

A UTILIZAÇÃO DA CRONONUTRIÇÃO NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

André Lúcio do Nascimento Silva¹
Douglas Roberto Guimarães Silva²

1 Discente do Curso de Nutrição, Afya Centro Universitário de São João Del rei.

2 Doutor em Ciência dos Alimentos, Universidade Federal de Lavras (UFLA). Docente do curso de nutrição, Afya Centro Universitário de São João Del rei.

E-mail para contato: andrenascimentojjww@icloud.com

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo analisar a crononutrição como estratégia terapêutica e preventiva no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), destacando a influência dos horários das refeições, do cronotipo e da integridade dos mecanismos circadianos sobre o metabolismo glicêmico. Foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter exploratório e quantitativo, abrangendo publicações entre 2018 e 2025 nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico, totalizando 13 artigos selecionados para análise qualitativa. Os estudos revisados demonstraram de forma consistente que a sincronização entre o ciclo alimentar e o ritmo circadiano endógeno melhora a sensibilidade à insulina, otimiza a tolerância à glicose e favorece a homeostase metabólica. Observou-se que padrões alimentares tardios, especialmente o jantar próximo ao horário de dormir, e a omissão do café da manhã estão associados ao aumento da resistência insulínica e ao risco elevado de desenvolvimento do DM2. Constatou-se ainda que fatores como cronotipo individual, qualidade do sono e expressão dos genes relógio modulam as respostas metabólicas e influenciam o controle glicêmico. Conclui-se que o alinhamento entre os horários das refeições e o ritmo biológico constitui uma abordagem promissora e cientificamente fundamentada para a prevenção e o tratamento do DM2, sugerindo a necessidade de novas pesquisas que consolidem a aplicação clínica da crononutrição.

Palavras-chave: Diabetes tipo 2. Crononutrição. Ritmo circadiano.

1 INTRODUÇÃO

Os esforços implicados nesta pesquisa trouxeram como tema norteador, o estudo da crononutrição e a influência da mesma na prevenção e tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). A intenção deste estudo foi investigar se existem possíveis efeitos benéficos na aplicação da crononutrição perante a rotina de indivíduos saudáveis e com diagnóstico de DM2, com alvo na prevenção do Diabetes e o melhor padrão possível de tratamento dietético, foram considerados dados sólidos achados na literatura. De acordo com a *International Diabetes Federation* (2021), 589 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivem com Diabetes, esta informação ressalta o nível de relevância desta pesquisa.

A crononutrição é a área da ciência que estuda a relação entre o ritmo circadiano (relógio biológico do corpo) e os horários ideais para ingestão de alimentos juntamente com a frequência do ato. De acordo com Papakonstantinou, et al (2022) “Esse conceito reflete a ideia básica de que, além da quantidade e do conteúdo dos alimentos ingeridos, o tempo de ingestão

em si também é crítico para o bem-estar de um organismo.” (PAPAKONSTANTINO et al., 2022). Conforme explicado por Franzago et al (2023), o relógio circadiano ou ritmo circadiano é composto por um relógio mestre localizado no núcleo supraquiasmático hipotalâmico (NSQ), e relógios periféricos localizados em órgãos alvo como fígado, músculo, tecido adiposo e pâncreas, juntos, estes relógios coordenam os ritmos metabólicos do corpo. O relógio mestre é regulado principalmente pelos períodos de luz e escuridão, os relógios periféricos são regulados com base na expressão gênica do relógio mestre, mas também por fatores externos, como o horário de ingestão de alimentos, os autores ainda ressaltam que o relógio central pode ter sincronia interrompida com os relógios periféricos por estes fatores nutricionais, além de outros fatores já consolidados pela literatura como o trabalho por turnos, estresse, *jet-lag*, e interrupção do sono. Todos os relógios quando sincronizados reforçam esta ritmicidade metabólica, isso torna possível a antecipação e aperfeiçoamento do metabolismo nas atividades diárias, como por exemplo, a otimização do metabolismo de nutrientes energéticos, o controle de secreções hormonais e consequentemente a menor chance de desenvolver ou agravar doenças crônicas que são altamente moduláveis pelo estilo de vida. (FRANZAGO et al., 2023)

Sabendo do papel importante que estes relógios têm nas atividades rítmicas diárias este estudo se delimitou especificamente em responder as seguintes perguntas: Como este ritmo quando ajustado com a rotina externa, pode ser um forte aliado na prevenção e melhor controle do DM2? E qual o papel dos horários e do número de refeições neste contexto?

Segundo Jakubowicz, et al, (2019) uma possível hipótese encontrada é que realizar um número menor de refeições, sendo o café da manhã uma refeição de grande aporte calórico e nutricional, traz benefícios para a regulação do relógio e otimiza as respostas glicêmicas quando comparada a uma dieta de maior número de refeições, sendo todas estas isocalóricas. (JAKUBOWICZ et al., 2019). Conforme estudo realizado por Palomar-Cros, et al (2023) uma segunda hipótese é que a primeira refeição tardia foi associada a uma maior incidência de DM2, além disso, um comportamento nutricional circadiano definido por uma primeira refeição precoce (antes das 8h) e uma última refeição precoce (antes das 19h) pode ser benéfico para reduzir a incidência de DM2.

