

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE *JET LAG* SOCIAL E CONTROLE METABÓLICO EM  
PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS**

**Uberlândia  
2017**

**MARIA CARLIANA MOTA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE *JET LAG* SOCIAL E CONTROLE METABÓLICO EM  
PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.**

**Área de concentração:** Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Profa. Dra. Cibele Aparecida Crispim

**Uberlândia  
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

M917a Mota, Maria Carliana, 1980  
2017 Associação entre jet lag social e controle metabólico em pacientes com doenças crônicas não transmissíveis [recurso eletrônico] / Maria Carliana Mota. - 2017.

Orientadora: Cibele Aparecida Crispim.  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.486>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. 2. Síndrome do jet lag. 3. Doenças crônicas. 4. Ritmo Circadiano. I. Crispim, Cibele Aparecida, (Orient.) II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

---

CDU: 61

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

MARIA CARLIANA MOTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE *JET LAG* SOCIAL E CONTROLE METABÓLICO EM  
PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS**

**Presidente da banca:** Profa. Dra. Cibele Aparecida Crispim

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação e Pesquisa em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

**Área de concentração: Ciências da Saúde**

**Banca examinadora**

**Titular:** Profa. Dra. Lúcia Rotenberg  
Instituição: Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

**Titular:** Prof. Dr. Marcos Gonçalves de Santana  
Instituição: Universidade Federal de Goiás

**Titular:** Profa. Dra. Yara Cristina de Paiva Maia  
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

**Titular:** Prof. Dr. Eduardo Henrique Rosa Santos  
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

**Suplente:** Profa. Dra. Catarina Machado Azeredo  
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

**Suplente:** Prof. Dr. Murilo Dáttilo  
Instituição: Universidade Federal de São Paulo

*Para Olavo Reis,  
meu companheiro desta e de outras jornadas.*

## AGRADECIMENTOS

A **Deus** por abençoar mais esta conquista em minha vida e aos “**espíritos amigos**” que sempre me inspiraram serenidade, paciência e determinação, protegendo todas as etapas do desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu companheiro de jornada – desta e de outras existências – **Olavo Reis**, obrigada por sempre sonhar os meus sonhos, muitas vezes acreditando muito mais do que eu mesma.

A minha filha **Ana Laura**, pela paciência e entendimento em relação a minha eventual ausência durante o desenvolvimento deste trabalho. Mas saiba que está conquista também é pra você!

Aos meus pais **Marieta** e **José Leonardo**, que me ensinaram que somente por meio do trabalho honesto conseguimos conquistar nossos objetivos.

Ao meu irmão **José Carlos**, exemplo de força de vontade e minha irmã **Claudia**, cujo apoio foi fundamental para mais esta conquista.

A minha sobrinha **Maria Luisa**, por seu carinho comigo em todos os momentos.

A orientadora desta pesquisa, **Prof. Dra. Cibele Crispim**, por ser muito mais do que orientadora. Obrigada pelos ensinamentos e principalmente por sua amizade. Sinto-me abençoada por ter você ao meu lado ao longo desta trajetória.

A todas as meninas do **CEINUTRI**, com quem eu compartilhei os desafios e alegrias desta pesquisa, em especial a **Laura Tibeletti** e **Catarina Silva** por mais esta parceria, e que venham muitas outras.

Ao Dr. **Walid Fahmy** pela disponibilidade em colaborar no desenvolvimento deste estudo.

A **Bruna Fernandes** e **Jokasta S. Rocha**, pela colaboração na coleta de dados.

A **Graciele Cristina**, pelos nossos “cafés” e conversas de estímulo ao longo desta jornada.

A **Christine Queiroz** e **Marciel Medeiros**, meus amigos queridos, que mesmo enfrentando a fase mais difícil de suas vidas estão sempre ao meu lado, me mostrando que não há desafio que não possa ser superado.

A meu anjo na terra **Ana Cristina Q. Medeiros**, que mesmo enfrentando a leucemia continua sendo a criatura mais doce que eu já conheci! Obrigada pelo seu sorriso e pela sua alegria quando estamos juntas. Você muito me ensina e eu te amo eternamente.

Às minhas amigas **Aline Ajala, Dani Moreira, Adriana Suehiro e Viviane Garcia**, que mesmo de longe, sei que torcem por mim. Obrigada pela amizade eterna de vocês.

Aos meus amigos da **Galera do Vinho**, pela amizade e por celebrarem comigo todas as conquistas deste trabalho.

As minhas filhas de quatro patas **Sininho e Lua**, que alegam o meu dia e me acalmam nos momentos de tensão.

Aos professores **Dr. Erick Prado de Oliveira e Dra. Catarina Azeredo** pela disponibilidade e por todas as considerações sugeridas durante o exame de qualificação.

À **Gisele de Melo Rodrigues e Viviane Gonçalves**, secretárias da pós-graduação, pela ajuda e colaboração.

A **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela concessão da bolsa.

Em especial, aos **pacientes** das Unidades de Atendimento Integrado (UAI's) de Uberlândia-MG, os quais aceitaram participar deste estudo.

