

Hiper-hidratação como forma de lidar com a fome evocada por desincronias no ritmo circadiano

Rafael Marson Gelschleiter

Estudante de medicina. Universidade Médica Estatal de Kursk. Kursk, Federação Russa. <https://orcid.org/0000-0002-6823-2866>.

Estevão Gabriel Machado Maldonado

Estudante de medicina. Universidade Médica Estatal de Kursk. Kursk, Federação Russa. <https://orcid.org/0000-0003-1895-9036>.

Leonardo Boos

Estudante de medicina. Universidade Médica Estatal de Kursk. Kursk, Federação Russa. <https://orcid.org/0000-0002-1821-9209>.

Gabriel Hiray Leal

Estudante de medicina. Universidade Médica Estatal de Kursk. Kursk, Federação Russa. <https://orcid.org/0000-0002-9146-8527>.

Victoria Mendes Santos

Universidade Médica Estatal de Kursk. Kursk, Federação Russa. <https://orcid.org/0000-0001-6907-660X>.

Bianca de melo Souza

Universidade Médica Estatal de Kursk. Kursk, Federação Russa. <https://orcid.org/0000-0002-1664-3356>.

Matheus Antônio Adorno

Medicine student. Kursk State Medical University. Kursk, Russian Federation. matheusaadorno@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0000-0002-9572-281X>.

Elias Maciel Ferreira Junior

Medicine student. Kursk State Medical University. Kursk. Federação Russa. <https://orcid.org/0000-0002-8675-641>

DOI: 10.47573/aya.5379.2.55.14

RESUMO

A hidratação como forma de enfrentar a fome provocada por dissincronias em ritmo circadiano. É um ensaio baseado no ritmo biológico e na teoria das dissincronias com o objetivo de avaliar e oferecer a eficácia da hiper-hidratação sobre a resistência periférica à insulina para pessoas que vivenciam um episódio único, ou pelo menos não frequente, de privação de sono.

Palavras-chave: ritmo circadiano. nível de glicose no sangue. ingestão de água.

INTRODUÇÃO

O ritmo circadiano é um dos ritmos biológicos e tem um período de cerca de 24 horas. O ritmo circadiano é influenciado por fatores ambientais como a presença ou abstinência de luz, a temperatura ambiente, o movimento das marés e assim por diante.

Dentre os relógios biológicos, aqueles que são estimulados pela luz têm maior influência, do que os não fotônicos, pelo que podemos entender resumidamente sobre os relógios biológicos. Resumidamente, é tudo baseado nas entradas visuais e no trato retino hipotalâmico, de acordo com o reconhecimento das horas claras e escuras, o estímulo da retina vai para o núcleo supraquiasmático do hipotálamo e, portanto, pode ser arrastado no hipotálamo, então os sinais são enviados ao gânglio cervical superior e pelas fibras neuro simpáticas pós-ganglionares adrenérgicas alcançam a glândula pineal (epífise cerebral), que secreta melatonina da serotonina. Regula a atividade física, química, física e psicológica do corpo, influenciando a digestão, a vigília, o sono, a regulação celular e a temperatura corporal. A perturbação do ritmo circadiano, pode causar, ou tornar o indivíduo mais propenso a desenvolver alguns distúrbios a curto e longo prazo, desde insônia, fadiga, alterações de humor e comportamentais e deficiências cognitivas, até obesidade, riscos cardiovasculares, hipertensão, desequilíbrios hormonais, diabetes e distúrbios metabólicos. Este trabalho tem como objetivo mensurar e propor um regime de maior hidratação em dias atípicos a fim de amenizar as complicações decorrentes da interrupção do ritmo circadiano por falta de sono.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

- Ronan Roussel, MD, PhD, professor de medicina no Hospital Bichat em Paris - trabalha no sono e desidratação
- Ron Konopka e Seymour Benzer, Rosbash e Michael W. Young's - trabalha com ritmos circadianos.
- Nathaniel Kleitman, Derk-Jan Dijk e Charles Czeisler - estudos em humanos fizeram uso de ciclos forçados de sono / vigília

RELEVÂNCIA

Melhorar a compreensão da influência da água (hiper-hidratação) na resistência periférica à insulina nos casos de perturbações do sono como eventual dissincronia do ritmo circadiano. Para assegurar mais uma vez, as necessidades e benefícios da água em nossas necessidades

metabólicas diárias. Para fornecer uma maneira simples de mitigar o impacto da alimentação excessiva provocada pela falta de sono.

OBJETIVO

Para fornecer maneiras de lidar com a compulsão alimentar, ou desejo por alimentos doces em casos de dessincronização do ritmo circadiano, como no jetlag ou insônia, e as consequências que isso advém. O objetivo geral é avaliar a modulação comportamental mediada por um aumento da ingestão de água em estudantes de medicina que apresentam uma dissincronia do ritmo circadiano momentâneo, por exemplo, como insônia. O objetivo específico é revisar se a elevada ingestão hídrica além da ação da vasopressina, nos casos de dessincronizações do ritmo circadiano, pode de fato causar impacto na resistência periférica à insulina por meio do controle glicêmico e da diurese.