Este estudo tem exponencial relevância visto que, hoje, o diabetes mellitus tipo 2 abrange grande parte da população, sabe-se que uma das grandes dificuldades desta patologia é o controle glicêmico diário, além disso a hiperglicemia quando não controlada leva a várias complicações, ainda de acordo com Jakubowicz et al. (2021) “a redução das excursões glicêmicas pós-prandiais é essencial no tratamento do DM2 para retardar a deficiência progressiva da função das células β e prevenir complicações cardiovasculares.”. Desta forma,

este estudo objetivou propor que o controle glicêmico possivelmente pode ser otimizado pelos horários de ingestão de alimentos quando associado a regulação de relógios biológicos através da expressão melhorada nos genes destes relógios por meio de fatores de transcrição específicos do sistema circadiano Clock e Bmal1 que desempenham papel importante na regulação do metabolismo da glicose a nível genético e através da harmonia entre os padrões circadianos fisiológicos, como por exemplo a secreção de melatonina, e os padrões comportamentais como por exemplo, a hora de comer. Foi realizado uma revisão criteriosa com o objetivo de compreender a relação entre a oscilação circadiana e a problemática central do DM2, caracterizada pela perda da homeostase no metabolismo da glicose; e entender como a crononutrição poderia ajudar no controle e prevenção desses eventos e analisar de que maneira poderiam estar relacionados com o horário do dia em que ocorre o ato da alimentação.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Os esforços implicados nesta pesquisa, voltaram-se para uma revisão explorativa quantitativa. De acordo com Moretti (2021) “A pesquisa explicativa é considerada o tipo de estudo mais complexo que existe, por isso não costuma ser realizada por pesquisadores iniciantes. Ela mergulha em trabalhos exploratórios e descritivos que já existem para somente depois disso inovar” (MORETTI, 2021). Este modelo de pesquisa mostrou ser o mais sensato para desenvolver a temática em questão, por se tratar de um assunto ainda pouco explorado e com ampla margem de crescimento. Deste modo, buscou-se esboçar uma panorâmica geral sobre a crononutrição juntamente associada ao ritmo circadiano na prevenção e tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), na tentativa de responder as seguintes perguntas norteadoras: Como este ritmo quando ajustado pode ser um forte aliado na prevenção e melhor controle do DM2? E qual o papel dos horários de ingestão neste contexto?

No que diz respeito às técnicas e recursos de busca/ou coleta de dados e pesquisa, vários tipos de pesquisas e estudos foram examinados, dando preferência para estudos clínicos randomizados, e estudos populacionais, artigos de revisão foram descartados desta pesquisa. A técnica utilizada para desenvolvimento foi a revisão bibliográfica. Em primeira instância, foi efetuada uma investigação exploratória com o intuito de explorar e conhecer melhor a temática da crononutrição que anteriormente era pouco conhecida pelo autor da pesquisa, esta investigação inicial foi necessária para determinar se a temática seria uma pesquisa relevante e se poderia ou não ser associada ao diabetes mellitus tipo 2.

Numa visão teórico-explorativa, diversos textos foram lidos e tratados com a finalidade de entender sobre o tema e compilar as principais publicações na área, incluindo, estudos clínicos randomizados, estudos populacionais, pesquisas exploratórias, e pesquisas experimentais com roedores. A seleção de artigos para este trabalho incluiu pesquisa em bases eletrônicas de dados e busca manual por citações nas publicações selecionadas. A pesquisa bibliográfica foi realizada em pertinentes bancos de dados: Pub Med, SciELO, biblioteca virtual da saúde, periódicos e jornais.

O período de abrangência para a busca foi estabelecido entre 2018 e 2025. Nas bases de dados, as palavras-chave utilizadas na busca compreenderam um termo principal e termos associados, como mostrado na Quadro 1. Os termos foram combinados e a busca foi realizada em inglês e português.

Quadro 1 – Termos utilizados na busca em bancos de dados.

Grupo 1: Termo principal	Grupo 2: Termos associados
Diabetes Mellitus tipo 2	Crononutrição
	Ritmo circadiano
	Hiperglicemia pós prandial
	Controle glicêmico
	Relógio circadiano

Fonte: próprio autor, 2025.

3.1 Estratégias de busca

De acordo com *University of São Paulo* (2023) “a estratégia de busca em banco de dados é a organização estruturada de termos para pesquisar em uma base de dados, ou seja, mostra como esses termos se combinam para obter os melhores resultados”. Durante as buscas em banco de dados, o sistema compara os registros para encontrar quais deles contêm os termos pesquisados. Conforme esclarecido por Pereira e Freire (2025), uma maneira de fazer este procedimento ocorre quando o sistema faz essa comparação usando os operadores booleanos.

Ainda na mesma linha de raciocínio de Pereira e Freire (2025), operadores Booleanos são palavras que informam ao sistema de busca como combinar os termos da pesquisa. A relação entre os termos da busca se estabelece por meio dos operadores conectivos: *AND*, *OR*

e NOT e significam, respectivamente, E, OU e NÃO. Estes devem sempre ser digitados em letras maiúsculas para diferenciá-los dos termos centrais pesquisados (PEREIRA; FREIRE, 2025). Para realizar a busca foi utilizado o operador Booleano AND.

3 RESULTADOS

Por meio de consulta às plataformas e portais de busca, encontrou-se o total de 65 artigos relacionados com a temática da Crononutrição voltada para o diabetes tipo 2 e sua problemática central: o controle glicêmico. O banco de dados da Pub Med demonstrou ter a maior representatividade dentre as publicações inicialmente resgatadas. Em seguida o banco de dados da *Scientific eletronic library online* (SciELO), por fim o banco de dados do Google Acadêmico, como mostrado no Quadro 2.

Quadro 1 - Número de estudos por base/portal.

	Fontes da Pesquisa	Número de trabalhos registrados
1	Pub Med	42
2	SciELO	15
3	Google Acadêmico	8

Fonte: conforme as bases em abril de 2025.