*“Somos todos visitantes deste tempo, deste lugar. Estamos só de passagem.*

*O nosso objetivo é observar, crescer, amar... e depois vamos pra casa.”*

*(Provérbio aborígine)*



## RESUMO

**Introdução:** Estudos recentes apontam o *jet lag* social (JLS) - o qual reflete o desalinhamento circadiano dos horários de sono durante os dias de semana e fins de semana - como um novo fator de risco para ao excesso de peso e parâmetros metabólicos alterados. **Objetivo:** Avaliar a associação entre JLS e controle de marcadores clínicos e bioquímicos de indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). **Casística e métodos:** Pacientes com DCNT (obesidade, hipertensão arterial sistêmica [HAS], diabetes *mellitus* tipo 2 [DM2] ou dislipidemia) atendidos em unidades do serviço público de saúde da cidade de Uberlândia-MG responderam a um questionário envolvendo: dados demográficos, uso de medicamentos, prática de atividade física e padrão de sono habitual. Foram aferidos os parâmetros antropométricos: altura, peso, e circunferência da cintura e foi aplicado um recordatório alimentar de 24 horas. Do prontuário médico do paciente foram coletados os valores de pressão arterial (PA) e dados do perfil glicêmico e lipídico. O JLS foi calculado pela diferença absoluta entre o ponto médio do sono nos fins de semana e dias de semana. Os dados foram abordados em dois tipos de delineamento: transversal e retrospectivo longitudinal. No estudo transversal investigou-se a associação do JLS com parâmetros metabólicos e PA entre três *status* de obesidade. Para tal os indivíduos foram classificados em: não-obesos - índice de massa corporal (IMC) $<30$  kg/m<sup>2</sup>; obesos saudáveis - IMC $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup> e menos de três parâmetros para a síndrome metabólica; obesos não saudáveis - IMC $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> três ou mais parâmetros para a síndrome metabólica. No estudo retrospectivo longitudinal dois parâmetros metabólicos e de PA com intervalo de um ano foram comparados entre si, em pacientes com e sem JLS. Análises de regressão linear e logística múltiplas e equações de estimação generalizadas (EEG) ajustadas para fatores de confusão foram realizadas para examinar a associação entre JLS, parâmetros metabólicos e PA. **Resultados:** No estudo transversal foram incluídos 792 pacientes (581 mulheres [73%], idade: 55,9 $\pm$ 12,4 anos). Indivíduos com JLS ( $>1$ h) apresentaram maior razão de chance (*odds ratio*: OR) de ser sobrepeso (IMC $\geq 25$ kg/m<sup>2</sup>) (OR=2,0; intervalo de confiança [IC]=1,2-3,6; p=0,006) e ser obeso não saudável (OR=1,8; IC=1,1-2,8; p=0,01) quando comparado aos indivíduos sem JLS. No estudo retrospectivo longitudinal foram incluídos 654 pacientes (492 mulheres [75%], idade: 56,0  $\pm$  12,0 anos). A análise de regressão linear múltipla mostrou que o JLS foi positivamente associado com: o delta (diferença) dos níveis de glicemia em jejum ( $\beta=0,09$ ; p=0,04) e triglicerídeos ( $\beta=0,09$ ; p=0,03) no intervalo de um ano; e negativamente associada ao delta dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) ( $\beta=-0,09$ , p=0,04). As análises do EEG mostraram, em indivíduos com DM2, um pior perfil de glicemia de jejum ao longo de um ano entre os indivíduos com JLS ( $>1$ h) quando comparados com indivíduos sem JLS (p=0,03). **Conclusão:** O JLS está associado a um maior risco para o sobrepeso e obesidade não saudável em pacientes com DCNT. Além disso, o JLS pode influenciar negativamente o controle de marcadores metabólicos relacionados a DCNT, especialmente os níveis de glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL-c.

**Palavras-chave:** *Jet lag* social. Doenças crônicas não transmissíveis. Ritmos circadianos. Desalinhamento Circadiano.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recent studies point to social jetlag (SJL) - which reflects the circadian misalignment of sleep times during weekdays and weekends - as a new risk factor for excess weight and altered metabolic parameters. **Objective:** To evaluate the association between SJL and control of clinical and biochemical markers of individuals with non-communicable chronic diseases (NCCDs). **Material and methods:** Patients with NCCDs [obesity, systemic arterial hypertension (SHA), type 2 diabetes mellitus (TD2) or dyslipidaemia] attended at public health service in the city of Uberlândia-MG answered a questionnaire involving demographic data, use of medications, physical activity and habitual sleep pattern. The anthropometric parameters were measured: height, weight, and waist circumference; and a 24-hour food recall was applied. From the medical records of the volunteer, blood pressure (BP) values and glycemic and lipid profile data were collected. SJL was calculated based on the absolute difference between mid-sleep time at weekends and on weekdays. The data were analyzed in two study design: cross-sectional and retrospective longitudinal. The cross-sectional study compared the sociodemographic, anthropometric and circadian parameters between the different obesity status, as well as investigated the association between JLS and metabolic and BP parameters. Thus, obesity status was classified in three levels: non-obese: BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>; healthy obese: BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> and less than three high-risk biomarkers for metabolic syndrome; and unhealthy obese: BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> and high-risk values on three or more biomarkers for metabolic syndrome. In the longitudinal retrospective study, two metabolic and BP parameters with an interval of one year were compared to each other, in patients with and without JLS. Multiple linear regression, logistic regression and generalized estimation equations (GEE) adjusted for confounding factors were performed to examine the association between SJL, metabolic parameters and BP. **Results:** The cross-sectional study included 792 patients [581 women (73%), age: 55.9 + 12.4 years]. Patients with SJL (>1 h) presented a significant odds ratio (OR) of being overweight (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) (OR=2.0, CI=1.2–3.6, p=0.006) and unhealthy obese (OR=1.8, CI=1.1–2.8, p=0.01) when compared to individuals without SJL. In the longitudinal retrospective study, 654 patients were included [492 women (75%), age: 56.0 + 12.0 years]. Multiple linear regression analysis adjusted for confounding variables showed that SJL was positively associated with: delta (difference) in fasting glucose levels ( $\beta = 0.09$ ,  $p = 0.04$ ) and triglycerides ( $\beta = 0.09$ ;  $p = 0.03$ ) in the interval of one year; and negatively associated with delta levels of high-density lipoprotein (HDL-c). GEE analysis showed a worse fasting glucose profile over the course of one year among individuals with SJL (> 1h) when compared to subjects without SJL ( $p = 0.03$ ). **Conclusion:** SJL is associated with a greater risk for overweight and unhealthy obesity. In addition, JLS may negatively influence the control of metabolic markers related to NCCDs, especially fasting glucose, triglyceride and HDL-c levels.