METODOLOGIA

Consiste em uma revisão da literatura com enfoque analítico sobre a relevância da hidratação sob controle glicêmico nos casos de dissincronia do ritmo circadiano. Utilizou-se o banco de dados eletrônico, publicado no PubMed (NCBI), ScienceDirect, OnlineLibrary, Springer, Google Scholar e Scielo. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio das palavras-chave Circadian ritmo e nível de glicose no sangue, ritmo circadiano e metabolismo, distúrbios do sono e insulina, resistência à insulina e hidratação.

Dentre os 54 artigos recuperados, foram selecionados 32 artigos que abordavam o escopo temático de estudo. Os textos foram em sua maioria em português e inglês, sendo escolhidos pelo título, resumo e posteriormente pelo texto completo. Foram analisados artigos e publicações datados entre 1970 à 2021.

HIPÓTESES

Hipótese 1: Grande parte da falta de controle alimentar se deve à desidratação, que acaba sendo mal interpretada pelo indivíduo com falta de sono adequado como fome. A hiper-hidratação, nesses casos, evitaria condições compulsivas

Hipótese 2: Grande parte da falta de controle alimentar se deve à desidratação, que acaba sendo mal interpretada pelo indivíduo com falta de sono adequado como fome. A hiperidratação, nesses casos, evitaria condições compulsivas, porque não só evitaria o consumo exagerado de alimentos altamente calóricos (o que seria uma escolha subconsciente), mas também diminuiria indiretamente a resistência periférica à insulina por meio da redução do estresse metabólico, controle osmolar e facilitação de gradientes.

Hipótese 3: Não há controle da resistência periférica à insulina, apenas a diminuição da glicemia pelo aumento da diurese, o que impediria, ou pelo menos retardaria o estado pré-diabético.

RITMO CIRCADIANO

O ritmo circadiano é o período de cerca de 24 horas em que se baseia o ciclo biológico de quase todos os seres vivos. O astrônomo francês Jean Jacques d'Ortous de Mairan em 1729 notou um padrão na atividade da folha da planta mimosa, suas folhas abertas para o sol durante o dia e fechadas ao anoitecer. No experimento a planta da mimosa foi mantida em constante escuridão por vários dias para verificar se o ritmo se devia à luz solar e à temperatura. O resultado foi que a planta apresentou o mesmo ritmo, o que sugere a existência de um relógio interno na planta que é capaz de manter o ritmo biológico mesmo em condições constantes. Os ritmos circadianos são geralmente sincronizados por mudanças cíclicas de luz e escuridão e / ou temperatura. Quando isolado de tais pistas ambientais, o ritmo continua (corridas livres), mas geralmente com um período um pouco mais longo ou mais curto do que precisamente 24 horas^[1].

Mais tarde, em 1971, foi identificado o primeiro gene do mecanismo molecular do ritmo circadiano. Este gene era comum entre as três moscas *Drosophila* mutantes com padrão de ritmo circadiano anormal, mostrando mudança no ciclo normal de 24 horas de eclosão pupal e atividade locomotora.

Em 2017, os vencedores do Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina a Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, Michael W. Young por suas descobertas e contribuição no desbloqueio dos mecanismos moleculares do ritmo circadiano em moscas-das-frutas.

Na cronobiologia, o termo ritmo biológico é frequentemente usado como sinônimo de ritmo circadiano, porém existem quatro tipos principais de ritmos biológicos, o diurno (ritmo que é sincronizado com o ciclo dia / noite), ultradiano (ritmo que ocorre em um período recorrente ou ciclo repetido ao longo de 24 horas), infradiano (ritmos que têm períodos superiores a um dia) e o circadiano é apenas um deles. O ritmo circadiano pode ser definido como uma série periódica de flutuações físicas, mentais e comportamentais reguladas por um relógio interno. Para ser considerado um ritmo circadiano, deve cumprir três critérios principais, podendo ser um ritmo endógeno autossustentável e espontâneo, ocorrendo periodicamente, aproximadamente no período de 24 horas. O ritmo tem que ser arrastável, ou seja, ser capaz de reset de fase por fatores ambientais denominados zeitgebers “doador do tempo em alemão”, e sincronização com o dia de 24 horas. O terceiro critério é exibir compensação de temperatura. Ou seja, do ponto de vista endocrinológico, as alterações de secreção de certos hormônios, por exemplo, não mudam de acordo com a temperatura corporal, pois o aumento da temperatura vai acelerar as reações enzimáticas, se síntese e secreção de esteroides nas enzimas e suas ações, então essas reações enzimáticas aceleradas podem atrapalhar a secreção de hormônios que segue certo ritmo circadiano, mas isso não acontece, pois as mudanças na temperatura corporal são compensadas. Isso significa que o período endógeno de oscilação é relativamente insensível à temperatura.