Dos 13 artigos selecionados para essa revisão sua grande maioria estava em língua inglesa representando um total de 12 artigos e apenas um artigo encontrou-se remanescente em português. O estudo mais antigo no período fixado para a busca apresentava data de 2018 e o mais recente 2024.

3.1 Seleção de Estudos

A Tabela 1 apresenta o total de referências obtidas na busca inicial utilizando os termos chave.

Tabela 1 - Resultado da combinação do termo principal, Diabetes Mellitus tipo 2 com os demais termos associados. A combinação foi realizada utilizando o operador booleano “AND”.

Grupo 1	Grupo 2	Operador	Artigos identificados
---------	---------	----------	-----------------------

			Pub Med	SciELO	Google Acadêmico
Diabetes	Crononutrição	AND	15	2	5
Mellitus	Ritmo circadiano		12	4	1
Tipo 2	Controle glicêmico		17	9	2
TOTAL			42	15	8

Fonte: conforme as bases em abril de 2025.

A partir da seleção dos textos e após a leitura dos resumos, foram excluídos os artigos em duplicatas, indisponíveis em sua integralidade e aqueles não abordavam a temática da influência da crononutrição e dos ritmos circadianos no tratamento ou prevenção do diabetes tipo 2, ou não tinham relação entre a crononutrição no Diabetes e os demais termos associados. As referências foram lidas em detalhe a fim de determinar as principais conclusões. Os estudos que foram selecionados apresentavam dados originais, descrevendo detalhadamente como os horários de ingestão de alimentos podem interferir na tolerância a glicose, sensibilidade a insulina e a secreção da mesma pelas células beta pancreáticas, os artigos contribuíram para melhor entendimento de como essa abordagem comportamental de um ponto de vista cronobiológico, pode ser aliada ao tratamento tradicional do DM2 e, se de fato a crononutrição afeta ou não a fisiopatologia da doença. Também foi priorizada a inclusão de ensaios clínicos controlados e estudos de coorte, no intuito de promover maior confiabilidade ao estudo e avaliar dados adquiridos através de estudos em humanos e animais.

O fluxograma PRISMA, mostrado na Figura 1 evidencia um resumo da seleção bibliográfica. A busca resultou na obtenção inicial de 65 artigos dos quais 39 foram descartados após a leitura do título, pois não demonstraram ter foco direcionado ao tema explorado, muitos artigos traziam dados relacionados ao diabetes tipo 2, porém não direcionado para os horários e a frequência de alimentação, sendo assim, se tornando inelegíveis para esta revisão. Dos artigos restantes, foram excluídos mais 2 artigos após a leitura do resumo, sendo selecionadas para análise 24 bibliografias, das quais 11 foram excluídas após a leitura do texto completo. Desse modo, 13 artigos foram considerados para a avaliação qualitativa apresentada neste estudo.

