

## Artigo de revisão | Review

**Evidências científicas da relação entre a atividade hepatobiliar e o ritmo circadiano***Scientific evidences of relationship between the hepatobiliary activity and circadian rhythm*Nádia Raci Marques Pereira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nutricionista, especialista em nutrição clínica e ortomolecular.

Endereço para correspondência:  
nadiaraci@uol.com.br

**Palavras-chave:** Fígado; ritmo circadiano; glicogênio hepático; fluxo biliar; medicina antroposófica.

**Keywords:** Liver, circadian rhythm; hepatic glycogen; bile flow; anthroposophic medicine.

**RESUMO**

O fígado é um órgão chave na regulação do metabolismo energético e altamente sensível ao ritmo circadiano. O presente artigo faz uma revisão de literatura em bases de dados médicos sobre o tema, comparando a abordagem da cronobiologia moderna com a antroposófica. Há evidências de que o fígado segue um ritmo circadiano no metabolismo do glicogênio hepático com síntese aumentada no período noturno e redução na secreção da insulina pelo pâncreas, assim como menor sensibilidade à ação de insulina nas fases vespertina e noturna. Também há evidências que a glicogenólise e síntese biliar hepática ocorrem na presença da luz. A deficiência de insulina na fase vespertina e noturna sugere que haja menor consumo de carboidratos neste período, em particular os de alto índice glicêmico por estimularem maior liberação de insulina, favorecendo a lipogênese.

**ABSTRACT**

Liver is a key organ in regulating the energetic metabolism and highly sensitive to the circadian rhythm. The present article performs a literature revision about this issue in medical databases, comparing the modern chronobiology and the anthroposophic approach. There are evidences that the liver follows a circadian rhythm in the metabolism of hepatic glycogen, with increased synthesis in the night period and reduced secretion of insulin, as well as lower sensitivity to insulin action in the evening and night stages. There are also evidences that glycogenolysis and bile synthesis occur predominantly in the presence of light. Insulin deficiency in the afternoon and night stages suggests lower consumption of carbohydrates during this period, particularly those ones with high glycemic index because they stimulate greater release of insulin, favoring lipogenesis.

Segundo os conhecimentos científicos atuais, os organismos vivos adaptaram-se desde os primórdios à rotação e translação da Terra a cada 24 horas, gerando um sistema de temporização interna denominado ritmo circadiano, que regula o organismo ao ciclo claro/escuro. Na geração desses ritmos participam genes presentes no organismo que constituem o relógio interno (biológico), responsáveis por controlar os eventos fisiológicos diários.<sup>1</sup>

A cronobiologia é a ciência que estuda a capacidade dos seres vivos expressarem seus comportamentos de forma periódica, por meio de fatores ambientais, como o ciclo claro/escuro, sono/vigília, alimentação/jejum, níveis hormonais, temperatura ambiental, entre outros. Na ausência destas pistas ambientais, tem-se o chamado ritmo endógeno.<sup>2</sup>

Nos mamíferos, o sistema temporizador mestre que controla o ciclo de 24 horas está localizado na região cerebral, na parte inferior do hipotálamo, denominado de núcleo supraquiasmático, que conecta o sistema nervoso ao sistema endócrino, sincronizado pelo ciclo claro/escuro por meio de feixe nervoso retino-hipotalâmico.<sup>3</sup> O núcleo supraquiasmático, pelos sinais neuronais e humorais, transmite informações para os relógios periféricos localizados em quase todas as células do organismo.<sup>4</sup>

Os sistemas de temporização nos tecidos periféricos funcionam por um mecanismo intracelular de transcrição e tradução de genes, transmitindo informações às células periféricas. Os estímulos ambientais, comportamentais e fisiológicos que incluem o ciclo claro/escuro, ritmo do sono e da vigília, níveis hormonais, metabolismo hepático, temperatura ambiental e padrões alimentares, são responsáveis por manterem um ritmo circadiano em torno de 24 horas.<sup>1,5</sup>

O fígado demonstra ritmos em várias de suas funções, entre elas destaca-se a capacidade de manter a homeostase da glicose sanguínea por meio da glicogênese, sintetizando o glicogênio hepático e quebrando-o pela via da glicogenólise ou precursores gliconeogênicos.