**Key words:** Social jetlag. Non-communicable chronic diseases. Circadian rhythms. Circadian misalignment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1 - Parâmetros de um ritmo biológico.....	23
Figura 2 - Mecanismo de sincronização do ritmos circadianos envolvendo o relógio central (núcleo supraquiasmático [NSQ]) e relógios periféricos.....	27
Figura 3 - Mecanismo de controle molecular via genes do relógio.....	29
Figura 4 - Maquinário dos relógios - central e periféricos - e sua relação com “zeitgebers” em condições de alinhamento e desalinhamento circadiano.....	33
Figura 5 - Actograma ilustrando os horários de sono ao longo de seis semanas.....	36

### ARTIGO 2

Figure 1 - Estimated measurements of the fasting glucose (mg/dL) in the SOD group and the type 2 diabetes group according to the presence or absence of social jetlag.....	94
--	----

## LISTA DE TABELAS

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Tabela 1 - Estudos investigando <i>jet lag</i> social e parâmetros antropométricos...	40
Tabela 2 - Estudos investigando <i>jet lag</i> social e parâmetros metabólicos.....	41

### ARTIGO 1

Table 1 - Demographics, work factors, anthropometric, health behaviors, physical activity, sleep, social jetlag and metabolic variables according to obesity status (n=792).....	67
Table 2 - Associations between social jetlag and anthropometric, metabolic parameters and blood pressure according to obesity status (n=792).....	69
Table 3 - Odds ratio (OR) for comparison of effects of social jet lag (>1 h) versus no social jet lag ( $\leq 1$ h) on overweight, obese or unhealthy obesity (n=792).....	71

### ARTIGO 2

Table 1 - Demographics, work factors, health behaviors, chronic diseases, and anthropometric and circadian variables according to the presence or absence of social jetlag (n=654).....	90
Table 2 - Estimated measurements of the metabolic parameters according to the presence or absence of social jetlag (n=654).....	92
Table 3 - Associations between social jetlag and delta difference of metabolic parameters and BP over a year (n=654).....	93

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

- ADA American Diabetes Association
- BMAL1 Brain and muscle Arnt-like protein-1
- CC Circunferência da cintura
- CLOCK Circadian locomotor output cycles kaput
- CT Colesterol total
- CRY 1 Cryptochrome 1
- CRY 2 Cryptochrome 2
- DC Débito cardíaco
- DCNT Doenças crônicas não transmissíveis
- DM2 Diabetes *mellitus* tipo II
- EEG Eletroencefalograma
- HbA1c Hemoglobina glicada
- HDL-c Lipoproteína de alta densidade
- HOMA-IR Modelo da homeostase glicêmica
- HAS Hipertensão arterial sistêmica
- HHA Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
- IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IDL Lipoproteínas de densidade intermediária
- IMC Índice de massa corporal
- IOM Instituto de Medicina
- JLS *Jet lag* social
- LDL-c Lipoproteína de baixa densidade
- MS Ponto médio do sono
- MSF Ponto médio do sono nos dias de fim de semana
- MSW Ponto médio do sono nos dias de semana
- NREM Sono sem movimentos oculares rápidos
- NSF National Sleep Foundation
- NSQ Núcleo supraquiasmático

OR Odds ratio  
OMS Organização Mundial da Saúde  
PA Pressão arterial  
PAD Pressão arterial diastólica  
PAS Pressão arterial sistólica  
PER 1 Period 1  
PER 2 Period 2  
PER 3 Period 3  
PG% Percentual de gordura  
REM Movimentos oculares rápidos  
REV-ERB $\alpha$  Reverse strand of the c-erba  
RORA Receptor órfão relacionado ao ácido-retinóico  
RVP Resistência vascular periférica  
SBC Sociedade Brasileira de Cardiologia  
SBD Sociedade Brasileira de Diabetes  
TG Triglicerídeos  
VIGITEL Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico  
VLDL Lipoproteínas de densidade muito baixa  
WHO World Health Organization

## **ARTIGO 1**

24h-FR 24-hour food recall  
BMI Body mass index  
BP Blood pressure  
CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
CI Confidence interval  
LDL-c Low-density lipoprotein  
HDL-c High-density lipoprotein  
HbA1c Glycated hemoglobin  
HPA Hypothalamo–pituitary–adrenal

MSF Mid-sleep time on free days  
MSFsc Mid-sleep time on free days corrected for calculated sleep debt  
NCCDs Non-communicable chronic diseases  
OR Odds ratio  
PA Physical activity  
SHA Systemic arterial hypertension  
SPSS Statistical Package for the Social Sciences  
TD2 Type 2 diabetes mellitus  
VIFs Variance-inflation factors  
WC Waist circumference

## **ARTIGO 2**

24h-FR 24-hour food recall  
BMAL1 Brain and muscle ARNT-like protein 1  
BMI Body mass index  
BP Blood pressure  
CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  
CLOCK Circadian locomotor output cycles kaput  
GEE Generalized estimating equations  
HbA1c Glycated hemoglobin  
HDL-C High-density lipoprotein  
LDL-c Low-density lipoprotein  
MSF Mid-sleep time on free days  
MSFsc Mid-sleep time on free days corrected for calculated sleep debt  
NCCDs Non-communicable chronic diseases  
PA Physical activity  
SJL Social jetlag  
SHA Systemic arterial hypertension  
SOD Systemic arterial hypertension and/or obesity and/or dyslipidemia group  
SPSS Statistical Package for the Social Sciences  
TD2 Type 2 diabetes mellitus

VIFs Variance-inflation factors

WC Waist circumference

## **ANEXOS**

CEP Comitê de ética em pesquisa

## **APÊNDICES**

TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>19</b>
1.1 Considerações iniciais.....	21
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>22</b>
2.1 Cronobiologia.....	22
2.2 Ritmos biológicos.....	23
2.2.1 Sincronização dos ritmos circadianos.....	25
2.2.2 Controle molecular dos ritmos circadianos.....	27
2.2.3 Ciclo sono-vigília.....	30
2.3 Dessincronização dos ritmos biológicos.....	32
2.3.1 <i>Jet lag</i> social.....	34
2.3.2 <i>Jet lag</i> social e estilo de vida.....	37
2.3.3 <i>Jet lag</i> social, excesso de peso e parâmetros metabólicos.....	38
2.3.4 Mecanismos associando <i>jet lag</i> social e DCNT.....	42
2.4 Doenças crônicas não transmissíveis: epidemiologia, diagnóstico e impacto na saúde.....	43
2.4.1 Sobrepeso e obesidade.....	45
2.4.2 Hipertensão arterial sistêmica.....	46
2.4.3 Diabetes <i>mellitus</i> tipo II.....	47
2.4.4 Dislipidemias.....	49
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>50</b>
<b>4 ARTIGO 1: <i>Social jetlag and metabolic control in non-communicable chronic diseases: a study addressing different obesity statuses.....</i></b>	<b>51</b>
Abstract.....	53
Introduction.....	54
Material and Methods.....	55
Results.....	59
Discussion.....	60
References.....	63
Table 1.....	67
Table 2.....	69