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa

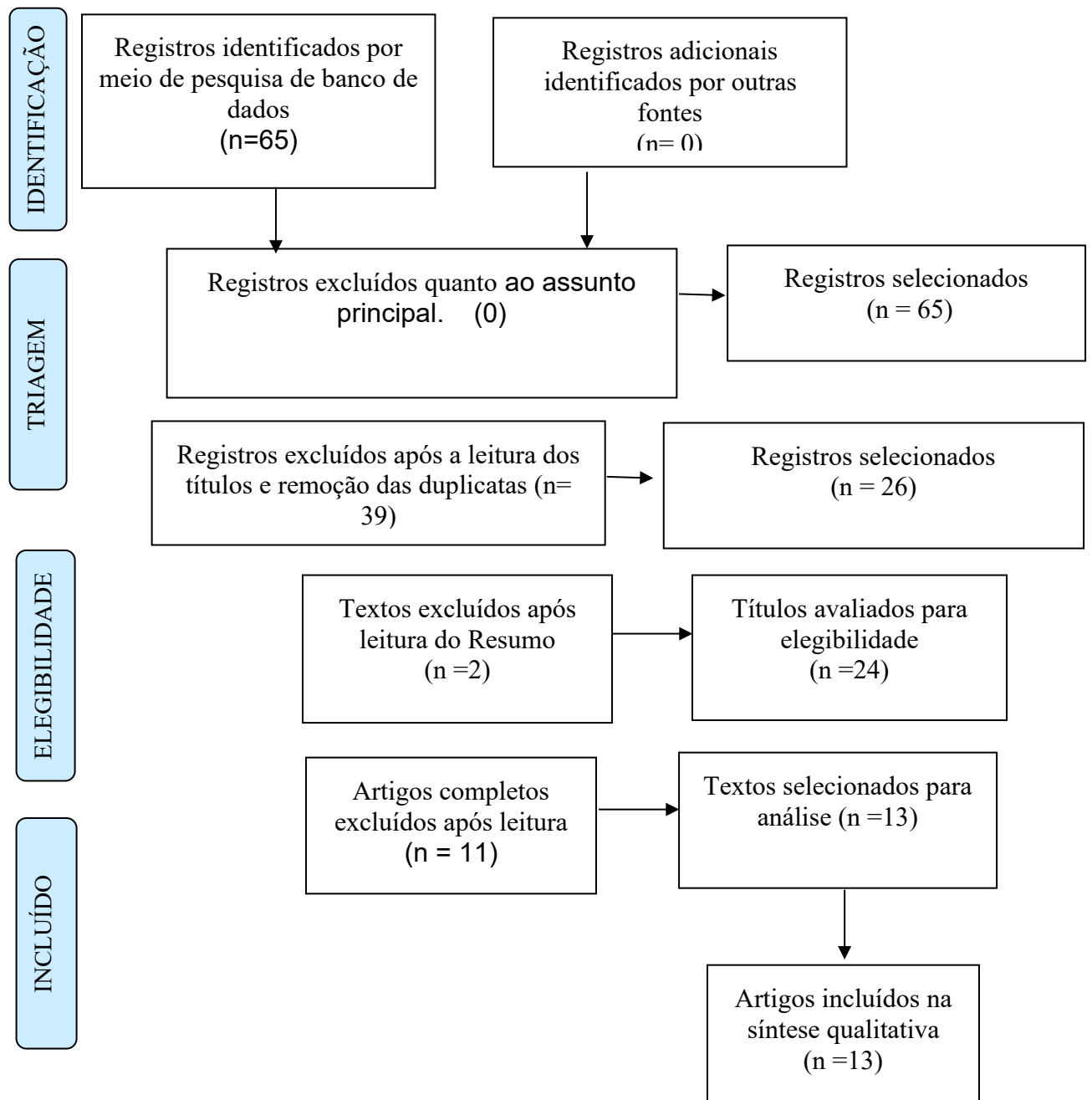


Diagrama modificado de Moher e colaboradores (2009).

3.1 Características dos estudos selecionados

As características principais das referências incluídas neste trabalho estão apresentadas na Tabela 2. Dos 13 estudos selecionados, 3 foram publicados em 2018, 1 publicado em 2019, 1 publicado em 2020, 4 publicados em 2021, 2 publicados em 2022, 1 publicado em 2023 e mais um em 2024, como mostrado na Tabela 2.

As bibliografias incluídas tinham origem em diferentes países, incluindo: Japão, Brasil, Alemanha, Israel, Espanha, França e Estados Unidos.

Dos 13 artigos selecionados, todos possuíam conteúdo relacionado diretamente ao horário e frequência da ingestão de alimentos e como a mesma estava relacionada com a aparição ou piora do diabetes tipo 2. Dentre os estudos analisados, 1 consistia em uma revisão sistemática na área da crononutrição associada ao controle glicêmico, 2 estudos configuravam-se no modelo de estudo transversal, abordando a relação entre a crononutrição e diabetes. Os demais métodos encontrados nos estudos incluíram ensaios clínicos controlados randomizados e cruzados, estudos de coorte bem desenhados, e estudos observacional como mostrados na Tabela 3.

Tabela 2 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=20)

Ano da publicação	N (%)	Artigos incluídos
2018	Nº 3 (25%)	Ballon A. et al. 2018; Sakai R. Et al 2018; Lopez-Minguez J. 2018
2019	Nº 1 (25%)	Jakubowicz D. et al. 2019.
2020	Nº 1 (15%)	GU, C. et al. 2020.
2021	Nº 4 (20%)	Nakamura K. et al 2021; DASHTI, H. S. et al. 2021; RAKSHIT, K.; et al. 2021; Chellappa et al., 2021
2022	Nº 2 (15%)	Quadra M. et al. 2022; GARAULET, M. et al. 2022
2023	Nº 1 (15%)	PALOMAR-CROS, A. et al. 2023;
2024	Nº 1 (15%)	STUTZ, B. et al. 2020.

Fonte: próprio autor.

Tabela 3 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática da utilização da crononutrição na prevenção e tratamento do diabetes tipo 2.

Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
Ballon A. et al. 2018 Alemanha	96.175	Quantitativo	Revisão sistemática e meta-análise de estudos de coorte prospectivos.
Jakubowicz D et al. 2019; Israel	28	Quantitativo	Ensaio clínico randomizado, controlado e paralelo
Sakai R. Et al 2018 Japão	409	Quantitativo	Estudo transversal
Nakamura K. et al 2021; Japão	12	Quantitativo	Ensaio clínico randomizado do tipo <i>cross-over</i>
Quadra M. et al. 2022; Brasil	820	Quantitativo	Estudo transversal de base populacional
PALOMAR-CROS, A. et al. 2023; França	103.312	Quantitativo	Estudo coorte prospectivo (NutriNet-Santé cohort)
DASHTI, H. S. et al. 2021. Espanha	2.119	Quantitativo	Estudo observacional analítico, multicêntrico
RAKSHIT, K.; et al. 2021 Estados Unidos	120	Quantitativo	Estudo experimental com modelo animal (camundongos geneticamente modificados)
Chellappa et al., 2021 Estados Unidos	19	Quantitativo	Ensaio clínico randomizado, controlado, em ambiente laboratorial.
GU, C. et al. 2020 Estados Unidos	20	Quantitativo	Ensaio clínico randomizado cruzado (crossover), em ambiente laboratorial controlado.
Lopez-Minguez J. et al. 2018 Espanha	40	Quantitativo	Ensaio clínico randomizado cruzado (cross-over) com

			controle das condições de luz, sono e alimentação.
GARAULET, M. et al. 2022 Espanha	845	Quantitativo	Ensaio clínico randomizado cruzado (cross-over)
STUTZ, B. et al. 2020. Alemanha	45	Quantitativo	Randomizado cruzado controlado

Fonte: próprio autor.

Tabela 4 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão.