No corpo humano, usa eventos ambientais previsíveis, como o movimento das marés (sistema dinâmico lua-terra), vento, mas principalmente com base na luz (nascer e pôr do sol) e temperatura ambiental para manter uma organização interna consistente das funções fisiológicas, como o horário de sono, apetite, temperatura corporal, níveis hormonais, estado de alerta, pressão arterial e metabolismo. Os níveis máximos dos ritmos fisiológicos são especificamente programados para ocorrer na fase apropriada do ciclo claro / escuro diário. Essa sincronização interna de ritmicidade fisiológica resulta na disponibilidade de energia metabólica, síntese de

neurotransmissores, atividade enzimática e produção de hormônios em momentos críticos do dia [2]. Essa sincronização do organismo para o dia e a noite com diferentes funções é administrada pelo relógio circadiano que é um mecanismo presente no hipotálamo e permanece em estado oscilante até que o corpo não perca a homeostase. O relógio circadiano mestre está localizado nos núcleos supraquiasmáticos (SCN) em mamíferos. Alguns resultados obtidos em sistemas, níveis celulares e moleculares fornecem evidências em contraste com a visão de que os sinais não fóticos zeram o relógio SCN independentemente dos mecanismos de sincronização fótica. Em vez disso, o SCN parece integrar uma ampla gama de informações do ambiente para fazer o ajuste fino da sincronização fótica [3]. A função dessas projeções visuais é atualmente desconhecida, mas elas indicam que a regulação circadiana dos processos fisiológicos e do comportamento requer a integração da informação fótica e circadiana em cada nível do sistema, incluindo sua saída [4].

A influência da presença e ausência de luz sobre os relógios circadianos pode ser melhor compreendida por meio da via neural fótica e do ritmo de produção de melatonina pela glândula pineal dos mamíferos [5]. A via de entrada é a luz, que atuará como uma molécula sinalizadora e é detectada pela retina a, em dois cenários, a presença e a ausência de luz. Devido às células ganglionares retiniais fotossensíveis (a melanopsina é o fotopigmento dessa célula), elas despolarizam na presença de luz e transmitem o sinal pelo nervo óptico, seguindo o trato retino hipotalâmico, que se conecta ao núcleo supraquiasmático (SCN), o que veicula um sinal de saída para o núcleo paraventricular e enviado para o gânglio cervical superior e, finalmente, por meio de seu neurônio motor adrenérgico (secretor de norepinefrina), a mensagem será entregue à glândula endócrina alvo, como a glândula pineal, que secreta ou inibe a produção de melatonina, através da conversão do triptofano em 5-HTP e então em serotonina e finalmente em melatonina. As projeções dos núcleos supraquiasmáticos para o núcleo paraventricular do hipotálamo estabelecem a primeira ligação em uma via multissináptica, envolvendo neurônios nos núcleos paraventriculares medial e dorsal que se conectam ao sistema nervoso simpático, mediando informações de entrada fótica para a glândula pineal. Esta suposição é apoiada por experimentos que demonstram que a destruição bilateral do núcleo paraventricular interrompe a regulação fótica da síntese de melatonina pineal [6].

Uma grande quantidade de melatonina atua sobre o núcleo supraquiasmático, fazendo-o zerar o relógio biológico. Pela manhã, quando o sol nasce, o nível de cortisol começa a subir, por volta das 6h, com base no ritmo hormonal. À medida que o sol se põe e com ele o cortisol aumenta.

Dormir é um processo reversível representado pela inatividade sensorial e motora, bem como por respostas corticais reduzidas a estímulos externos. O sono e a vigília são provavelmente controlados por fatores dentro da formação reticular que se comporta como um centro de retransmissão que propaga entradas aferentes para o córtex cerebral por uma variedade de estruturas cerebrais como mesencéfalo, tronco cerebral, tálamo, hipotálamo (por exemplo, o som do despertador).

Na fisiologia humana, os ciclos de sono-vigília são regulados em grande parte por ritmos circadianos endógenos, bem como por mecanismos homeostáticos, que por sua vez são governados por uma miríade de vias neuronais. O processo homeostático é a pulsão de dormir que é influenciada pela duração da vigília, uma vez que o indivíduo não dormiu bem, ocorrerá o

processo homeostático, para forçar o organismo a dormir. Isso significa que, quando uma pessoa passa por uma privação de sono, a necessidade de dormir ou também chamada de pressão do sono estará em níveis mais elevados no dia seguinte do que costumava ser nos dias anteriores, e mesmo voltando à rotina normal e dormindo no horário normal, a pressão do sono não consegue atingir o nível mínimo de antes, pois nessa situação era um débito de sono, que precisa ser compensado nos dias seguintes ou em uma semana.

