, conhecidos como ritmos ultradianos e ritmos cujo período é superior a 28 horas e são denominados ritmos infradianos.

Para que haja uma ritmicidade circadiana é necessário que uma estrutura proceda como um marcapasso capaz de gerar oscilações de aproximadamente 24 horas e também relógios periféricos atuando e desempenhando papéis

importantes. No hipotálamo, dois pequenos aglomerados de neurônios constituem os marcapassos geradores da ritmicidade circadiana

em mamíferos, representados pelos relógios biológicos circadianos que são os núcleos supraquiasmáticos (NSQ) (11) (figura 1).

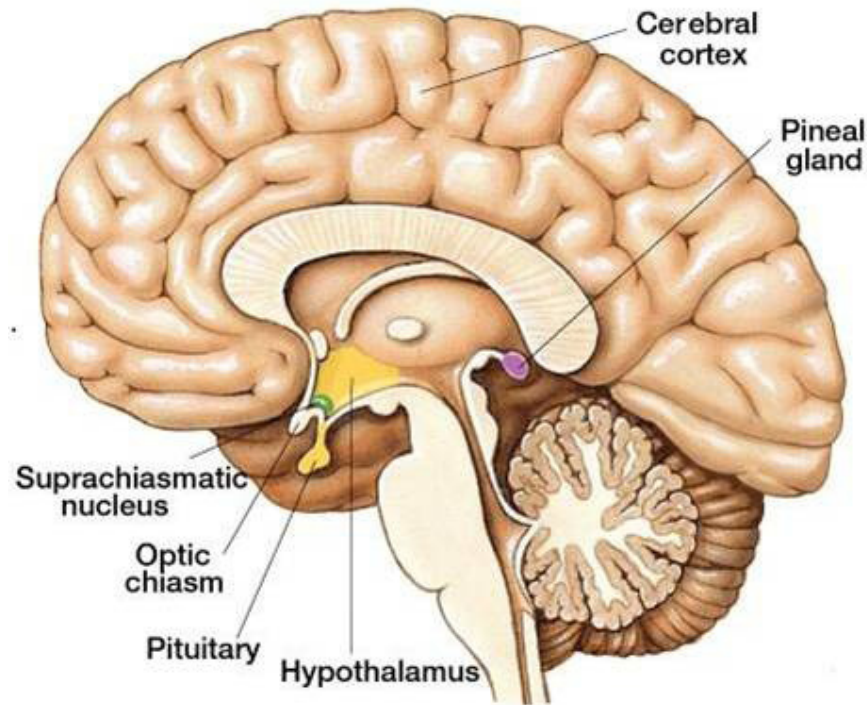


Figura 1: Posicionamento dos Núcleos Supraquiasmáticos (NSQ) no sistema nervoso humano e conexões entre a retina e a glândula pineal.

Fonte: <http://healthysleep.med.harvard.edu/image/200>.

O NSQ recebe informação fóptica diretamente através do trato retino-hipotalâmico, sincronizando-o para as 24 horas; este, por sua vez, coordena a ação dos osciladores presentes em outras áreas cerebrais e nos órgãos periféricos, como fígado, rim, pulmão, coração, entre outros, denominados como osciladores periféricos. Estes osciladores sincronizados regulam os ritmos locais na fisiologia constituindo-se como entidades multi-oscilatórias. As respostas a estas oscilações ocorrem por vias eferentes neurais e humorais (12). A eferência neural para os órgãos periféricos abrange o sistema nervoso autônomo, principalmente via sistema nervoso simpático, por meio da conexão dos NSQ à coluna intermediolateral da medula. A melatonina é responsável pela eferência humoral. A pineal é parte integrante do sistema de temporização endógeno, constituindo o principal

meio de comunicação entre o meio externo (ciclo claro-escuro) e os sistemas internos (nervoso central e endócrino). A síntese e secreção da melatonina ocorrem durante o período noturno, sendo suprimida pela luz (13).

O ajuste entre o relógio biológico e o meio ambiente é realizado via neural (11), ocorrendo diariamente e é fundamental para sincronizar o sistema circadiano ao período de aproximadamente 24 horas. Os eventos externos que são capazes de promover o ajustamento das variáveis circadianas foram designados por Aschoff como *zeitgeber* (palavra alemã que significa “doador do tempo”). Um potente “Zeitgeber” ou ZT é a alternância claro-escuro. Outros *zeitgebers* compreendem temperatura, interação social e comportamento alimentar (5). Os ritmos de 24 horas da fisiologia e do comportamento são influenciados por vários

fatores ambientais como horários de alimentação, fatores genéticos e interações sociais, como as condições de luz. Nos seres vivos, há necessidade de sensores que percebam a variação temporal (14).