Autor, ano e país	Conclusões
Jakubowicz D et al. 2019; Israel	O consumo de uma dieta com três refeições diárias (com maior ingestão no café da manhã) promoveu melhor controle glicêmico, redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e menor necessidade de insulina em comparação à dieta de seis refeições. O estudo reforça que a distribuição e o horário das refeições influenciam o metabolismo glicêmico e a expressão dos genes do relógio circadiano em pessoas com diabetes tipo 2.
Ballon A. et al. 2018 Alemanha	A meta-análise concluiu que pular o café da manhã está associado a um aumento de 33% no risco de desenvolver diabetes tipo 2. Mesmo após o ajuste para o índice de massa corporal (IMC), a associação permaneceu significativa (22% maior risco).
Sakai R. Et al 2018 Japão	O hábito de jantar após as 20h (late-night dinner) foi associado a pior controle glicêmico (HbA1c mais alta) em pessoas com diabetes tipo 2, independentemente de outros fatores como IMC, duração da doença e medicações.
Nakamura K. et al 2021; Japão	Antecipar o jantar pode favorecer o metabolismo da glicose e das gorduras, sugerindo benefícios potenciais para prevenção de distúrbios metabólicos.
Quadra M. et al. 2022; Brasil	Participantes com pior qualidade e menor duração do sono apresentaram maior probabilidade de desenvolver DCNT's,

	indicando que a desorganização do ritmo circadiano influencia negativamente o metabolismo da glicose.
PALOMAR-CROS, A. et al. 2023; França	realizar a primeira refeição do dia mais tarde (após as 9h da manhã) está associada a maior incidência de diabetes tipo 2, enquanto tomar café da manhã cedo (antes das 8h) foi associado a menor risco.
DASHTI, H. S. et al. 2021. Espanha	Fazer refeições mais tarde no dia está associado a piores indicadores metabólicos, incluindo maior resistência à insulina e níveis mais altos de triglicerídeos, ambos fatores intimamente ligados ao DM2. Os participantes que comiam tarde apresentaram menor sensibilidade à insulina, maior índice de massa corporal (IMC) e menor sucesso em programas de perda de peso.
RAKSHIT, K.; et al. 2021 Estados Unidos	A superexpressão do gene circadiano BMAL1 em células β -pancreáticas melhora significativamente a função secretora de insulina e protege contra a intolerância à glicose induzida pela obesidade, um fator-chave no desenvolvimento do diabetes tipo 2.
Chellappa et al., 2021 Estados Unidos	O consumo de refeições apenas durante o dia, mesmo em condições de trabalho noturno simulado, previne o desalinhamento circadiano interno e mantém a tolerância à glicose, enquanto comer à noite causa desalinhamento entre ritmos centrais e periféricos e piora do controle glicêmico
GU, C. et al. 2020 Estados Unidos	O jantar tardio (às 22h) provoca intolerância à glicose noturna, reduz oxidação de ácidos graxos, retarda o pico de triglicerídeos e eleva o cortisol noturno, sem alterar o sono. Esses efeitos são mais acentuados em pessoas com cronotipo matutino, e podem, se repetidos cronicamente, aumentar o risco de obesidade e síndrome metabólica.
Lopez-Minguez J. et al. 2018 Espanha	jantar tarde (1 hora antes do horário habitual de dormir) causa piora na tolerância à glicose, especialmente em mulheres portadoras do alelo de risco do gene MTNR1B, em comparação com jantares precoces (4 horas antes do sono). Isso ocorre porque os níveis noturnos de melatonina endógena interagem com o receptor MTNR1B, reduzindo a secreção de insulina e, conseqüentemente, prejudicando o controle glicêmico.

GARAULET, M. et al. 2022 Espanha	Jantares tardios (1 hora antes de dormir), quando coincidem com altos níveis endógenos de melatonina, causam redução na secreção de insulina e piora da tolerância à glicose, especialmente em portadores do alelo de risco G do gene MTNR1B, associado ao diabetes tipo 2. A glicemia pós-prandial foi 8,3% mais alta e a secreção de insulina 6,7% menor no jantar tardio em comparação ao precoce.
STUTZ, B. et al. 2020. Alemanha	indivíduos com cronotipo matutino apresentaram maior resposta glicêmica à noite do que pela manhã após refeições de alto índice glicêmico. Já os de cronotipo tardio não mostraram diferenças significativas entre manhã e noite, indicando vulnerabilidade metabólica tanto ao consumo muito cedo quanto muito tarde.

Fonte: próprio autor.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar o papel da crononutrição como estratégia terapêutica e preventiva no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), destacando como o horário das refeições, o cronotipo e a integridade dos mecanismos circadianos influenciam o metabolismo glicêmico. De modo geral, a literatura revisada aponta que o sincronismo entre o ciclo alimentar e o ritmo biológico endógeno constitui um determinante importante da homeostase metabólica. A análise dos onze estudos considerados demonstra, de forma consistente, que a ingestão alimentar precoce e regular se associa a melhor tolerância à glicose, maior sensibilidade à insulina e melhor controle ponderal, enquanto padrões alimentares tardios, omissão do café da manhã e sono de má qualidade contribuem para resistência insulínica e risco aumentado de desenvolvimento do DM2. Essa convergência de achados reforça o princípio central da crononutrição: a alimentação deve estar alinhada à fase ativa do ritmo circadiano para garantir eficiência metabólica e prevenir disfunções endócrinas.