Vários genes relacionados ao metabolismo da glicose mostram regulação circadiana, sugerindo que o sistema de temporização desempenha um papel relevante na manutenção da glicose hepática.<sup>6</sup> O fenômeno ocorre pela capacidade de expressão do relógio biológico em regular as enzimas metabólicas e de transporte, relacionadas ao metabolismo da glicose e do glicogênio.<sup>7</sup>

De acordo com o conhecimento destes ritmos e segundo alguns autores antroposóficos, o fígado é controlado por um ritmo bifásico, com síntese de glicogênio iniciando às 15 horas, atingindo concentrações máximas na fase noturna em torno das 3 horas da manhã e, após este período, inicia a fase catabólica através da glicogenólise, correspondente ao início da atividade biliar.<sup>8</sup>

A glicogênese é considerada, segundo a antroposofia, uma das funções do corpo etérico ou organização vital (forças vitais); necessita de fósforo, que é um elemento químico essencial para transportar e armazenar energia na forma de ATP (adenosina

trifosfato), um portador de luz e veículo do eu no organismo humano.<sup>8</sup> A organização do eu mantém a homeostase da glicose no sangue, sendo essencial para o estado de consciência.

Para alguns autores, o ideal seria ingerir alimentos ricos em carboidratos a partir das 15 horas, devido a maior síntese de glicogênio e os alimentos gordurosos após 3 horas da manhã, pelo maior fluxo biliar.<sup>9,10</sup>

Na visão antroposófica, o fluido de bile nos lóbulos hepáticos ocorrem através de processos de expansão (síntese) e contração (excreção), obedecendo um ritmo circadiano definido pela posição solar.<sup>10</sup>

Rudolf Steiner teorizou o fígado como um órgão de controle da vida pelo constante anabolismo, considerando-o como um transportador de forças etéricas (vitais) ao organismo.<sup>8</sup>

O objetivo deste estudo é conhecer, por meio da literatura científica convencional, o ritmo circadiano no metabolismo do glicogênio hepático e do fluxo biliar, comparando-os com os conhecimentos antroposóficos.

## METODOLOGIA

Procedeu-se a uma revisão sistemática integrativa, realizada por meio de livros e artigos científicos relacionados ao tema. Para a pesquisa utilizaram-se as seguintes bases de dados: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/ PubMed), página eletrônica da Sociedade Antroposófica no Brasil, da IVAA (*Interlational Vereinigung anthroposophischer Arztesgesellschaften*, Federação Internacional de Associações Médicas Antroposóficas) e Biblioteca Regional de Medicina – Bireme)/ Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca dos artigos foi feita pelos descritores na língua inglesa: *liver, circadian rhythm, hepatic glycogen, bile flow, anthroposophic medicine*.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontradas evidências na literatura de que há um relógio circadiano autônomo nas células que permite um estímulo diário previsto; sugere-se que o metabolismo não é unicamente controlado por fatores externos, possivelmente controlado por fatores intrínsecos, por meio de um sistema temporizador autônomo intracelular.<sup>11</sup> Essa condição é facilmente detectável quando um ser vivo é mantido em condições constantes, ou seja, na ausência de sincronização por pistas ambientais, fenômeno conhecido por ritmo em 'livre curso'.<sup>11</sup>

No metabolismo, hormônios como insulina, glucagon, orexina, adiponectina, corticosterona, leptina, grelina, hormônio do crescimento e melatonina expressam oscilações circadianas, confirmando que o sistema temporizador (relógio biológico) regula o metabolismo e a homeostase energética em tecidos periféricos. Este fenômeno ocorre pela capacidade de expressão do relógio biológico em regular as enzimas metabólicas e de transporte, relacionadas ao metabolismo do colesterol, aminoácidos, ciclo do ácido cítrico, glicose e glicogênio.<sup>7</sup>

As evidências comprovam que o ritmo diário da glicose não é mediado somente por fatores ambientais e comportamentais, observando que os níveis de glicose mostram-se aumentados antes do acordar, conhecido como fenômeno da madrugada,<sup>11</sup> o que caracteriza a presença de fenômenos endógenos.