Assim, o sistema de temporização dos vertebrados abrange três elementos fundamentais

como componentes capazes de perceber pistas/dicas ambientais (aferências), uma estrutura marcapasso de ritmos (relógio biológico, o NSQ) e vias de comunicação neural e hormonal (eferências) das informações para órgãos periféricos e tecidos (15) (figura 2).

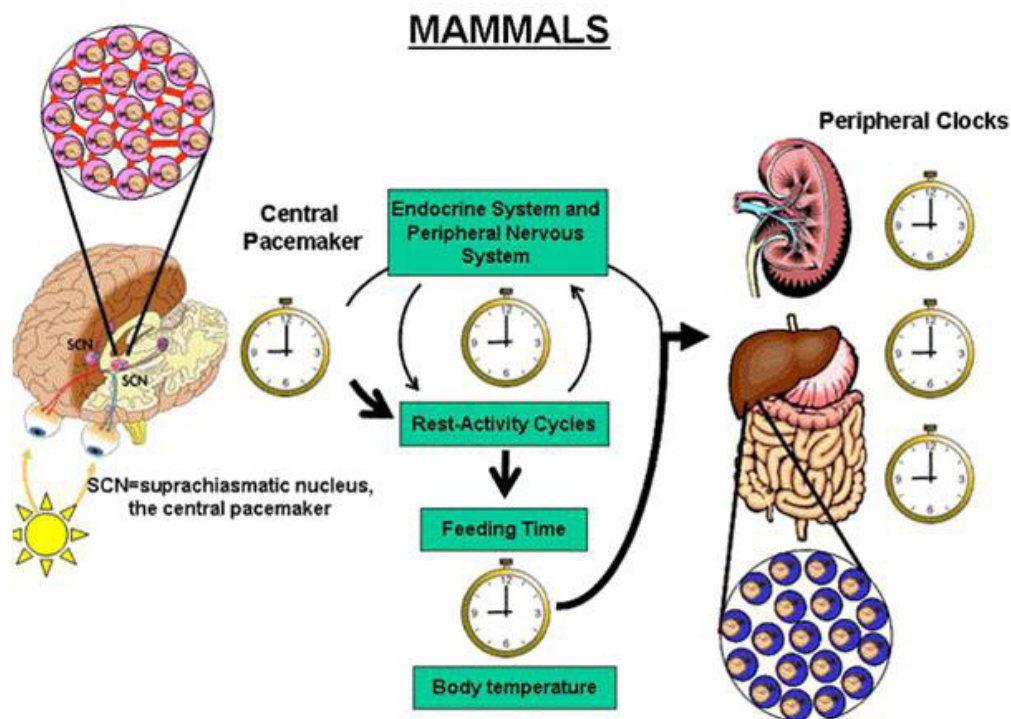


Figura 2: Principais mecanismos envolvidos no sistema de temporização circadiana em mamíferos (16). O ciclo atividade/repouso, tempo de alimentação e o ritmo da temperatura corporal, são influenciados diretamente pelos núcleos supraquiasmáticos.

Tem sido sugerido que a função do sistema rítmico circadiano é proporcionar uma organização temporal de processos fisiológicos e comportamentais de modo que gere uma efetiva adaptação do organismo às variações ambientais. Por exemplo, o eixo hipotálamo-hipofise-adrenal (HHA) que é ativado para preparar o organismo antes do amanhecer para despertá-lo (17).

A produção e liberação dos hormônios são distribuídas em um ciclo de 24h, o qual pode sofrer interferências do estilo de vida ou exposição a determinados fatores, como a luz durante a noite, atividades físicas ou

alimentos em diferentes horários, causando transtornos no ritmo circadiano. Trabalhadores noturnos, por exemplo, estão expostos a ciclos claro/escuros não habituais, resultando em transtornos circadianos no ciclo atividade/repouso, no comportamento alimentar e no ritmo social. Estes transtornos circadianos prejudicam o desempenho do indivíduo e podem levar a alterações em diversos sistemas, incluindo o metabolismo de lipídeos e de carboidratos e a secreção de glicocorticóides (18).

A exposição noturna à luz é um fator dessincronizador do sistema circadiano.



Existem algumas situações em que ocorre a dessincronização da ritmicidade alimentar, tendo em vista que a quantidade, a qualidade e o horário das refeições parecem ser motivados por reflexos condicionados (19). Assim, ritmos circadianos e diurnos afetam a ingestão alimentar. Alteração nos níveis de adipocinas é considerada um importante mecanismo capaz de alterar o padrão de ingestão alimentar e levar a desajustes nutricionais. A ritmicidade e o sincronismo na secreção destas adipocinas são importantes para o padrão diário das refeições (20). A instabilidade na ritmicidade circadiana, com repetida dessincronização/ressincronização, pode enfraquecer os mecanismos homeostáticos. Um exemplo deste fenômeno é a exposição a situações de estresse, cada vez mais comum na organização da sociedade atual. Desta forma, o ritmo circadiano tem se mostrado importante na prática dos cuidados relacionados ao processo de saúde e doença.