Os estudos de abordagem epidemiológica e observacional fornecem evidências robustas sobre o impacto dos horários das refeições na prevenção do DM2. Ballon et al. (2019), em uma revisão sistemática e meta-análise de seis coortes prospectivas envolvendo 96.175 indivíduos e 4.935 casos incidentes de diabetes, observaram que o hábito de pular o café da manhã aumenta em 33% o risco de desenvolver DM2, mesmo após ajustes para índice de massa corporal. O risco manteve-se 22% mais elevado após controle do IMC, indicando que a obesidade explica apenas parte dessa relação. Essa associação sugere que a primeira refeição do dia exerce papel

fundamental na regulação glicêmica e no metabolismo energético, funcionando como um importante sincronizador circadiano. Em consonância, Palomar-Cros et al. (2023), em uma coorte de 103.312 adultos franceses acompanhados por mais de sete anos, constataram que iniciar a alimentação após as 9h elevou em 59% o risco de DM2, enquanto a realização do café da manhã antes das 8h se associou a proteção metabólica significativa. Esses resultados reforçam que atrasar a primeira refeição pode comprometer a resposta insulínica matinal e desorganizar os ritmos periféricos de glicose e lipídios. O estudo de Dashti et al. (2021), conduzido com 3.362 adultos espanhóis participantes de um programa de emagrecimento, identificou que os indivíduos que realizavam refeições em horários tardios apresentavam maior IMC, maiores níveis de triglicerídeos, resistência à insulina (HOMA-IR elevado) e menor taxa de perda de peso, sugerindo que a alimentação tardia afeta negativamente a eficiência metabólica. Por sua vez, Quadra et al. (2022), ao avaliarem 820 adultos brasileiros, observaram que a má qualidade do sono se associou a uma prevalência 33% maior de diabetes, destacando a interação entre sono, alimentação e ritmos biológicos. Esses estudos, ao analisarem populações de diferentes contextos culturais e demográficos, sustentam a importância de padrões alimentares regulares e da sincronização entre sono e alimentação na prevenção do DM2, aspectos centrais do conceito de crononutrição.

Os ensaios clínicos e estudos experimentais em humanos detalham como o horário das refeições afeta diretamente a glicemia e o metabolismo energético. Jakubowicz et al. (2019), em um ensaio clínico randomizado envolvendo 28 pacientes com DM2 com idade média de $68,8 \pm 7$ anos e IMC de $32,4 \pm 5,2$ kg/m², demonstraram que uma dieta com maior aporte calórico no café da manhã e menor no jantar, em comparação com uma dieta isocalórica de seis refeições diárias, resultou em reduções significativas da hemoglobina glicada (-1,2%), perda ponderal média de 5,4 kg e diminuição de 26 unidades na dose diária de insulina. Além disso, o grupo que concentrou a ingestão alimentar nas primeiras horas do dia apresentou aumento da expressão de genes relógio, como BMAL1, CRY1, PER2 e ROR α , indicando que a redistribuição energética das refeições reforça o alinhamento circadiano. Complementarmente, Nakamura et al. (2021), em um estudo cruzado com 12 adultos saudáveis, mostraram que antecipar o jantar das 21h para as 18h reduziu a glicemia média de 24 horas ($p = 0,034$) e aumentou a oxidação lipídica após o café da manhã subsequente, sem alterar o gasto energético total. Já Sakai et al. (2018), em uma coorte japonesa de 409 pacientes com DM2 e média etária de $68,3 \pm 10,9$ anos, identificaram que o hábito de jantar após as 20h associou-se a níveis mais altos de HbA1c (7,5% vs. 7,2%), triglicerídeos e IMC, mesmo após ajustes para idade, duração da doença e uso de insulina. Tais resultados evidenciam que o consumo alimentar noturno reduz

a tolerância à glicose e compromete a sensibilidade à insulina, reforçando a necessidade de adequar o horário do jantar para melhorar o controle metabólico. Nesse contexto, os estudos de Lopez-Mínguez et al. (2017) e Garaulet et al. (2022) complementam e fortalecem essas evidências ao elucidar o papel da melatonina e da genética na resposta metabólica ao jantar tardio. Lopez-Mínguez et al. (2017), em um ensaio clínico cruzado com 40 mulheres com sobrepeso ou obesidade, demonstraram que a realização do jantar próximo ao horário de dormir — momento em que a melatonina endógena atinge níveis elevados — reduziu significativamente a tolerância à glicose, sobretudo nas portadoras do alelo de risco (GG) do gene MTNR1B, responsável pela codificação do receptor de melatonina 1B. Posteriormente, Garaulet et al. (2022) ampliaram esses achados em um estudo com 845 adultos espanhóis (71% mulheres, IMC médio de $25,6 \pm 4,7$ kg/m²), observando que o jantar realizado uma hora antes do sono elevou em 3,5 vezes as concentrações séricas de melatonina, com aumento de 8,3% na área sob a curva de glicose e redução de 6,7% na secreção de insulina, especialmente nos portadores do mesmo alelo de risco do MTNR1B. Ambos os estudos revelam que a coincidência entre picos noturnos de melatonina e ingestão alimentar compromete a função das células β -pancreáticas, inibindo a secreção de insulina e piorando a tolerância à glicose — mesmo em indivíduos saudáveis. Esses resultados reforçam o princípio da crononutrição ao evidenciar que a antecipação do jantar e o respeito ao ritmo circadiano da melatonina são determinantes para o equilíbrio glicêmico e podem representar uma estratégia eficaz na prevenção do DM2. Corroborando esses achados, Chellappa et al. (2021), em um estudo experimental controlado com 19 adultos saudáveis (idade média de $26,5 \pm 4,1$ anos), verificaram que a alimentação restrita ao período diurno preservou o alinhamento entre ritmos circadianos centrais e periféricos e preveniu a intolerância à glicose induzida pelo trabalho noturno simulado.