Table 3.....	71
<b>5 ARTIGO 2: <i>Social jetlag is negatively associated with metabolic control in patients with non-communicable chronic diseases during one-year follow-up</i> .....</b>	<b>72</b>
Abstract.....	73
Introduction.....	74
Material and Methods.....	75
Results.....	79
Conclusion.....	81
References.....	85
Table 1.....	90
Table 2.....	92
Table 3.....	93
Figure 1.....	94
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO B - AUTORIZAÇÃO PREFEITURA MUNICIPAL DE UBERLÂNDIA – MG</b>	<b>108</b>
<b>ANEXO C – RECORDATÓRIO 24 HORAS</b>	<b>109</b>
<b>ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1</b>	<b>110</b>
<b>ANEXO E – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2</b>	<b>111</b>
<b>APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b>	<b>112</b>
<b>APÊNDICE B – QUESTIONARIO INICIAL</b>	<b>113</b>

# 1 INTRODUÇÃO

O Brasil, a exemplo do que ocorre em outras partes do mundo, tem passado por processos de transição demográfica, epidemiológica e nutricional desde a década de 60 (LOW et al., 2015; SCHMIDT et al., 2011). Isso resultou em uma importante alteração do cenário epidemiológico do país, com um aumento expressivo da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (SCHMIDT et al., 2011; BOUTAYEB; BOUTAYEB, 2005).

Integram o quadro de DCNT as doenças cardiovasculares - como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e as dislipidemias -, o diabetes *mellitus* tipo II (DM2) e a obesidade (BRASIL, 2011). São apontadas como determinantes sociais das DCNT as desigualdades sociais, a baixa escolaridade, as desigualdades no acesso à informação e aos serviços de saúde (BRASIL, 2011). Além disso, fatores de risco modificáveis, como o tabagismo, o consumo de bebida alcoólica, a inatividade física e a alimentação inadequada também estão envolvidos na etiologia das DCNT (SCHMIDT et al., 2011). Recentemente, outros aspectos também relacionados ao estilo de vida - como o padrão alterado de sono e a dessincronização dos ritmos biológicos -, são apontados como possíveis agentes para o desenvolvimento de DCNT (WONG et al., 2015; PARSONS et al., 2015).

A vida na Terra evoluiu no contexto de um ambiente rítmico, caracterizado em grande parte pela sucessão regular da noite e do dia. Isso levou à evolução dos sistemas circadianos (do latim *circa diem* - cerca de um dia), para otimizar os processos fisiológicos e comportamentais (ROENNEBERG; MERROW, 2016). Alterações no ritmo circadiano podem ter consequências para a saúde mental (LEVANDOVISKI et al., 2011), imunológica (DUMBELL et al., 2016) e, crucialmente, para a função cardiovascular (WONG et al., 2015; PARSONS et al., 2015) e metabólica (WONG et al., 2015; PARSONS et al., 2015; REUTRAKUL et al., 2013). Como exemplo de desalinhamento circadiano temos o *jet lag* ocasionado pelo deslocamento entre diferentes fusos horários, o trabalho por turnos, as longas jornadas de trabalho (REMI et al., 2015), e o *jet lag* social, que reflete a diferença do tempo de sono durante os dias de semana e fins de semana (WITTMANN et al., 2006).

Em indivíduos com maiores níveis de *jet lag* social há a presença de um déficit de sono durante os dias de trabalho e/ou escola, o qual tende a ser compensado nos fins de semana, gerando um padrão irregular do ciclo sono-vigília (ROENNEBERG et al., 2012). A ocorrência semanal deste padrão coloca o indivíduo em desalinhamento circadiano crônico que pode acompanhá-lo durante grande parte de sua vida acadêmica (MALONE et al., 2016) ou estar presente ao longo de sua carreira profissional (ROENNEBERG et al., 2012). Pesquisas acerca da influência do *jet lag* social sobre o estilo de vida e DCNT são escassas na literatura e em geral têm modelo transversal, o que dificulta a afirmação de causalidade entre tais aspectos. No entanto, há evidências que o *jet lag* social está associado a maior propensão a depressão (LEVANDOVSKI et al., 2011), menor nível de atividade física (ALVES et al., 2016; WONG et al., 2015; RUTTERS et al., 2014), piores escolhas alimentares (SILVA et al., 2016), além de maior risco para o desenvolvimento de excesso de peso (PARSONS et al., 2015; ROENNEBERG et al., 2012) e pior controle metabólico (WONG et al., 2015; PARSONS et al., 2015).

As pesquisas dessa área desenvolvidas até o momento em geral partem de populações inicialmente consideradas “saudáveis” e buscam investigar a possível influência do *jet lag* social sobre fatores envolvendo o estilo de vida e etiologia de diferentes doenças. No entanto, se faz necessário também investigar a associação do *jet lag* social com controle de parâmetros metabólicos em indivíduos já diagnosticados com DCNT, com intuito de estabelecer condutas preventivas e terapêuticas no manejo clínico de possíveis desordens relacionadas ao desalinhamento circadiano.

## 1.1 Considerações iniciais

A formatação desta tese segue o “Modelo alternativo” estabelecido pelo Programa de Pós Graduação e Pesquisa em Ciências Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. Inicialmente, uma fundamentação teórica será apresentada como forma de revisão da literatura sobre os temas abordados na tese. Em seguida, são apresentados dois manuscritos elaborados a partir dos dados obtidos e análises estatísticas realizadas. O primeiro artigo (ARTIGO 1: “*Social jetlag and metabolic control in non-communicable chronic diseases: a study addressing different obesity statuses*”) foi submetido no periódico *Scientific Reports* (ANEXO D) e o segundo artigo (ARTIGO 2: “*Social jetlag is negatively associated with metabolic control in patients with non-communicable chronic diseases during one-year follow-up*”), submetido para o periódico *Diabetes Care* (ANEXO E).