## ESTRESSE CRÔNICO

Em 1936, Hans Selye definiu o estresse como uma resposta estereotipada, não específica, do corpo a mudanças no ambiente externo ou interno. As respostas aos eventos estressantes foram chamadas de síndrome de adaptação geral (21), compreendendo uma grande variedade de alterações fisiológicas, comportamentais, emocionais e cognitivas. Além disso, para promover o enfrentamento e reduzir o impacto do estressor, estas respostas são geralmente organizadas e bem reguladas (22). Portanto, a ativação de sistemas envolvidos com estresse leva a mudanças comportamentais e periféricas que buscam manter a homeostase, aumentando a chance de sobrevivência.

Os eixos HHA e simpático-adrenal (SA) são ativados mediante uma ampla variedade de estressores. Um regulador da resposta ao estresse é o eixo HHA, o estresse provoca a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN) que libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior. O ACTH induz a secreção de glicocorticóides (GCs), cortisol para humanos e corticosterona para ratos, pelo córtex da adrenal (23). Os GCs inibem a liberação e a síntese de ACTH por atuarem no hipocampo, hipotálamo e hipófise, exercendo retroalimentação negativa sobre a liberação de ACTH (24) (figura 3). O eixo HHA é responsável pela resposta à exposição

ao estresse crônico, desencadeando alterações na reatividade neuroendócrina aos estressores subsequentes (7).

Cortisol (humanos) ou corticosterona (roedores) é um hormônio GCs produzido pelo córtex da glândula adrenal que apresenta um forte ritmo circadiano (25). O relógio biológico central (NSQ) é um dos responsáveis por originar esta ritmicidade circadiana, pois por meio de uma via multisináptica envolvendo os núcleos supraquiasmáticos e as glândulas adrenais as secreções provenientes do eixo HHA exibem um padrão circadiano. Em humanos, a secreção noturna de ACTH e de cortisol se faz de modo pulsátil, alcançando seu nível mais baixo na primeira metade da noite e aumentando rapidamente ao aproximar-se o horário do despertar (entre 6h e 10h da manhã), quando sua secreção é máxima. Em roedores, que são animais noturnos, a secreção de corticosterona ocorre no turno inverso, com picos plasmáticos no início da noite (26).

O eixo HHA e o sistema circadiano interagem em vários níveis com seus hormônios, seguindo um padrão circadiano de liberação, sendo a magnitude da resposta ao estresse dependente da hora do dia (27). Do mesmo modo, os GCs atuam na manutenção do arrastamento circadiano nos tecidos periféricos, além de uma variedade de funções, incluindo a regulação do metabolismo de glicose, de gordura e de proteína, de ações antiinflamatórias e imunossupressoras, bem como efeitos no humor e em funções cognitivas. Os GCs têm intensa influência sobre o comportamento alimentar (28). Adicionalmente, dieta e período da alimentação têm um impacto no ritmo de sua secreção, assim, desajustes na sinalização de GCs têm sido implicados na patogênese de doenças, tais como diabetes e SM (29).

Os níveis máximos e mínimos de cortisol podem ser utilizados para monitorar alterações no sistema temporizador circadiano e conseqüentemente, variações circadianas de GCs, como o cortisol e a corticosterona, são importantes para permitir uma rápida adaptação do organismo às mudanças ambientais a fim de conservar a homeostase, tornando-se ferramentas importantes para estudos clínicos, pois permitem o monitoramento da organização rítmica circadiana dos organismos (25). Exposições sucessivas ao estresse com intensidade moderada produzem atenuada responsividade do HHA gerando uma habituação para o estressor, no entanto em presença de um novo estressor sua resposta pode estar

umentada, originando uma sensibilização, sendo ambos considerados mecanismos adaptativos (30). Estresse agudo, em geral, não traz consequências adversas, sendo um processo adaptativo benéfico em certos casos. No entanto, quando repetido ou prolongado, o estresse adquire caráter crônico, podendo ser extremamente prejudicial e estando envolvido na gênese de muitas manifestações clínicas, como sintomas de ansiedade e alterações na memória e aprendizado, bem como respostas emocionais alteradas (26). A ativação crônica do eixo HHA tem sido associada a distúrbios metabólicos e alterações na homeostase energética. O estresse também está entre os mais importantes reguladores exógenos dos ritmos circadianos. O eixo HHA é um sistema hormonal chave que está bem caracterizado no padrão circadiano sob a influência do estresse, este padrão é alterado e a homeostase relacionada à função neuroendócrina é interrompida, com um impacto negativo na saúde (31,32).