O termo dessincronização foi utilizado a seguir, para relatar o fato experimental de que, para um conjunto de variáveis, o período circadiano (endógeno) pode diferir um do outro e de 24 h no mesmo sujeito durante estudos longitudinais, mesmo na presença de zeitgebers naturais. Isso foi documentado para ritmos circadianos, como atividade / repouso, temperatura corporal, frequência cardíaca, força de preensão de ambas as mãos e desempenho cognitivo^[7]. Como resultado do estudo, verificou-se que uma mudança de longo prazo no modo de luz e uma violação da ritmicidade dos sinais recebidos de um marcapasso externo contribui para a ativação da formação de ROS como gatilhos para processos bioenergéticos na célula. Ao mesmo tempo, a mudança do modo de luz perturba o equilíbrio do oxigênio na célula e é um fator provocador de estresse do sistema antioxidante da célula. A hipóxia tecidual resultante em dessincronizações crônicas à luz interrompe o potencial bioenergético da célula, contribuindo para o desenvolvimento de processos fisiopatológicos e a morte de neurônios^[8].

Existem mudanças cíclicas no nível de sono (conforme mostrado por mudanças em um eletroencefalograma [EEG]) com liberação hormonal, quando há algumas mudanças ou interrupções no ritmo circadiano natural e o ciclo sono-vigília está defasado com o dia. No ciclo noturno devido ao jetlag ou trabalho em turnos, o indivíduo pode apresentar disforia, mau funcionamento e aumento do risco à saúde^[9]. Em muitas doenças e síndromes, os pacientes podem ser cronicamente privados de sono noturno. As interrupções do sono têm consequências adversas substanciais para a saúde a curto e longo prazo. A interrupção do sono está associada ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, efeitos metabólicos, alterações nos ritmos circadianos e respostas pró-inflamatórias. Em adultos saudáveis, as consequências de curto prazo da interrupção do sono incluem aumento da responsividade ao estresse, dor somática, redução da qualidade de vida, estresse emocional e transtornos do humor e déficits cognitivos, de memória e de desempenho^[10]. Os efeitos cumulativos da perda de sono a longo prazo e distúrbios do sono foram associados a uma ampla gama de consequências deletérias à saúde, incluindo um risco aumentado de hipertensão, diabetes, obesidade, depressão, ataque cardíaco e derrame^[11].

APETITE E RITMO CIRCADIANO

O relógio circadiano interno aumenta a fome independente da ingestão de alimentos, em um estudo foi descoberto um grande ritmo circadiano endógeno na fome, independente do tempo desde o despertar e do tempo desde as refeições anteriores, e independente das calorias consumidas. O pico circadiano da fome ocorreu na noite biológica, correspondendo a aproximadamente 20h, e o vale circadiano da fome ocorreu por volta das 8h^[12].

Em pessoas que dormem à noite, o pico circadiano intrínseco do apetite noturno pode promover refeições maiores antes do período de jejum exigido pelo sono. Além disso, o declínio

circadiano da fome ao longo da noite, teoricamente, neutralizaria o aumento da fome induzido pelo jejum que, de outra forma, poderia interromper o sono. Os mecanismos neurais e hormonais provavelmente estão envolvidos na condução do ritmo circadiano na fome e no apetite. O marcapasso circadiano central localizado no núcleo supraquiasmático influencia os núcleos hipotalâmicos importantes na regulação do peso, como o núcleo arqueado, núcleo dorso medial do hipotálamo e hipotálamo lateral e possivelmente fatores endócrinos relevantes, como leptina, grelina, peptídeo semelhante ao glucagon (GLP) - 1, colecistocinina (CCK), peptídeo YY (PYY) e insulina^[13].

Curiosamente, os níveis de grelina são significativamente alterados durante aberrações agudas e crônicas no estado nutricional. Assim, os níveis de grelina são baixos na obesidade simples, mas aumentam após a perda de peso, e na anorexia nervosa, os níveis são altamente elevados^[14]. Além disso, a grelina rítmica e a expressão de PER são sincronizadas com a alimentação anterior, e não com os esquemas fóticos. Concluimos que as células da glândula oxíntica do estômago contêm osciladores incorporáveis aos alimentos, que produzem um sinal de saída de grelina programado que atua amplamente no cérebro e em locais periféricos. É provável que outros osciladores arrastáveis por alimentos também produzam sinais humorais que modulam a atividade antecipatória de alimentos^[15]. Em um estudo durante 3 dias de jejum, a grelina sérica exibiu um ritmo circadiano acentuado, que foi inversamente relacionado a mudanças nos níveis de cortisol circulante, enquanto GH, glicose, insulina, pró-insulina ou peptídeo C pareceram não estar envolvidos. Além disso, a grelina sérica foi significativamente maior em mulheres do que em homens^[14].