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Cronobiologia

A cronobiologia é a ciência que estuda os ritmos biológicos, elucidando as variações de acordo com a hora do dia em decorrência da regulação endógena dos ritmos biológicos que, por sua vez, são influenciados pelo ciclo claro-escuro e por questões ambientais tais como a alimentação, atividade física e interações sociais (CAMPOS et. al., 2011; ARAUJO; MARQUES, 2002). As primeiras tentativas de ler os “tempos” dos organismos vivos datam do início do século XVIII, quando o astrônomo Jean-Jacques Dortous de Mairan (1678-1771) - membro da Academia de Ciências da França - publicou um artigo sugerindo a possível existência de um mecanismo marcador de tempo em uma planta. Essa sugestão foi a tentativa de explicar porque os movimentos espontâneos de abertura e fechamento das folhas da *Mimosa pudica* persistiam quando ela era isolada do ambiente e mantida por alguns dias dentro de um baú em escuro constante (MENNA-BARRETO; MARQUES, 2002).

Atualmente, diferentes funções comumente avaliadas na cronobiologia são reconhecidamente relevantes para a condição de saúde dos indivíduos, tais como: o cronotipo, o padrão vigília-sono e a regularidade do estilo de vida (CAMPOS et. al., 2011). Assim, a cronobiologia traz uma das mais importantes contribuições relativas ao estudo do tempo: a noção de variabilidade das funções biológicas ao longo das 24 horas do dia (ALMONDES et al., 2006). O objetivo central desta ciência é elucidar as características temporais da matéria viva, em todos os seus níveis de organização (CAMPOS et. al., 2011) e para isso há dois conceitos fundamentais da cronobiologia: Organização Temporal Interna e Organização Temporal Externa (MOORE-EDE et al., 1982). A primeira sintetiza a sequência de eventos orgânicos para o funcionamento adequado do organismo, como por exemplo os processos fisiológicos ocorridos antes, durante e após o período do sono (MENNA-BARRETO; WAY, 2007). Já a organização temporal externa se caracteriza pelas relações temporais entre eventos orgânicos (por exemplo, o sono ou a temperatura corporal) e eventos ambientais que têm reconhecido

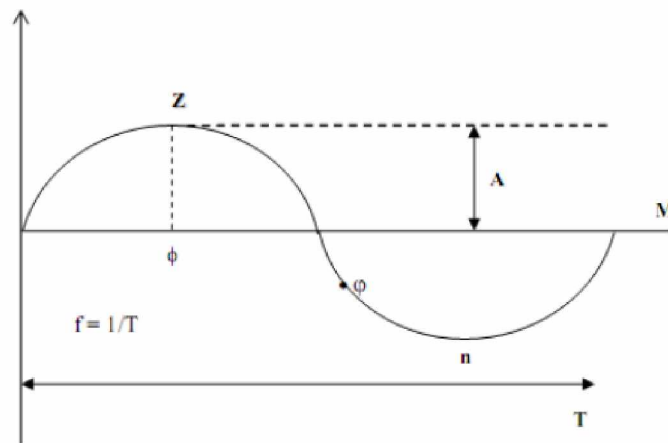
poder de sincronizar nossos ritmos biológicos, como é o caso do ciclo claro/escuro e dos ciclos de atividade social, como por exemplo, os horários de trabalho ou estudo (MENNA-BARRETO;WAY, 2007).

## 2.2 Ritmos biológicos

Conceitualmente um ritmo é definido como uma sequência de eventos que se repetem na mesma ordem e nos mesmos intervalos (MINORS; WATERHOUSE, 1981). Assim, a ritmicidade biológica pode ser entendida como a expressão cíclica de um fenômeno biológico de forma periódica e relativamente estável. Os ritmos podem ser gerados endogenamente em todos os níveis de organização em uma célula, em um tecido, em um órgão, em um sistema e no organismo como um todo (ARAUJO; MARQUES, 2002).

Para o estudo dos ritmos biológicos é necessário definir uma série de seus parâmetros: período ( $T$ ), frequência ( $f$ ), nível médio ou mesor ( $M$ ), amplitude ( $A$ ), fase ( $\phi$ ), zénite ( $z$ ) ou acrofase ( $\Phi$ ) e nadir ( $n$ ) ou batifase (MARQUES; MENNA-BARRETO, 2003). A oscilação destas variáveis em função do tempo pode ser representada por uma curva sinusoidal (FIGURA 1).

Figura 1 - Parâmetros de um ritmo biológico.



Fonte: Adaptado de Cardinalli et al. (2005).

Os parâmetros de um ritmo biológico são assim definidos (CARDINALLI et al., 2005; MARQUES; MENNA-BARRETO, 2003):

- Período (T) - intervalo de tempo entre dois acontecimentos idênticos, ou seja, é a duração de um ciclo completo.
- Frequência (f) - corresponde ao inverso do período ( $f=1/T$ ). Sendo a unidade do tempo 24 horas, a frequência corresponde ao número de ciclos por dia.
- Mesor – valor médio de uma variável, calculado ao longo de um período completo;
- Amplitude – diferença entre o mesor e o valor máximo alcançado pela variável durante o período;
- Fase ( $\varphi$ ) – valor instantâneo de uma variável num determinado momento.
- Zénite (z) ou Acrofase ( $\Phi$ ) – momento em que ocorre o valor mais elevado na função.
- Nadir (n) ou Batifase – momento em que ocorre o valor mínimo da função.

Vários ritmos biológicos são associados aos ciclos geofísicos. Exemplos disso são os ciclos das marés, importantes para a reprodução de algumas espécies, e o ciclo claro-escuro (dia-noite), que determina a alocação da fase de atividade sendo, para os animais diurnos, durante o período de claridade, e, para os animais noturnos, durante o período de escuridão (ALMONDES, 2006).

A classificação dos ritmos biológicos foi proposta inicialmente por Halberg (1969) e didaticamente estabelece três categorias sendo: circadianos, infradianos e ultradianos. Os ritmos circadianos referem-se a ritmos cujo o período é de cerca de um dia (do latim, *circa dies*), compreendido entre 20 e 28 horas. O ritmo ultradiano inclui variações ocorridas em curtos períodos de tempo, em geral, minutos (exemplo: ritmo dos batimentos cardíacos). O ritmo infradiano caracteriza as variações que ocorrem em um período de 30 dias (exemplo: ciclo menstrual) (ARAÚJO; MARQUES, 2002).