Estudos prévios suportam uma ligação entre o estresse e o aumento do consumo de alimentos palatáveis. O aumento do estresse na vida diária

tem sido associado com uma maior motivação por tais alimentos (33,34). Há relatos de pessoas em situações de estresse que alteraram sua seleção de alimentos, ingerindo mais chocolate, doces, bolos e salgadinhos (alimentos conhecidos por *comfort foods*) (33). Estudos sugerem também que o estresse crônico está associado ao consumo de uma dieta rica em gordura (35). Adicionalmente, com o aumento da prevalência da obesidade, recentes estudos têm demonstrado uma correlação entre o estresse e síndrome metabólica (36) e sabendo-se que o estresse tem efeitos profundos sobre o apetite, tanto em ratos quanto em humanos, perturbações na regulação do eixo HHA têm sido implicadas também em alterações metabólicas (37). Além disso, concentrações elevadas de glicocorticóides podem promover a liberação de CRH no núcleo central da amígdala, que é reduzido pelo consumo de alimentos palatáveis, constituindo desta maneira um ciclo de *feedback* negativo pelo qual o estresse leva à seleção e ingestão de alimentos palatáveis ricos em energia que, por sua vez, reduz o estresse (35).

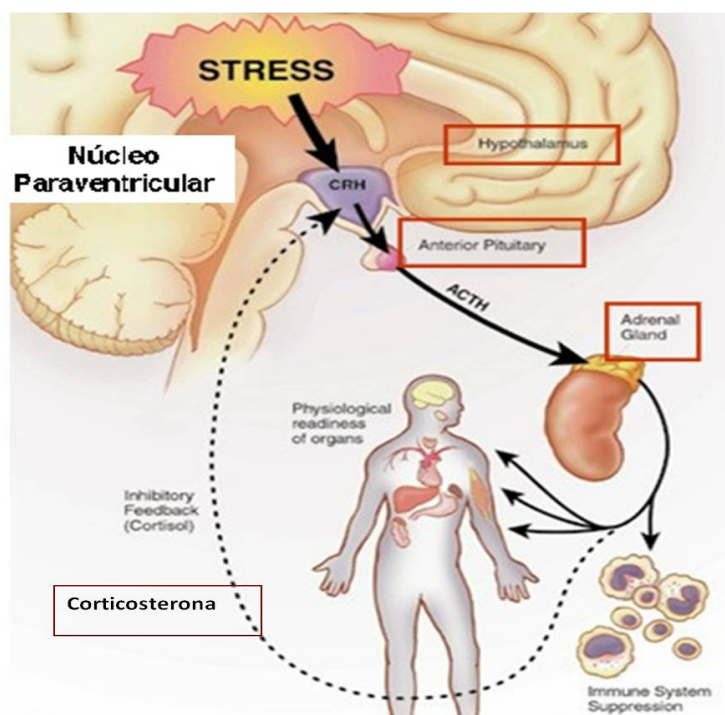


Figura 3: Representação esquemática da ativação de eixos hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) pelo estresse. PVN= núcleo paraventricular hipotalâmico.

Adaptado de: [www.uff.br/fisiovet/Conteúdos/hipotálamo.htm](http://www.uff.br/fisiovet/Conteúdos/hipotálamo.htm)

## OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos no desenvolvimento da obesidade e síndrome metabólica. Entre os fatores ambientais, inclui-se a dieta, a qual pode contribuir na incidência e na gravidade dessas doenças crônicas (38). O excesso de ingestão alimentar e a inatividade física tornaram-se a base da crescente epidemia mundial de obesidade e síndrome metabólica, não só nas nações industrializadas, mas também nos países em desenvolvimento. A obesidade e a alimentação rica em gordura também afetam o sistema circadiano em ratos, e dietas hipercalóricas têm sido utilizadas com sucesso para a reprodução de modelos experimentais de obesidade e síndrome metabólica (39). Além disso, há um acúmulo de gordura visceral que provoca uma série de alterações metabólicas, como a produção de adipocinas (adiponectina, leptina, etc). As adipocinas desempenham um papel importante na homeostase energética, sensibilidade à insulina, resposta imunológica e doenças vasculares (40).