Outras influências endocrinológicas sobre o apetite podem ser notadas pelos estudos realizados para entender o efeito das doses de melatonina sobre os recursos metabólicos musculares. Os resultados obtidos indicam que a melatonina reduz a ingestão de alimentos ao estimular moléculas envolvidas na inibição do apetite, como a leptina (LPT), no fígado e intestino, e o MC4R, receptor do sistema da melanocortina, no fígado. Além disso, a melatonina diminui a expressão do gene do fator de crescimento semelhante à insulina hepática-I (IGF-I), envolvido no processo de crescimento e outros sinais envolvidos no metabolismo de lipídios, como receptores ativados por proliferadores (PPAR α , β e γ) e elemento regulador de esterol- proteína de ligação (SREBP)^[16]. Vários estudos avaliaram o efeito da melatonina em sintomas como falta de apetite, fadiga e depressão em pacientes com câncer. Pacientes com tumores sólidos metastáticos designados aleatoriamente para tratamento de suporte mais melatonina por 3 meses tiveram melhor estabilização de peso e níveis mais baixos de fator de necrose tumoral α do que pacientes recebendo tratamento de suporte sozinho. Em pacientes caquéticos com câncer avançado, a melatonina oral 20 mg à noite não melhorou o apetite, o peso ou a qualidade de vida em comparação com o placebo^[17].

INSULINA

Como mencionado antes, a insulina é produzida e secretada pelas células pancreáticas e, devido ao nível de glicose no sangue, as células betas liberam insulina na corrente sanguínea. A insulina é um pequeno hormônio peptídico que inicia uma via de transdução de sinal muito complexa que envolve a fosforilação.

A proteína quinase receptora de insulina é uma estrutura heterotetramérica, composta por duas subunidades alfa extracelulares e duas subunidades beta transmembrana. Quando a insulina se liga às subunidades alfa extracelulares, as subunidades transmembrana beta têm atividade quinase e sua ativação se auto fosforila em resíduos de tirosina. As subunidades beta ativadas levam à fosforilação e ativação do substrato do receptor de insulina (IRS), onde a ativação das isoformas IRS é regulada pela proteína fosfatase intensa e homóloga deletada do cromossomo 10, que é uma proteína tirosina fosfatase capaz de difosfatase IRS^[18,19]. A ativação do IRS resulta na ligação de algumas proteínas a si mesma, como a fosfatidil inositol 3 quinase (pi3k)^[20] por meio de sua subunidade p85 no domínio SH2. Após este pi3k de ligação, ele fosforila fosfatidil inositol 4, 5 bisfosfatos (PIP2) em fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfatos (PIP3) e, em seguida, fosfosforilato de p10 PIP3. Como a concentração de PIP3 aumenta, ocorre o recrutamento de outras proteínas para a membrana plasmática, por exemplo PDK1 e Akt (proteína quinase B). PDK1 então fosforila Akt. Células sensíveis à insulina normalmente têm vesículas intracelulares que contêm transportadores de glicose (GLUT4) (transportadores de glicose são necessários devido à existência de muitos grupos hidroxila na glicose que torna esta molécula hidrofílica), translocados para a membrana celular para estar na forma ativa. O AS160 inibe esse processo. Então Akt em sua forma fosforilada inibe a ação do AS160, permitindo assim a translocação da vesícula para a membrana e do GLUT4 embutido na membrana celular, e agora a glicose pode fluir para dentro da célula, o que significa que a glicose pode sofrer glicólise.

Akt também fosforila GSK3 (glicogênio sintase quinase 3) inibindo esta proteína. GSK3 é uma quinase que inativa a enzima glicogênio sintase (GS). Isso significa que Akt está inibindo um inibidor e, por consequência, ativando a síntese de glicogênio, permitindo que a célula armazene aquela glicose que foi trazida para dentro da célula. A outra ação importante da Akt é a ativação do complexo mTOR (complexo de rapamicina alvo de mamífero). Uma vez que o mTORc1 é ativado, ele ativará seu alvo a jusante, a quinase p70s6 por meio da fosforilação, cuja inibição por feedback negativo para a proteína IRS por fosforilação do IRS em resíduos de serina. Quando a insulina é desalojada do receptor de insulina, o GLUT4 é levado de volta às vesículas para a próxima vez que a célula for estimulada pela insulina.

A sinalização da insulina às vezes pode dar errado, por exemplo, algumas dessas entradas (lipotoxicidade, inflamação, hiperglicemia, disfunção mitocondrial, estresse ER) podem levar à ativação da Ser / Thr quinase e então atenuar a resposta à insulina. Isso pode ser feito diretamente diminuindo a afinidade do receptor por fosforilação do receptor de insulina diretamente através de PKA e PKC atípica e o estresse celular ativa Serina / treonina quinases; e indiretamente através da fosforilação de mediadores a jusante por Serina / treonina quinases (IRS-1, IRS-2, Akt)^[21].