O termo “circadiano” vem do latim *circa diem* (“cerca de um dia”) e designa o período de aproximadamente um dia (24 horas) (MARTINEZ-CARPIO; COROMINAS, 2004). É o ritmo mais conhecido por ser facilmente observado (a exemplo do ciclo sono vigília), pois a cada 24 horas um novo ciclo se inicia (ARAÚJO; MARQUES, 2002). Os ritmos circadianos são ritmos biológicos que podem se expressar nos níveis



bioquímicos, fisiológicos ou comportamentais e têm importância fundamental para a sobrevivência do organismo (MINORS; WATERHOUSE, 1981). Oscilações da temperatura corporal, pressão sanguínea e respostas celulares para estímulos internos, tais como hormônios, sistemas enzimáticos, neurotransmissores, eletrólitos e substratos metabólicos, também demonstram ritmicidade circadiana (WAECKERLE, 1994). Essa organização temporal resulta da atuação de fatores endógenos (relógios biológicos ou osciladores centrais) e de fatores ambientais (os sincronizadores ou *zeitgebers*, termo alemão para "fornecedor de tempo"), e para a espécie humana os sincronizadores sociais (horários de trabalho e estudo) também são agentes influenciadores (MENNA-BARRETO; MARQUES, 2002).

### **2.2.1 Sincronização dos ritmos circadianos**

Os ritmos circadianos são controlados por um sistema de temporização simbolicamente conhecido como relógio biológico (REPERT, 2002). Por meio da oscilação regular de seus estímulos, o relógio biológico promove a ritmicidade circadiana capaz de antecipar uma ação e preparar o organismo para a possibilidade de uma determinada mudança sistemática ambiental ou interna (VOSKO et al., 2010).

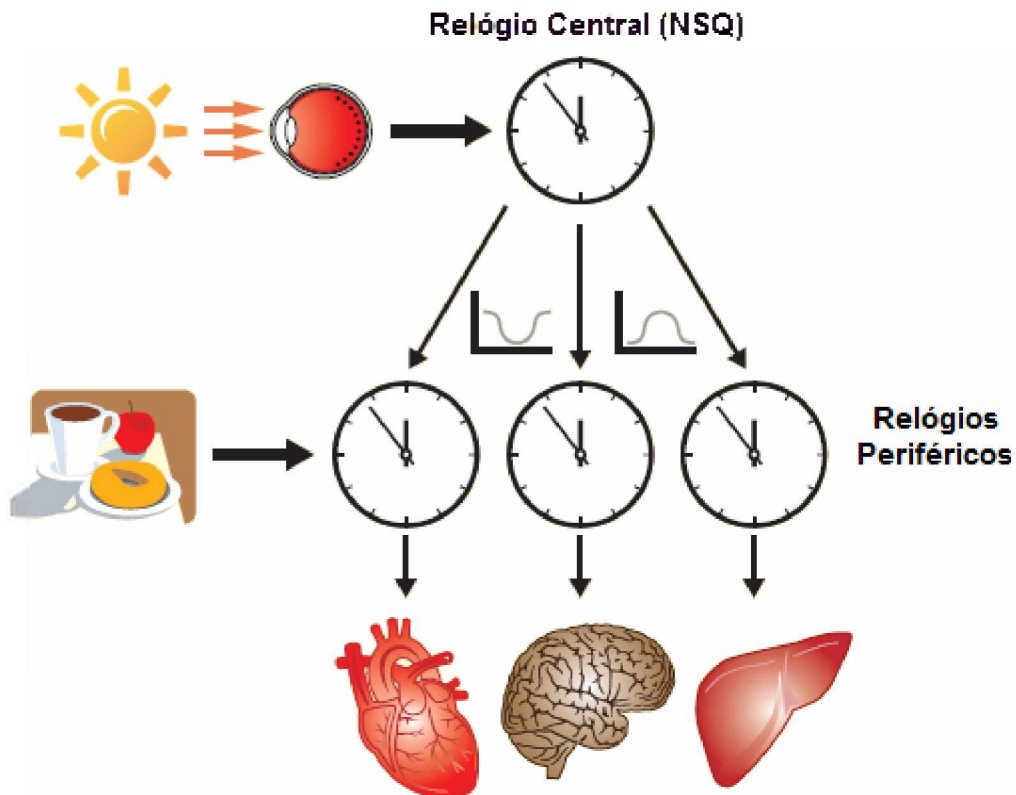
A principal estrutura desse sistema é o núcleo supraquiasmático (NSQ), também chamado de relógio central, e a destruição dessa estrutura perturba os padrões de sono-vigília em roedores independentemente da duração do sono por dia (STEPHAN; ZUCKER, 1972). Localizado no hipotálamo, o NSQ é constituído de dois pequenos aglomerados de neurônios adjacentes ao quiasma óptico, cada um perfazendo cerca de 20.000 células e ocupando um volume de 0,1 mm<sup>3</sup> (ALOÉ et al., 2005). O NSQ constitui o marcapasso gerador da ritmicidade circadiana em mamíferos, ou seja, o relógio biológico circadiano (REPERT, 2002).

Importante destacar que pesquisadores da cronobiologia têm sugerido a substituição do termo "relógio biológico", tendo em vista que a sincronização dos ritmos circadianos não ocorre somente em um só local (no sistema nervoso central) ou somente via NSQ (MOHAWK; MENNAKER, 2009; MENNA-BARRETO; WEY 2005; MENNA-BARRETO, 2005; MROSOVSKY, 2003). A proposta é atribuir a dinâmica da

sincronização dos ritmos circadianos a um “sistema de temporização circadiana”, composto por um conjunto de osciladores (central e periféricos), o qual é responsável por ajustar os ritmos de acordo com pistas temporais, estímulos fóticos e não fóticos (MENNA-BARRETO; WEY 2005; MENNA-BARRETO, 2005). Na presente tese, porém, optou-se pela adoção dos termos “relógio biológico” e “relógios periféricos” para designar a respectiva atuação sobre ritmicidade circadiana do NSQ e os diferentes órgãos alvos espalhados pelo corpo. Esta escolha se deu porque estes termos são didáticos, convencionais e amplamente reconhecidos na literatura científica (ROENNEBERG; MERROW, 2016; BARON; REID, 2014; BRAY; YOUNG et al., 2009; CHALLET, 2007).