A incidência de síndrome metabólica (SM) representa um espectro de desordens que têm aumentado de forma crescente em todo o mundo industrializado. A SM envolve a presença de alterações metabólicas, incluindo obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão. Esta síndrome tornou-se um desafio na saúde pública em todo mundo; uma estimativa de 25 a 40% de indivíduos entre 25 e 64 anos de idade tem síndrome metabólica (San Antonio Heart Study) (41,42). SM é também definida pela presença de componentes como elevados níveis circulantes de triglicérides ( $\geq 150$  mg/dL), redução dos níveis de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) ( $< 40$  mg/dL em homens e  $< 50$  mg/dL em mulheres), pressão arterial elevada ( $\geq 130$  mmHg e/ou  $\geq 85$  mmHg), comprometimento na glicemia de jejum ( $\geq 110$  mg/dL), elevada circulação de marcadores inflamatórios e/ou trombóticos ou redução dos níveis de moléculas antiinflamatórias, tais como adiponectina que são marcadores de SM (41,42).

O diagnóstico de SM é estabelecido pela presença de três dentre quaisquer dos cinco componentes entre os descritos pela *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III - ATP III* (43), segundo recomendação da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (44,45). A *Internacional Diabetes Federation* desenvolveu novos critérios

para o diagnóstico da SM (46), considerando a obesidade abdominal associada a dois ou mais componentes da SM (45).

Evidências sugerem que alterações no sistema circadiano e no sono podem participar na patogênese da doença. Estudos clínicos epidemiológicos sustentam a hipótese de que uma das principais alterações no mundo industrializado que contribui para patogênese da SM envolve a introdução de luz artificial no trabalho noturno. O trabalho noturno é uma condição clínica comum indicativa de interações entre ritmos circadianos e metabolismo em seres humanos, sendo que vários estudos indicam que a maioria dos trabalhadores do turno da noite relata dificuldades em tolerar essa condição. Recentemente, em um estudo no qual os participantes foram submetidos a um desalinhamento circadiano (simulação do trabalho noturno), os pesquisadores observaram uma redução nos níveis plasmáticos de leptina, resistência à insulina, ritmo de cortisol invertido e aumento da pressão arterial (47). Assim, a relação entre a interrupção circadiana e patologias metabólicas parece ser bidirecional em humanos, sugerindo que a perturbação circadiana pode levar a um ciclo vicioso e contribuir para o aumento e progressão da doença metabólica.

## MARCADORES ADIPOGÊNICOS

Estudos mostram que rupturas nos padrões de sono, muitas vezes ligadas ao estilo de vida, estão associadas com aumento da gordura corporal e alterações no metabolismo. Trabalho noturno, por exemplo, é caracterizado por mudanças nos ritmos biológicos. Trabalhadores noturnos aumentam o risco de hipertensão (48), além disso, desencadeiam outros efeitos metabólicos como, obesidade abdominal, dislipidemia (diminuição do HDL colesterol e aumento dos triglicérides) e alterações na tolerância à glicose (49), todos sugestivos de que o trabalho noturno pode contribuir para o desenvolvimento da SM. Similarmente, está bem estabelecido que haja uma significativa relação entre o desenvolvimento da obesidade e parâmetros circulantes de lipídios. Estudos em ratos com peso normal sugerem o envolvimento de lipídios circulantes, particularmente triglicérides (TG), que são marcadamente elevados pela utilização de uma dieta hipercalórica comparado com dieta padrão e estimulam peptídeos hipotalâmicos conhecidos por aumentar a alimentação (50,

51). Outras evidências sugerem que níveis elevados de triglicerídeos podem ter impacto sobre mecanismos cerebrais que controlam a alimentação e podem desta forma, contribuir com o desenvolvimento de hiperfagia, promovendo superalimentação e levando ao aumento do peso corporal, desenvolvendo alterações metabólicas que podem desencadear obesidade e síndrome metabólica (50,51).

Nos últimos anos, o tecido adiposo branco tem sido reconhecido por desempenhar um papel central em vários estados patológicos, incluindo síndrome metabólica e obesidade. Além das suas funções primárias como um reservatório para o excesso de energia, o tecido adiposo também serve como um órgão endócrino, produzindo adipocinas, regulando importantes processos biológicos como metabolismo energético e respostas imune/inflamatórias (52). Este tecido é submetido à atuação de outros hormônios que promovem efeitos diversos, não só sobre o seu metabolismo, mas também na função endócrina e na regulação da adipogênese. A produção e liberação destes hormônios são distribuídas em um ciclo de 24 horas, o qual pode sofrer interferências do estilo de vida ou exposição a determinados fatores, como a luz durante a noite, atividades físicas ou alimentos em diferentes horários.