A resistência à insulina em tecidos sensíveis à insulina resulta em diferentes desfechos, por exemplo, nos músculos diminui o transporte de glicose e a síntese de glicogênio, no tecido adiposo prejudica o transporte de glicose estimulado por insulina e a inibição da lipólise, e nos hepatócitos, mantém a gliconeogênese e estimula a síntese de ácidos graxos.

De acordo com o Dr. Nadir Ali, o problema da resistência à insulina é “um problema do próprio receptor de insulina, aqui está a explicação de por que o paciente quer comer carboidratos, porque a célula está morrendo de fome. Os níveis elevados de insulina e do receptor de insulina impedem o corpo de realizar a gliconeogênese, a lipólise e a autofagia. Sobrecarregar o

fígado, continuar comendo carboidratos, então ficou resistente à insulina, então mesmo o açúcar e a insulina são altos, o fígado não consegue queimar açúcar e gordura, por causa da presença de insulina alta, é o caos metabólico”.

HIDRATAÇÃO

Os níveis de hormônio neurohipofisário no plasma humano e no plasma, hipófise e hipotálamo do rato mostram ritmos claros ao longo do período de 24 horas. Esses não são ritmos circadianos verdadeiros, pois podem ser modificados por uma série de fatores, incluindo o estágio do ciclo estral e o estado hidratado^[22]. A ingestão adequada de líquidos é crucial para nossas funções vitais. Os efeitos negativos da desidratação não apenas no desempenho físico, mas também no desempenho cognitivo foram relatados^[23]. Recomenda-se que os efeitos da desidratação na cognição sejam examinados em homens jovens e populações de risco, como crianças, idosos e pessoas com diabetes ou derrame, porque essas condições médicas podem resultar em desidratação^[24]. O pré-tratamento de choque osmótico inibiu marcadamente a estimulação da insulina da proteína quinase B (PKB) e as atividades da quinase p70S6. Além disso, a desfosforilação de PKB foi evitada por pré-tratamento com os inibidores de fosfatase ácido okadaico e caliculina A. Esses dados suportam um modelo no qual a resistência à insulina induzida por choque osmótico de respostas biológicas a jusante resulta de uma inibição da ativação de PKB estimulada por insulina^[25]. A sinalização induzida por insulina e aminoácidos pelo alvo mamífero da rapamicina (mTOR) envolve hiperfosforilação da proteína quinase ribossômica S6 p70 (p70S6-quinase) e a proteína de ligação do fator de iniciação eucariótica 4E (eIF4E) 4E-BP1 e contribui para a regulação da proteína metabolismo. A inativação hiper osmótica da sinalização mTOR confere resistência à insulina e pode contribuir para a conhecida sensibilização hiperosmótica das células a estímulos apoptóticos^[26]. Em um estudo desenvolvido para revisar os efeitos da reidratação em casos de hiperglicemia grave, concluiu que a reidratação melhora a situação metabólica na hiperglicemia diabética grave e na cetoacidose, reduzindo a disponibilidade de hormônios contrarreguladores e a resistência periférica à insulina em nível celular. Assim, a reidratação adequada apoiará a ação benéfica do tratamento simultâneo de insulina em baixas doses em pacientes com hiperglicemia grave^[27].

Em um artigo publicado na Nature Neuroscience, os neurofisiologistas Eric Trudel e Charles Bourque do Instituto de Pesquisa do Centro de Saúde da Universidade McGill em Montreal, Canadá, propõem um mecanismo pelo qual o sistema circadiano do corpo, ou relógio interno, controla a regulação da água, e devido ao as pessoas com ação da vasopressina não ficam desidratadas durante o sono^[28].

Pesquisas epidemiológicas demonstraram que a baixa ingestão diária total de água está associada ao aumento do diagnóstico de hiperglicemia. De acordo com o pesquisador Ronan Roussel, MD, PhD, professor de medicina do Hospital Bichat em Paris, em um estudo com 3.615 homens e mulheres com níveis normais de açúcar no sangue “o estudo não prova causa e efeito. Pessoas que bebem mais água podem compartilhar algum fator não medido que é responsável pela associação entre beber mais água e menor risco de alto nível de açúcar no sangue”^[29]. Os possíveis mecanismos para esse aumento incluem hormônios relacionados ao eixo hipotalâmico da hipófise, bem como ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Nesta pesquisa, não foram encontradas diferenças entre as condições nos hormônios relacionados ao SRAA.

Portanto, eles concluem que 3 dias de baixa ingestão total de água em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 prejudica agudamente a resposta da glicose no sangue durante um teste de tolerância à glicose oral (OGTT) via cortisol, mas não a regulação da glicose mediada por RAAS [30].

Pesquisa em 2011 sugeriu que a quantidade de ingestão de água diária pode prevenir ou atrasar o início da hiperglicemia e subsequente diabetes. Os participantes que consumiram mais de um litro de água por dia tiveram um risco 28% menor de desenvolver um novo início de hiperglicemia, em comparação com aqueles que beberam menos de 500ml de água por dia [31].