A fase do relógio biológico é sincronizada com a luz (ou ausência dela) por meio do sinal fótico do nervo óptico (RAMKISOENSING; MEIJER, 2015; CHALLET, 2007) e por meio de conexões com a retina a qual recebe informações sobre a luminosidade do ambiente, sincronizando os ritmos circadianos com o ciclo claro-escuro (RAMKISOENSING; MEIJER, 2015). A luz coordena as oscilações no NSQ através de um mecanismo envolvendo células ganglionares da retina contendo melanopsina que se projetam diretamente para o NSQ através do trato retino-hipotalâmico (Vosko et al., 2010). Em seguida, o NSQ sincroniza os relógios periféricos em outras partes do cérebro e também em órgãos chaves do controle homeostático por meio de sinais humorais, neuronais ou genéticos (MENDOZA et al., 2010). Como resultado a expressão de hormônios específicos de cada tecido e as vias metabólicas exibem uma oscilação circadiana (BRAY; YOUNG, 2009). Na ausência da luz os ritmos podem ser modulados por meio de estímulos do sistema límbico e outros ritmos sociais, como por exemplo, os horários regulares de ingestão alimentar que ajudam a ajustar os ritmos circadianos (MENDOZA et al., 2010; ALOÉ et al., 2005; CHALLET et al., 2003) (FIGURA 2).

Figura 2 - Mecanismo de sincronização dos ritmos circadianos envolvendo o relógio central (núcleo supraquiasmático [NSQ]) e relógios periféricos.



Fonte: Adaptado de Bray e Young et al. (2009).

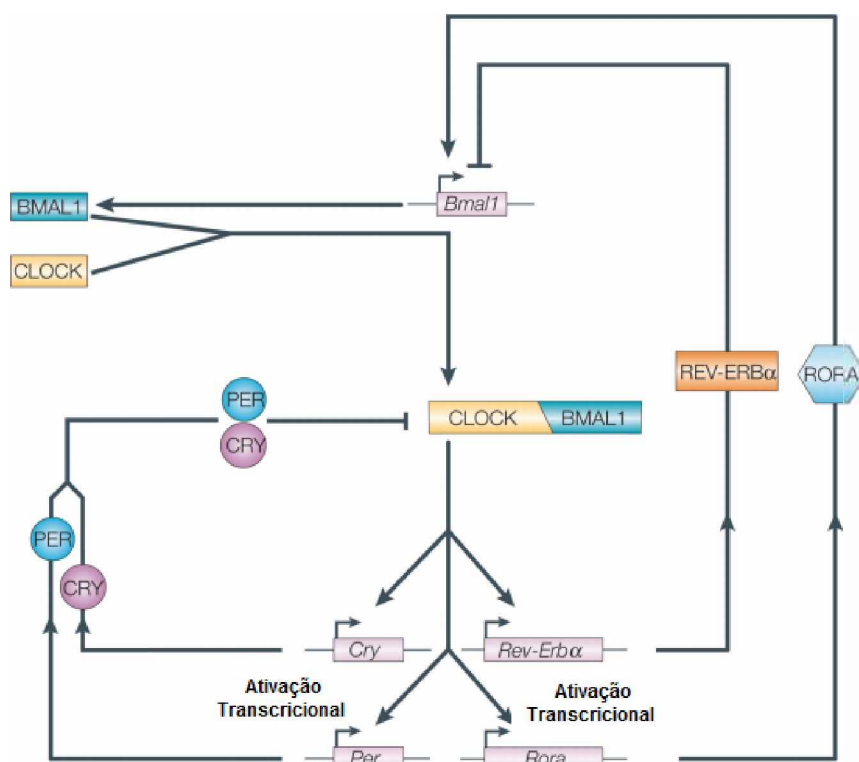
### 2.2.2 Controle molecular dos ritmos circadianos

A nível celular, os ritmos circadianos são produzidos por uma série de genes específicos denominados “genes do relógio”, que cooperam entre si e se autorregulam gerando ritmos que oscilam com um período circadiano (BUHR et al., 2013; KOIKE et al., 2012). Os genes do relógio são expressos de forma rítmica e são encontrados no NSQ, em várias outras localidades no sistema nervoso central e também em células somáticas (MARKUS et al., 2003).

A base de funcionamento da ritmicidade molecular é a interação entre alças de retroalimentação positivas e negativas que fazem com que determinadas proteínas e fatores de transcrição sejam expressos e transcritos em um período de aproximadamente  $24h \pm 4h$  (OKAMURA et al., 2002). Assim, a proteína sintetizada a partir de um gene é capaz de inibir a ativação do mesmo e ativar a transcrição do gene que se expressa com alternância de fase (REPPERT, 2002)

Os genes cuja codificação está envolvida nos mecanismos da ritmicidade circadiana são: *circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK), *brain and muscle arnt-like protein-1* (BMAL1), *period* (PER 1, PER 2, e PER 3), *cryptochrome* (CRY 1 e CRY 2), *reverse strand of the c-erba* (REV-ERB $\alpha$ ) e o receptor órfão relacionado ao ácido-retinóico - do inglês *retinoic acid orphan-related receptor  $\alpha$*  (RORA). O ciclo de retroalimentação se inicia com a tradução dos genes CLOCK e BMAL1, que formam heterodímeros e ativam a transcrição dos genes PER, CRY e Rev-Erb $\alpha$ . As proteínas PER e CRY acumulam-se lentamente como heterodímeros e reagem para inibir a transcrição dependente de CLOCK-BMAL1. O REV-ERB $\alpha$  acumula rapidamente e inibe a transcrição de BMAL1, então RORA, que se acumula mais lentamente, ativa a transcrição de BMAL1. Este oscilador é composto por *loops* de realimentação interligados que regulam a abundância e a atividade dos fatores de transcrição (FIGURA 3) (BELL-PEDERSEN et al., 2005). Estes fatores de transcrição controlam a expressão de genes nas vias de saída do relógio, resultando em ritmos comportamentais e fisiológicos (BELL-PEDERSEN et al., 2005). No entanto, é importante destacar que o estudo do genoma humano é uma área da ciência em constante atualização e muitas moléculas provavelmente ainda serão identificadas e descritas para explicar o exato mecanismo de interação entre alças de retroalimentação central e secundárias envolvidas no controle da ritmicidade circadiana (PEREIRA et al., 2009).

Figura 3 - Mecanismo de controle molecular via genes do relógio.