A adiponectina é a mais abundante proteína secretada pelo tecido adiposo (53), é de produção específica pelos adipócitos, com função antiaterogênica e reguladora da homeostase dos lipídeos e da glicose. Adiponectina também potencializa a ação da insulina no fígado e reduz a produção de glicose hepática, além de induzir a oxidação de gorduras diminuindo os triacilgliceróis em nível hepático e muscular (54). Os níveis de adiponectina são inversamente relacionados com a massa de gordura, diminuindo à medida que o tecido adiposo aumenta. Tem sido demonstrado que essa proteína encontra-se reduzida no soro de indivíduos e roedores obesos ou resistentes à insulina. A queda da adiponectina plasmática (hipoadiponectinemia) é causada por interações de fatores genéticos e ambientais (55). Em indivíduos que apresentam baixos níveis circulantes de adiponectina foram observadas várias disfunções associadas como diabetes, aterosclerose, hipertensão, dislipidemias, sugerindo a existência de associação entre hipoadiponectinemia e estabelecimento de SM (56). Do mesmo modo,

recentes estudos mostram uma relação entre administração da adiponectina e redução do peso corporal (57).

Há muitas evidências ligando regimes alimentares e componentes alimentares com alterações no sistema circadiano (4). Dietas hipercalóricas podem influenciar nas respostas do relógio biológico e as oscilações circadianas da adiponectina, que está envolvida no metabolismo, tornam-se interrompidas no desenvolvimento da obesidade e SM (4). Além da sua função como sensibilizadora da insulina, a adiponectina está implicada na patogênese da maioria das principais patologias relacionadas à obesidade, incluindo hipertensão, aterosclerose, esteatose hepática, falência cardíaca, inflamação das vias aéreas e câncer de mama. Os níveis de adiponectina são controlados por vários mecanismos, como a secreção de adiponectina pelos adipócitos e a regulação por outras adipocinas inflamatórias (58).

A leptina é outro hormônio produzido pelo tecido adiposo, tanto em roedores quanto em humanos (59), atuando como um fator de sinalização entre o tecido adiposo e o SNC, agindo fundamentalmente no hipotálamo. Promove a redução na ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, regulando a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e de gorduras (60). Além disso, inibe expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e *Agouti related peptide* (AgRP), envolvidos nos mecanismos de aumento da ingestão alimentar e de ação redutora no gasto energético. Recentemente foi relatado que a inibição da expressão do receptor de leptina em adipócitos poderia produzir muitos dos sintomas que acompanham a deficiência total de leptina (61).

O papel da leptina na regulação do peso corporal é evidenciado em modelos animais com deficiência de leptina, observando-se que a falta de leptina provoca obesidade, tanto em humanos como em roedores (62). Na maioria dos casos de obesidade, a leptina é secretada na proporção da massa de gordura, tal que os níveis circulantes de leptina correlacionam-se com a adiposidade corporal. Por conseguinte, sujeitos obesos têm elevados níveis de leptina associados com redução na sensibilidade deste hormônio (63). Estudos sugerem que alterações na ação da leptina na região hipotalâmica poderiam estar relacionadas com a suscetibilidade no desenvolvimento da obesidade (64,65).



A liberação de leptina é controlada por diversas substâncias, como insulina, GCs e citocinas pró-inflamatórias. Assim, um aumento nos níveis desta adipocina reduz a ingestão alimentar, enquanto níveis mais baixos induzem à alimentação (66). Os níveis de concentração da leptina encontram-se aumentados durante a noite em indivíduos com hábitos diurnos e peso saudável, além disso, dietas hipercalóricas provocam um aumento das concentrações séricas de leptina e do peso corporal (20%) quando comparada com a dieta padrão, como ilustrado em roedores (67,68), sugerindo que a leptina está envolvida no controle de feedback de ingestão de gordura.

Estudos em ratos mostraram que a leptina apresenta oscilações circadianas em concentrações plasmáticas, com picos plasmáticos tardios que ocorrem no período escuro (período ativo) e o seu nadir (menor nível, no fim do período de luz). Uma vez que o período escuro representa também o período alimentar ativo em roedores, os resultados sugerem que o ritmo circadiano expresso na leptina pode ser um comportamento antecipatório, com níveis mais baixos do hormônio no início do período alimentar para facilitar a alimentação máxima durante este período e os níveis aumentando gradualmente até a concentração máxima no final do período de alimentação para facilitar a supressão da ingestão

de alimentos durante o período inativo (69).

Por fim, o estudo destas relações entre SM, exposição a estresse crônico e ritmos biológicos podem colaborar no desenvolvimento de novas terapias para o tratamento de transtornos metabólicos. Logo, é importante ressaltar que a cronobiologia tem colaborado para um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na manifestação dos ritmos biológicos e suas interações com os ritmos ambientais, nas respostas fisiológicas e comportamentais. Por conseguinte, estudos cronobiológicos podem contribuir com diferentes áreas do conhecimento na compreensão de patologias e terapêuticas.