Gu et al. (2020) ampliaram essa compreensão ao investigarem os efeitos metabólicos do jantar tardio em 20 adultos jovens saudáveis (10 homens e 10 mulheres; idade média de $26 \pm 0,6$ anos; IMC de $23,2 \pm 0,7$ kg/m²) por meio de um ensaio clínico randomizado cruzado, no qual compararam o consumo de jantar às 18h e às 22h sob controle rigoroso de sono e iluminação. Os resultados indicaram que o jantar tardio provocou aumento de 18% no pico glicêmico e redução de 10% na oxidação de ácidos graxos, além de elevação do cortisol noturno e atraso no pico de triglicerídeos. Esses efeitos ocorreram mesmo sem alterações na arquitetura do sono, sugerindo que o principal fator responsável pelas mudanças metabólicas foi o desalinhamento circadiano. O estudo também mostrou que indivíduos com cronotipo matutino apresentaram maior intolerância à glicose e menor oxidação lipídica após o jantar tardio,

reforçando o papel modulador do cronotipo. Outro ponto relevante abordado pelos autores refere-se à influência do hormônio do crescimento (GH), cujo pico fisiológico ocorre entre uma e duas horas após o início do sono. No protocolo de jantar às 22h, esse pico coincidiu com a digestão e absorção dos nutrientes, o que potencializou a hiperglicemia noturna, uma vez que o GH exerce efeito contrarregulador à insulina, estimulando a gliconeogênese hepática e reduzindo a captação periférica de glicose. Essa interação entre GH, cortisol e sensibilidade à insulina ilustram como o consumo alimentar em horários biologicamente inadequados pode amplificar a resposta glicêmica pós-prandial e favorecer a resistência insulínica. Assim, Gu et al. (2020) reforçam que o adiamento do jantar não apenas desloca o metabolismo pós-prandial para um período de menor eficiência glicêmica, mas também interfere nos mecanismos hormonais noturnos que sustentam a homeostase metabólica.

A influência do cronotipo individual e da variabilidade biológica sobre as respostas metabólicas também merece destaque. Stutz et al. (2024), ao investigarem 45 jovens adultos saudáveis com IMC semelhante, dividiram os participantes em grupos de cronotipo precoce e tardio e analisaram, por sete dias, a resposta glicêmica a refeições idênticas consumidas às 7h e às 20h. Os resultados indicaram que indivíduos de cronotipo precoce apresentaram menor área sob a curva glicêmica (AUC) quando a refeição foi ingerida pela manhã, evidenciando melhor tolerância à glicose no início do dia. Em contrapartida, o grupo de cronotipo tardio não apresentou variações significativas entre os horários, possivelmente devido a níveis elevados de melatonina matinal, hormônio que, ao se ligar aos receptores MT1 e MT2 nas células β pancreáticas, reduz a secreção de insulina. Esse estudo demonstra que os efeitos da crononutrição não são uniformes e dependem da interação entre cronotipo, secreção hormonal e ritmo circadiano. Assim, intervenções baseadas em tempo de alimentação devem considerar as diferenças interindividuais no padrão circadiano, pois a mesma estratégia pode gerar respostas metabólicas divergentes conforme o perfil cronobiológico de cada indivíduo.

Em nível molecular, Rakshit e Matveyenko (2021) elucidaram a base fisiológica que sustenta os efeitos da crononutrição, por meio de estudo experimental com 120 camundongos machos geneticamente modificados para superexpressar o gene *Bmal1* nas células β pancreáticas (b-Bmal1OV). Os resultados mostraram que a ativação do *Bmal1* protegeu os animais contra a intolerância à glicose induzida pela obesidade, aumentou a secreção de insulina estimulada por glicose e restaurou a fase inicial da resposta insulínica, sem alterar a massa celular pancreática. Além disso, a administração do composto nobiletina, um modulador farmacológico do relógio circadiano, elevou a secreção de insulina em ilhotas pancreáticas humanas e murinas, de modo dependente da expressão de *Bmal1*. Esses achados confirmam

que o BMAL1 desempenha papel essencial na homeostase glicêmica, sincronizando a secreção de insulina aos ciclos biológicos diários e reforçando o conceito de que a integridade dos mecanismos circadianos é indispensável para o equilíbrio metabólico. Dessa forma, o fortalecimento do sistema circadiano — seja por hábitos alimentares regulares e sincronizados, seja por intervenções terapêuticas que modulam a atividade do BMAL1 — representa um eixo promissor para o manejo do DM2 dentro da perspectiva da crononutrição.

Apesar da consistência geral das evidências, algumas divergências merecem consideração crítica. Quadra et al. (2022) não observaram associação significativa entre o simples hábito de realizar o café da manhã e a prevalência de diabetes, sugerindo que o horário isolado das refeições pode não ser determinante quando desconsiderados outros fatores, como qualidade nutricional, duração do sono e cronotipo. Diferenças metodológicas — incluindo tamanhos amostrais, duração das intervenções, composição das dietas e métodos de avaliação glicêmica — também explicam parte das inconsistências entre os estudos. Ensaio clínico de curta duração, como o de Nakamura et al. (2021), demonstram efeitos agudos na variabilidade glicêmica, enquanto coortes de longo prazo, como as de Ballon et al. (2019) e Palomar-Cros et al. (2023), evidenciam impactos cumulativos no risco de diabetes. Além disso, fatores comportamentais e ambientais, como o trabalho em turnos e a exposição noturna à luz artificial, podem atuar como moduladores importantes da resposta metabólica às intervenções alimentares. Em síntese, a análise integrada das evidências demonstra que a adequação temporal das refeições ao ritmo circadiano endógeno melhora a homeostase glicêmica, reduz a resistência à insulina e favorece a prevenção e o controle do DM2. Contudo, a consolidação da crononutrição como prática clínica requer estudos randomizados de longa duração, com amostras diversificadas e controle rigoroso de variáveis comportamentais e fisiológicas. A integração entre alimentação, sono e ritmos circadianos representa, portanto, um paradigma inovador e promissor no cuidado dietoterápico do diabetes tipo 2.