Um nível elevado de glicose pós-prandial (PPG) no plasma ou sangue é um fator de risco para doenças crônicas como obesidade, diabetes mellitus tipo II e condições cardiovasculares relacionadas. Para investigar o período pós-prandial, um estudo dividiu trinta e cinco voluntários em 5 grupos e todos eles tinham um donut semelhante em combinação com uma garrafa de água junto com o donut, trinta minutos antes, trinta minutos depois e um segundo donut com água trinta minutos após o primeiro, respectivamente. Os resultados mostram que beber água com o consumo de um donut recheado com geleia aumenta os níveis de glicose no sangue pós-prandial significativamente em comparação com não beber nada ou trinta minutos antes ou depois do consumo. Portanto, é aconselhável que devemos reconsiderar nossos hábitos de comer e beber para diminuir o PPG e, conseqüentemente, reduzir os riscos dos distúrbios crônicos mencionados acima [32].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Espera-se que com o aumento da ingestão hídrica, a desidratação seja induzida pela alta glicemia aliada ao aumento da diurese, que permitirá a excreção do excesso de glicose. Num segundo momento espera-se diminuir o desejo por comida, pois em determinada situação há uma confusão entre a sede e a fome, então a ingestão de água o evitaria. A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos recomenda uma ingestão diária de água para mulheres 1,6 litros por dia e para homens 2 litros por dia. Esses valores de ingestão de líquidos podem ser constituídos por qualquer líquido, embora a água seja o mais recomendado [33]. E a fome pode ser modulada pela saciedade que a água potável evoca e ainda pelo bem-estar de se manter hidratado.

REFERÊNCIAS

1. ROSI, Fabia & Greppi, gian franco & Corino, Carlo & Schoen, F & Solca, F. (1981). An introduction to the study biological rhythms. *Rivista di biologia*. 74. 155-90.
2. COMPERATORE CA, Krueger GP. Circadian rhythm desynchronization, jet lag, shift lag, and coping strategies. *Occup Med*. 1990 Apr-Jun;5(2):323-41. PMID: 2203161.
3. CHALLET E, Pévet P. Interactions between photic and nonphotic stimuli to synchronize the master circadian clock in mammals. *Front Biosci*. 2003 May 1;8:s246-57. doi: 10.2741/1039. PMID: 12700025.
4. MOORE RY. Entrainment pathways and the functional organization of the circadian system. *Prog Brain Res*. 1996;111:103-19. doi: 10.1016/s0079-6123(08)60403-3. PMID: 8990910.
5. MOORE RY. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res*. 1996;73(1-2):125-30. doi:

10.1016/0166-4328(96)00083-6. PMID: 8788489.

6. VRANG N, Larsen PJ, Mikkelsen JD. Direct projection from the suprachiasmatic nucleus to hypophysiotrophic corticotropin-releasing factor immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of the hypothalamus demonstrated by means of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin tract tracing. *Brain Res.* 1995 Jun 26;684(1):61-9. doi: 10.1016/0006-8993(95)00425-p. PMID: 7583205.

7. REINBERG A, Ashkenazi I. Concepts in human biological rhythms. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003;5(4):327-342. doi:10.31887/DCNS.2003.5.4/areinberg

8. THE ROLE OF LIGHT DESYNCHRONOSIS IN THE DEVELOPMENT OF STRESS-INDUCED AGING. Ekaterina Batotsyrenova, Vadim Kashuro and Maksim Ivanov. *BIO Web Conf.*, 22 (2020) 01006. DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202201006>

9. BOYCE P, Barriball E. Circadian rhythms and depression. *Aust Fam Physician.* 2010 May;39(5):307-10. PMID: 20485718.

10. MEDIC G, Wille M, Hemels ME. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep.* 2017 May 19;9:151-161. doi: 10.2147/NSS.S134864. PMID: 28579842; PMCID: PMC5449130.

11. INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON SLEEP MEDICINE AND RESEARCH; Colten HR, Altevogt BM, editors. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. 3, Extent and Health Consequences of Chronic Sleep Loss and Sleep Disorders. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19961/>

12. SCHEER, F. A., Morris, C. J., & Shea, S. A. (2013). The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(3), 421–423. <https://doi.org/10.1002/oby.20351>

13. SCHEER, Frank A.J.L., Christopher J. Morris, and Steven A. Shea. 2013. "The Internal Circadian Clock Increases Hunger and Appetite in the Evening Independent of Food Intake and Other Behaviors." *Obesity (Silver Spring, Md.)* 21 (3): 421-423. doi:10.1002/oby.20351. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20351>.