### **Agradecimentos**

Este trabalho foi apoiado pelas seguintes agências de fomento brasileiras: o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq (I.L.S. Torres, W. Caumo, V.L. Scarabelot), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES (C. de Oliveira) e Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG/ FIPE-100383).

### **Declaração**

os autores declaram não haver conflito de interesse científico na realização deste artigo.

## **REFERÊNCIAS**

1. Cardoso FRG, Cruz FAO, Silva D, Cortez CM. A simple model for circadian timing by mammals. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009;42:122-7.
2. Hanifin JP, Brainard GC. Photoreception for circadian, neuroendocrine, and neurobehavioral regulation. *J Physiol Anthropol*. 2007;26:87-94.
3. Ichikawa T. Mutual coupling among insect neurosecretory cells with an ultradian firing rhythm. *Neurosci Lett*. 2001;299:73-6.
4. Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol*. 2007;28:61- 71.
5. Moser M, Penter R, Fruehwirth M, Kenner T. Why life oscillates-- biological rhythms and health. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc*. 2006;1:424-8.
6. Buijs RM, Kreier F. The metabolic syndrome: a brain disease? *J Neuroendocrinol*. 2006;18:715-6.
7. Ostrander MM, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Richtand NM, Hermann JP. Hypoatividade of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress. *Endocrinology*. 2006;147(4):2008-17.
8. Roberge C, Carpentier AC, Langlois MF, Baillargeon JP, Ardilouze JL, Matheux P, et al. Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E1465-78.
9. Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol*, 1969;31:675-725.

10. Martínez-Carpio PA, Corominas A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *MedClin (Barc)*. 2004;123(6):230-5.
11. Markus RP, Barbosa EJM, Ferreira ZS. Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano. *Einstein*. 2003;1:143 – 8.
12. Richter H G, Torres-Farfan C, Rojas-Garcia PP, Campino C, Torrealba F, Seron-Ferre M. The circadian timing system: Making sense of day/night gene expression. *Biol Resch*. 2004;37:11-28.
13. Bartness TJ, Somg CK, Demas GE. SCN efferents to peripheral tissues: Implications for biological rhythms. *J Biol Rhyt*. 2001;16:196-204.
14. Ohdo S. Chronopharmacology focused on biological clock. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22:3-14.
15. Boden MJ, Kennaway DJ. Circadian rhythms and reproduction. *Reproduction*. 2006; 132:379-92.
16. Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, et al. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab*. 2005;2:297-307.
17. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4:649-61.
18. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: Circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes & Control*. 2006;17:489-500.
19. Bernardi F, Harb ABC, Levandovski RM, Hidalgo MP. Transtornos alimentares e padrão circadiano alimentar: uma revisão. *Rev. Psiquiatr. Rio Gd Sul*. 2009; 31:170-6.
20. Crispim CA, Zalzman I, Dattilo M, Padilha HG, Tufik S, Mello MT. Relation between sleep and obesity: a literature review. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51,1041-9.
21. Selye H. *Stress Without Distress*. New York: New York American Library. 1974.
22. Goshen I, Yirmiya R, Iverfeldt K, Weidenfeld J. The role of endogenous interleukin-1 in stress-induced adrenal activation and adrenalectomy-induced adrenocorticotrophic hormone hypersecretion. *Endocrinology*. 2003;144:4453–8.
23. Einarsson S, Brandt Y, Lundeheim N, Madej A. Stress and its influence on reproduction in pigs: a review. *Acta Vet Scand*. 2008;50:48.
24. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;13-25. Review.
25. Mohawk JA, Pargament JM, Lee TM. Circadian dependence of corticosterone release to light exposure in the rat. *Physiology & Behavior*. 2007;92:800-6.
26. Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Garidou ML, Wortel J, van der Vliet J, van Heijningen C, et al. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *Eur J Neurosci*. 2003; 17(2):221-8.
27. Verhagen LAW, Pevet P, Saboureau M, Sicard B, Nesme B, Claustrat B, et al. Temporal organization of the 24-h corticosterone rhythm in the diurnal murid rodent *Arvicanthis ansorgei* Thomas 1910. *Brain Research*. 2004;95,197–204.
28. la Fleur SE, Akana SF, Manalo S, Dallman MF. Interaction between corticosterone and insulin in obesity: regulation of lard intake and fat stores. *Endocrinology*. 2004;145, 2174–85.
29. Masuzaki H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001; 294:2166–70.
30. Weiberg MS, Bhatt AP, Girotti M, Masini CV, Day HE, et al. Repetead ferret odor exposure induces different temporal patterns of same-stressor habituation and novel-stressor sensitization in both hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and forebrain c-fos expression in the rat. *Endocrinology*. 2009;150(2):749-61.
31. Albers N. Overview of pulse actions in the human. *Growth Horm IGF Res*. 2001;11 Suppl A:S39-42.
32. Hauffa BP. Clinical implications of pulsatile hormone signals. *Growth Horm IGF Res*. 2001;11A:S1-8.
33. Zellner DA, Loaiza S, Gonzalez Z, Pita J, Morales J, Pecora D, et al. Food selection changes under stress. *Physiol Behav*. 2006.
34. Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2001; 26(1):37–49.
35. Dallman MF, Pecoraro NC, la Fleur SE. Chronic stress and comfort foods: selfmedication and abdominal obesity. *Brain Behav Immun*. 2005; 19(4):275–80.
36. Mikurube, H. et al. Association of change in the type of job with prevalence of components of the metabolic syndrome: special reference to job stress. 2005.