Estudos experimentais em ratos confirmam que a enzima glicogênio sintetase, responsável pela glicogênese (síntese de glicogênio), exibe níveis máximos de ação durante a fase noturna (sem luz) e a enzima glicogênio fosforilase, responsável pela glicogenólise (degradação do glicogênio), apresenta-se ativa no final da fase de sono, na presença da luz.<sup>1,12</sup> Estes resultados apresentam concordância considerável com a teoria antroposófica. Como mencionado acima, segundo a antroposofia, o fato de a glicogênese apresentar pico máximo às 3 da manhã (período de ausência de luz) coincide com a descrição que ela faz sobre os movimentos dos membros relacionados com a fisiologia circadiana; por sua vez, a glicogenólise ocorre na presença da luz. A enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinase, responsável pela gliconeogênese (capacidade de converter glicose a partir de precursores não glucídicos) também exibe níveis aumentados na fase transitória do sono para a vigília, contribuindo com maior concentração de glicose sanguínea neste período.<sup>12</sup>

Variações diurnas na tolerância à glicose seguem um ritmo diário, com sensibilidade elevada de glicose no início da manhã e redução no decorrer do dia.<sup>13</sup> Pesquisas confirmam que indivíduos não obesos (eutróficos) apresentam diminuição da tolerância à glicose, devido à redução da secreção e a sensibilidade à insulina, na fase vespertina e noturna.<sup>14</sup> Esses dados suportam a hipótese de que consumir menor quantidade de carboidrato no jantar, ingerindo de preferência complexos integrais, seja benéfico para manter o perfil glicêmico em nível adequado no organismo. No entanto, os mesmos dados se mostram em desacordo com alguns autores antroposóficos, que preconizam a ingestão dos carboidratos nos períodos vespertino e noturno, uma vez que nestas fases a secreção e a sensibilidade à ação de insulina são reduzidas.

A alimentação é considerada um importante sincronizador temporal (*Zeitgeber*, em alemão) que atua no sistema circadiano, podendo alterar a expressão dos genes nos tecidos periféricos do fígado, dependendo de fatores como composição da dieta (nutrientes), quantidade de alimentos, frequência, horário e tempo gasto com as refeições.<sup>15</sup> A concentração máxima de glicose após a ingestão alimentar está diretamente relacionada com a hora do dia, secreção e resistência periférica à ação da insulina, confirmando a expressão rítmica nos tecidos periféricos.<sup>16</sup>

Em relação ao fluxo biliar, as enzimas responsáveis pela síntese de colesterol e ácidos biliares mostram variações circadianas em seus níveis de expressão. Segundo Zhang et al., as concentrações de ácidos biliares em camundongos exibem índices menores na fase da luz (0,9 nmol/mL às 10 horas) e mais elevados no início e final da fase escuro (2,9 nmol/mL às 18 horas e 2 horas).<sup>17</sup> A absorção de lipídios em camundongos pelos

enterócitos é maior no período noturno e menor no diurno.<sup>18</sup> O metabolismo do ácido biliar é controlado pelo ritmo claro/escuro e pelo ritmo alimentação/jejum.<sup>19</sup>