14. ULRICK ESPELUND, Troels Krarup Hansen, Kurt Højlund, Henning Beck-Nielsen, Jes Thorn Clausen, Birgit Sehested Hansen, Hans Ørskov, Jens Otto Lunde Jørgensen, Jan Frystyk, Fasting Unmasks a Strong Inverse Association between Ghrelin and Cortisol in Serum: Studies in Obese and Normal-Weight Subjects, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 90, Issue 2, 1 February 2005, Pages 741–746, <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0604>

15. LESAUTER J, Hoque N, Weintraub M, Pfaff DW, Silver R. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug 11;106(32):13582-7. doi: 10.1073/pnas.0906426106. Epub 2009 Jul 24. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Oct 6;106(40):17241-2. PMID: 19633195; PMCID: PMC2726387.

16. PICCINETTI, C. C., Migliarini, B., Olivotto, I., Simoniello, M. P., Giorgini, E., & Carnevali, O. (2013). Melatonin and peripheral circuitries: insights on appetite and metabolism in *Danio rerio*. *Zebrafish*, 10(3), 275–282. <https://doi.org/10.1089/zeb.2012.0844>

17. DEL FABBRO E, Dev R, Hui D, Palmer L, Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin*

- Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1271-6. doi: 10.1200/JCO.2012.43.6766. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23439759; PMCID: PMC3607670.
18. SUN XJ, Rothenberg P, Kahn CR, Backer JM, Araki E, Wilden PA, Cahill DA, Goldstein BJ, White MF. Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature*. 1991 Jul 4;352(6330):73-7. doi: 10.1038/352073a0. PMID: 1648180.
19. COPPS KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012 Oct;55(10):2565-2582. doi: 10.1007/s00125-012-2644-8. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22869320; PMCID: PMC4011499.
20. LIZCANO JM, Alessi DR. The insulin signalling pathway. *Curr Biol*. 2002 Apr 2;12(7):R236-8. doi: 10.1016/s0960-9822(02)00777-7. PMID: 11937037.
21. SCHINNER S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med*. 2005 Jun;22(6):674-82. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01566.x. PMID: 15910615.
22. FORSLING ML. Neurohypophysial hormones and circadian rhythm. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Jul 22;689:382-95. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb55562.x. PMID: 8373022.
23. OGINO Y, Kakeda T, Nakamura K, Saito S. Dehydration enhances pain-evoked activation in the human brain compared with rehydration. *Anesth Analg*. 2014 Jun;118(6):1317-25. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182a9b028. PMID: 24384865.
24. LAWRENCE E. Armstrong, Matthew S. Ganio, Douglas J. Casa, Elaine C. Lee, Brendon P. McDermott, Jennifer F. Klau, Liliana Jimenez, Laurent Le Bellego, Emmanuel Chevillotte, Harris R. Lieberman, Mild Dehydration Affects Mood in Healthy Young Women, *The Journal of Nutrition*, Volume 142, Issue 2, February 2012, Pages 382–388, <https://doi.org/10.3945/jn.111.142000>
25. CHEN, D., FUCINI, R. V., Olson, A. L., Hemmings, B. A., & Pessin, J. E. (1999). Osmotic shock inhibits insulin signaling by maintaining Akt/protein kinase B in an inactive dephosphorylated state. *Molecular and cellular biology*, 19(7), 4684–4694. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.7.4684>
26. SCHLIESS F, Richter L, vom Dahl S, Häussinger D. Cell hydration and mTOR-dependent signalling. *Acta Physiol (Oxf)*. 2006 May-Jun;187(1-2):223-9. doi: 10.1111/j.1748-1716.2006.01547.x. PMID: 16734759.
27. WALDHÄUSL W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes*. 1979 Jun;28(6):577-84. doi: 10.2337/diab.28.6.577. PMID: 109338.
28. TRUDEL, E. & Bourque, C. W. *Nature Neurosci*. doi:10.1038/nn.2503 (2010).
29. <https://www.webmd.com/diabetes/news/20110630/drinking-water-may-cut-risk-of-high-blood-sugar>
30. JOHNSON EC, Bardis CN, Jansen LT, Adams JD, Kirkland TW, Kavouras SA. Reduced water intake deteriorates glucose regulation in patients with type 2 diabetes. *Nutr Res*. 2017 Jul;43:25-32. doi: 10.1016/j.nutres.2017.05.004. Epub 2017 May 17. PMID: 28739050.
31. ROUSSEL R, Fezeu L, Bouby N, Balkau B, Lantieri O, Alhenc-Gelas F, Marre M, Bankir L; D.E.S.I.R. Study Group. Low water intake and risk for new-onset hyperglycemia. *Diabetes Care*.

2011 Dec;34(12):2551-4. doi: 10.2337/dc11-0652. Epub 2011 Oct 12. PMID: 21994426; PMCID: PMC3220834.

32. BIPAT R, Toelsie JR. Drinking water with consumption of a jelly filled doughnut has a time dependent effect on the postprandial blood glucose level in healthy young individuals. Clin Nutr ESPEN. 2018 Oct;27:20-23. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.07.007. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30144888.

33. <https://www.diabetes.co.uk/food/water-and-diabetes.html>