37. Ramsey KM, Marcheva B, Kohsaka A, Bass J. The clockwork of metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:219–40.
38. Afman L, Müller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(4):569-76.
39. Estadella D, Oyama LM, Dâmaso AR, Ribeiro EB, Oller do Nascimento CM. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. *Nutrition.* 2004;20(2):218-24.
40. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5):911-9.
41. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059–62.
42. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:295–300.
43. National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III -ATPIII, 2001.
44. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005.
45. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq. Bras. Cardiol.* vol.84 suppl.1 São Paulo Apr. 2005.
46. Internacional Diabetes Federation: The consensus world-wide definition of the metabólica syndrome. April 14, 2005.
47. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(11):4453–8.
48. Kitamura T, Onishi K, Dohi K, Okinaka T, Ito M, Isaka N, et al. Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002;193–7.
49. Di Lorenzo L, De Pergola G, Zocchetti C, L'Abbate N, Basso A, Pannacciulli N, et al. Effect of shift work on body mass index: results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1353–8.
50. Chang GQ, Karatayev O, Ahsan R, Gaysinskaya V, Marwil Z, Leibowitz SF. Dietary fat stimulates endogenous enkephalin and dynorphin in the paraventricular nucleus: role of circulating triglycerides. *Am J Physiol. Endocrinol Metab.* 2007;292:561–70.
51. Gaysinskaya VA, Karatayev O, Chang GQ, Leibowitz SF. Increased caloric intake after a high-fat preload: relation to circulating triglycerides and orexigenic peptides. *Physiol Behav.* 2007;91:142–53.
52. Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol.* 2008;216:3–13.
53. Ahima RS. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(Suppl 1):9–15S.
54. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes.* 2004;53:SI43-51.
55. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsugi S, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1195-200.
56. Miyoshi Y, Funahashi T, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, Matsuzawa Y, et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2003;9(15):5699-704.
57. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med.* 2004;10:524-9.
58. Zhu W, Cheng KK, Vanhoutte PM, Lam KS, Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(5):361-74.
59. Eguchi R, Cheik NC, Oyama L M, Nascimento CMO, Mello MT, Tufik S, et al. Efeitos do exercício crônico sobre a concentração circulante da leptina e grelina em ratos com obesidade induzida por dieta. *Rev Bras Med Esporte.* 2008;14(3):182-7.
60. Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr.* 2006;19(1):85-91.
61. Huan JN, Li Y, Han K, Chen N, Wu A, Zhao, J. Adipocyte-selective reduction of the leptin receptors induced by antisense RNA leads to increased adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2003;278:45638–50.
62. Ioffe E, Moon B, Connolly E, Friedman JM. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95:11852-7.
63. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995;1:1.
64. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Banks WA. *J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007;286:143-50.
65. Tulipano G, Vergoni AV, Soldi D, Muller EE, Cocchi D. *Endocrinol.* 2004;183:289-98.

66. Stunkard AJ, Alisson KC. Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1-12.
67. Moraes RC, Blondet A, Birkenkamp-Demtroeder K, Tirard J, Orntoft TF, Gertler A, et al. Study of the alteration of gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice by microarray and reverse transcriptionpolymerase chain reaction analyses. *Endocrinology* 2003;144:4773–82.
68. Macedo IC, Medeiros LF, Oliveira C, Oliveira CM, Rozisky JR, Scarabelot VL, et al. Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin levels. *Peptides.* 2012; 38:189-96.
69. Sánchez J, Oliver P, Pico C, Palou A. Diurnal rhythms of leptin and ghrelin in the systemic circulation and in the gastric mucosa are related to food intake in rats. *Pflügers Arch* 2004. 448:500–6.

*Recebido: 08/05/2013*

*Aceito: 29/08/2013*