Em um estudo com seres humanos, a síntese de ácidos biliares seguiu uma periodicidade circadiana, com dois picos diários durante o dia, um por volta das 13 horas e outro por volta das 21 horas.<sup>19</sup> O fígado é um órgão chave na homeostase de lipídios, glicose, síntese biliar e colesterol. Os níveis de expressão dos genes hepáticos seguem uma periodicidade circadiana. A regulação da biossíntese de ácido biliar e colesterol está sob controle circadiano através de Rev-Erba, que regula a expressão de SREBP e consequentemente os genes do metabolismo do colesterol.<sup>18</sup> Os ácidos biliares são sintetizados a partir de colesterol catalizado pela enzima colesterol 7-alfa-hidroxilase (CYP7A1) e são armazenados na vesícula biliar até serem liberados durante o período pós-prandial.<sup>20</sup> Os ácidos biliares estão sob regulação circadiana, através do ciclo alimentação/jejum, sendo que a CYP7A1 exibe um ritmo de expressão de mRNA em roedores (pico no início da fase escura quando os animais noturnos se tornam ativos).

Alguns autores antroposóficos recomendam o consumo de alimentos gordurosos após as 3 horas da manhã, supostamente pelo maior fluxo de bile. O consumo de uma refeição com alto teor de gordura no final do período ativo (acordado) aumenta a adiposidade, diminui a tolerância à glicose, aumentando os níveis de insulina e leptina em camundongos em relação ao consumo da mesma refeição no início do período ativo.<sup>21</sup>

O consumo de alimentos é um *Zeitgeber* potente para os relógios circadianos periféricos, e o horário no consumo de refeições rica em gordura parece ser limitante na capacidade absorptiva, com variação diurna maior na síntese de ácidos biliares.<sup>20</sup>

Uma pesquisa conduzida com ratos divididos em dois grupos, alimentados com dietas hipergordurosas de mesmo valor calórico, proporções iguais de carboidrato, gordura e proteína, teve como diferencial o horário das refeições: um dos grupos recebia as refeições no início da fase ativa (acordado) e o outro no final da fase ativa. Os ratos que consumiram as dietas no final da fase ativa não foram capazes de ativar a beta-oxidação, apresentando aumento no peso corpóreo, redução da tolerância à glicose, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, esteatose hepática e hiperleptinemia comparados ao grupo que recebeu a dieta no início da fase ativa,<sup>21</sup> quando a refeição rica em gordura é consumida no final do período ativo (próxima ao jantar), a digestão lipídica e a absorção se torna mais lenta, resultando em elevação dos lipídios plasmáticos, promovendo obesidade e resistência a insulina.<sup>22</sup>

## CONCLUSÃO

Os dados da literatura sugerem que o metabolismo do glicogênio hepático e síntese biliar são controlados por um sistema de temporização endógeno, por meio da expressão gênica e sincronizados por fatores ambientais externos.

Vários hormônios e enzimas envolvidos no metabolismo da glicose no fígado exibem ritmo circadiano, demonstrando que o sistema temporizador (relógio biológico) desempenha um papel significativo no metabolismo hepático, independente das refeições.

Pode-se concluir por meio desta revisão que o metabolismo do glicogênio exibe ritmo circadiano com predomínio de glicogênese na ausência de luz, e glicogenólise/gliconeogênese na presença de luz, com redução na secreção e sensibilidade à ação de insulina na fase vespertina e noturna, não sendo adequado maior consumo de carboidratos nestes períodos, em especial os de alto índice glicêmico por estimularem a maior liberação de insulina, favorecendo a lipogênese (formação de gordura).

Em relação à síntese de bile no fígado, as vias metabólicas mostram forte variação circadiana relacionada ao ritmo alimentar/jejum, ciclo claro/escuro e níveis enzimáticos, com melhor absorção de gorduras no período ativo e presença de luz, sendo considerando o horário da ingestão de gordura o fator determinante no metabolismo dos lipídeos.

#### Declaração de conflito de interesses

Nada a declarar.