5 CONCLUSÃO

Com base na análise dos estudos revisados, conclui-se que a crononutrição representa uma abordagem promissora e cientificamente fundamentada para a prevenção e o manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A literatura evidencia de forma consistente que o alinhamento entre os horários das refeições e o ritmo circadiano endógeno otimiza a sensibilidade à insulina, melhora a tolerância à glicose e favorece a homeostase metabólica. Em contrapartida, padrões alimentares tardios, especialmente o consumo noturno e o jantar próximo ao horário de dormir, associam-se a maior resistência insulínica, aumento da glicemia pós-prandial e risco elevado

de DM2, efeitos potencializados pela elevação noturna da melatonina e por variações genéticas no gene MTNR1B, conforme demonstrado por Lopez-Mínguez et al. (2017) e Garaulet et al. (2022). Além disso, fatores como cronotipo individual, qualidade do sono e expressão de genes relógio modulam as respostas metabólicas, indicando que estratégias nutricionais eficazes devem considerar o perfil circadiano e comportamental de cada indivíduo. Assim, a integração entre tempo de alimentação, ritmos biológicos e função endócrina consolida-se como um novo eixo de intervenção dietoterápica, com potencial para reduzir a incidência e melhorar o controle do DM2. Recomenda-se, contudo, que futuras pesquisas ampliem a base de evidências por meio de ensaios clínicos de longa duração e diversificados, de modo a fortalecer a aplicação da crononutrição na prática clínica e em políticas de promoção da saúde metabólica.

REFERÊNCIAS

BALLON, A.; NEUENSCHWANDER, M.; SCHLESINGER, S. Breakfast Skipping Is Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *The Journal of Nutrition*, v. 149, n. 1, p. 106–113, 9 nov. 2018.

CHELLAPPA, S. L. et al. Daytime eating prevents internal circadian misalignment and glucose intolerance in night work. *Science Advances*, v. 7, n. 49, 3 dez. 2021

DASHTI, H. S. et al. Late eating is associated with cardiometabolic risk traits, obesogenic behaviors, and impaired weight loss. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 113, n. 1, p. 154–161, 6 out. 2021

Estratégias de Busca. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://iau.usp.br/wp-content/uploads/2023/11/Estrategias_de_Busca__compressed.pdf>. Acesso em: 20 maio. 2025.

FRANZAGO, M. et al. Chrono-Nutrition: Circadian Rhythm and Personalized Nutrition. ***International Journal of Molecular Sciences***, v. 24, n. 3, p. 2571, 1 jan. 2023.

GARAULET, M. et al. Interplay of Dinner Timing and MTNR1B Type 2 Diabetes Risk Variant on Glucose Tolerance and Insulin Secretion: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*, p. dc211314, 10 jan. 2022.

GU, C. et al. Metabolic Effects of Late Dinner in Healthy Volunteers—A Randomized Crossover Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 8, p. 2789–2802, 1 ago. 2020.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes around the World in 2021.** Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em 10 maio, 2025.

JAKUBOWICZ, D. et al. Role of High Energy Breakfast “Big Breakfast Diet” in Clock Gene Regulation of Postprandial Hyperglycemia and Weight Loss in Type 2 Diabetes. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1558, 5 maio 2021.

JAKUBOWICZ, D. et al. Reduction in Glycated Hemoglobin and Daily Insulin Dose Alongside Circadian Clock Upregulation in Patients With Type 2 Diabetes Consuming a Three-Meal Diet: A Randomized Clinical Trial. **Diabetes care**, v. 42, n. 12, p. dc191142, 2019.

Lopez-Minguez J, Saxena R, Bandín C, Scheer FA, Garaulet M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: a randomized, cross-over study. *Clin Nutr*. 2018;37(4):1133-1140

MORETTI, I. **O que é Pesquisa Explicativa? Veja como fazer e exemplos**. Disponível em: <<https://regrasparatcc.com.br/pesquisa-explicativa/>>. Acesso em: 20 maio. 2025.

NAKAMURA, K. et al. Eating Dinner Early Improves 24-h Blood Glucose Levels and Boosts Lipid Metabolism after Breakfast the Next Day: A Randomized Cross-Over Trial. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2424, 1 jul. 2021.

PAPAKONSTANTINO, E. et al. Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance. **Nutrients**, v. 14, n. 4, p. 823, 16 fev. 2022.

PEREIRA, M. G.; FREIRE, G. T. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 2, p. 369–371, 2025.

PALOMAR-CROS, A. et al. Associations of meal timing, number of eating occasions and night-time fasting duration with incidence of type 2 diabetes in the NutriNet-Santé cohort. **International Journal of Epidemiology**, p. dyad081, 16 jun. 2023.

QUADRA, M. R. et al. Influência do sono e da crononutrição na hipertensão e diabetes: um estudo de base populacional. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 38, n. 7, 2022

RAKSHIT, K.; MATVEYENKO, A. V. Induction of Core Circadian Clock Transcription Factor Bmal1 Enhances β -Cell Function and Protects Against Obesity-Induced Glucose Intolerance. *Diabetes*, v. 70, n. 1, p. 143–154, 21 out. 2020.

Sakai, R.; Hashimoto, Y.; Oliveira, E.; Miki, A.; Oliveira, T.; Oliveira, M.; Oliveira, T.; Majima, S.; Matsumoto, S.; Oliveira, T.; et al. O jantar noturno está associado a um controle glicêmico deficiente em pessoas com diabetes tipo 2: o estudo de coorte KAMOGAWA-DM. *Endocr. J.* 2018, 65, 395–402. [Google Acadêmico]

STUTZ, B. et al. Glycemic response to meals with a high glycemic index differs between morning and evening: a randomized cross-over controlled trial among students with early or late chronotype. *European journal of nutrition*, 12 abr. 2024.