#### Referências bibliográficas

- Doi R, Oishi K, Ishida N. Clock regulates circadian rhythms of hepatic glycogen synthesis through transcriptional activation of Gys2. *J Biol Chem*. 2010;16 285(29):22114-21.
- Araujo JF, Marques N. Cronobiologia: uma multidisciplinaridade necessária. *Margem*. 2002; 15:95-112.
- Ramkisoensing A, Meijer JH. Synchronization of biological clock neurons by light and peripheral feedback systems promotes circadian rhythms and health. *Front Neurol*. 2015; 6(128):1-16.
- Paschos GK. Circadian clocks, feeding time and metabolic homeostasis. *Front Pharmacol*. 2015; 6(112):1-4.
- Ovacik MA, Sukumaran S, Almon RR, Dubois DC, Jusko WJ, Androulakis IP. Circadian signatures in rat liver: from gene expression to pathways. *BMC Bioinformatics*. 2010; 11(540):1-15.
- Yoshitane H, Ozaki H, Terajima H, Du Nh, Suzuki Y, Fujimori T et al. Clock-controlled polyphonic regulation of circadian rhythms through canonical and noncanonical E-boxes. *Mol Cell Biol*. 2014; 34(10):1776-87.
- Saderi N, Escobar C, Delgado RS. La alteración de los ritmos biológicos causa enfermedades metabólicas y obesidad. *Rev Neurol*. 2013; 57:71-8.
- Husemann F, Wolff O. A imagem do homem como base da arte médica. São Paulo: Associação Beneficente Tobias & Associação Brasileira de Medicina Antroposófica; 1984.
- Burkhard GK. *Novos caminhos de alimentação: Alimentação em diferentes situações de vida e idades. Cardápios e dietas*. 5ª ed. São Paulo: CLR Balieiro; 2000.
- Roben J W. *The metabolic system and digestive organs: Functional morphology*. Hillsdale: Adonis Press; 2007.
- Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol*. 2014; 222(2): R75-96.
- Kalsbeek A, Fleur SI, Filers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. 2014; 3(4):372-83.
- Johnston JD. Physiological responses to food intake throughout the day. *Nutr Res Rev*. 2014; 27(1):107-18.
- Goldberg RJ, Ye C, Semer M, Connelly PW, Hanley AJG, Zinman B, Retnakaran R. Response to comment on: Goldberg et al. Circadian variation in the response to the glucose challenge test in pregnancy: Implications for screening for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012; 35(7):1578-84.
- Mota DPN. Importância dos ritmos circadianos na nutrição e metabolismo [monografia na Internet]. Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Universidade do Porto; 2010 [citado 2018 Set 20]. Disponível em: <[https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/54799/3/138214\\_1020TCD20.pdf](https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/54799/3/138214_1020TCD20.pdf)>.
- Sunderram J, Sofou S, Kamisoglu K, Karantza V, Androulakis IP. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: Translational opportunities and challenges. *J Transl Med*. 2014; 12(79):1-9.
- Zhang Y-KJ, Guo GL, Klaassen CD. Diurnal variations of mouse plasma and hepatic bile acid concentrations as well as expression of biosynthetic enzymes and transporters. *PLoS One*. 2011; 6(2):1-10.
- Gnocchi D, Pedrelli M, Hurt-Camejo E, Parini P. Lipids around the clock: Focus on circadian rhythms and lipid metabolism. *Biology (Basel)*. 2015; 4(1):104-32.
- Eggink HM, Oosterman JE, de Goede P, de Vries EM, Foppen M, Groen AK et al. Complex interaction between circadian rhythm and diet on bile acid homeostasis in male rats. *Chronobiol Int*. 2017; 34(10):1339-53.
- Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol*. 2014; 222(2): R75-96.
- Bray MS, Young ME. Regulation of fatty acid metabolism by cell autonomous circadian clocks: time to fatten up on information? *J Biol Chem*. 2011; 286(14):11883-9.
- Galman C, Angelin B, Rudling M. Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis. *Gastroenterology*. 2005; 129(5):1445-53.

Avaliação: Editor e dois membros do conselho editorial

Recebido em 12/10/2017

Aceito em 17/07/2018