Fonte: Adaptado de Bell-Pedersen et al. (2005).

O relógio biológico central controla cerca de 5 a 10% de todo o genoma dos mamíferos e inclui componentes que influenciam o metabolismo, os processos de detoxificação, transdução de sinais, secreções, proliferação celular, atividades neuronais, respostas imunes, dentre outros processos vitais (WEBER et al., 2008). O funcionamento destes processos, porém, dependem do organismo e do tecido em questão, já que são altamente específicos funcionalmente (WEBER et al., 2008).

Mutações e polimorfismos nos genes do relógio podem causar uma regulação circadiana anormal com fenótipos que vão desde períodos endógenos mais curtos ou mais longos até a perda da ritmicidade e um prejuízo na sincronização pela luz (PEREIRA et al., 2009). Neste sentido, estudos indicam que os genes *CLOCK*, *PER 2* e *PER 3* estão relacionadas com a síndrome da fase atrasada do sono, síndrome de fase avançada do sono, síndrome do ciclo sono-vigília diferente de 24h e transtornos de

humor (MANSOUR et al., 2006; BENEDETTI et al., 2003; TOH et al., 2001). Além disso, condições não patológicas como a tipologia circadiana - que caracteriza os indivíduos como matutinos, indiferentes ou vespertinos -, também se associam a polimorfismos dos genes do relógio, em especial o gene CLOCK e PER 3 (GARAULET et al., 2012; PEREIRA et al.; 2005; ARCHER et al. 2003; KATZENBERG et al., 1998).

Sobre o metabolismo energético, os genes do relógio atuam de duas maneiras: através do controle da transcrição de enzimas metabólicas e da regulação de fatores endócrinos que influenciam metabolicamente os tecidos de maneira dependente do ciclo claro/escuro (OIKE et al., 2014). Os genes do relógio, contudo, também podem ser regulados pelo metabolismo (OIKE et al., 2017). Estudos em animais tratados com dieta hiperlipídica indicam a perda da sincronia da atividade locomotora e alterações do ciclo alimentar e ciclo claro-escuro, devido à redução da expressão de genes do relógio dos tecidos periféricos (GREEN et al., 2008). Além disso, refeições mais palatáveis também são apontadas como sendo capazes de alterar a expressão de genes relacionados ao controle da ritmicidade circadiana no NSQ (MENDOZA et al., 2010).

### **2.2.3 Ciclo sono-vigília**

Na espécie humana, o ciclo claro-escuro é reconhecidamente um dos mais importantes sinais ambientais capazes de “acertar” os relógios biológicos, e conseqüentemente o ciclo sono-vigília. Porém, há também um papel importante desempenhado por estímulos sociais como horários de trabalho, lazer e refeições (ROEENEBERG et al., 2003).

O sono é caracterizado como um estado funcional, reversível e cíclico, com algumas manifestações comportamentais características, como uma imobilidade relativa e o aumento do limiar de resposta aos estímulos externos (MOORE, 1997). Trata-se de componente importante da homeostase dos mamíferos, vital para a sobrevivência das espécies (DURMER; DINGES, 2005).

A caracterização das fases do sono pode ser feita com base em três variáveis fisiológicas que compreendem o eletroencefalograma (EEG), eletromiograma e eletro-oculograma. Por meio destes critérios, dois padrões fundamentais do sono são

estabelecidos: sono sem movimentos oculares rápidos (NREM) e com movimentos oculares rápidos (REM) (RECHTSCHAFFEN; KALES, 1968). O sono NREM é composto por quatro etapas em grau crescente de profundidade, os estágios I, II, III e IV. Além disso, se caracteriza pelo relaxamento muscular, porém com manutenção do tônus, acompanhado pela progressiva redução dos movimentos corporais e aumento progressivo de ondas lentas (FULLER et al., 2006). O sono REM recebe também as denominações de sono paradoxal ou sono dessincronizado e se caracteriza por hipotonia, movimentos fásicos, mioclonias e ocorrência de sonhos. Apesar de ser um estágio de sono profundo e com maior dificuldade de despertar, o padrão eletroencefalográfico se assemelha ao da vigília, ou mesmo do estágio I do sono NREM (FERNANDES, 2006). Um ciclo noturno previsível de 90 minutos marca a variação entre os quatro estágios do sono NREM para o sono REM, descrevendo uma arquitetura característica, com proporções definidas de cada estágio, que variam segundo o estágio de vida (FULLER et al., 2006).

Inquéritos epidemiológicos realizados nas últimas décadas apontam para uma importante redução do tempo total de sono em diferentes partes do mundo, como nos Estados Unidos (NSF, 2002; GALLUP et al., 1995; KRIPKE et al., 1979) e Brasil (SOTERIO-PIRES et al., 2017; PIRES et al., 2007). Este fato tem se tornado uma crescente preocupação em termos de saúde pública (IOM, 2006). Corroborando estes achados, vários estudos epidemiológicos revelam que uma menor duração habitual do sono é independentemente associada a uma série de doenças que incluem: obesidade (WU et al., 2014; CAPUCCIO et al., 2008; PATEL et al., 2008), DM2 (BRIANÇON-MARJOLLET et al., 2015; CHAPUT et al., 2007), doenças cardiovasculares (STRANGES et al., 2010; IKEHARA et al., 2009), além de maior mortalidade (AMAGAI et al., 2004; TAMAKOSHI et al., 2004). Especificamente sobre a obesidade, a relação tipicamente é observada na forma de uma curva U, onde o menor risco para o excesso de peso é encontrado em cerca de 7-8 h de sono por noite com as probabilidades aumentando para os períodos de sono mais curtos ou mais longos (MARSHALL et al., 2008).

Somados às evidências dos efeitos deletérios da privação do sono sobre a saúde, recentes evidências sinalizam que a dessincronização dos horários de dormir e

acordar nos dias de semana para os fim de semana também podem ser considerados como fatores de risco para problemas relacionados ao excesso de peso (ROENNEBERG et al., 2012) e doenças metabólicas (WONG et al., 2015; PARSONS et al., 2015). Estas evidências indicam que não só o tempo de sono e conseqüentemente a privação do sono deve ser considerada como fator de risco para diversas doenças metabólicas, mas também a dinâmica dos horários de dormir e acordar são fatores potencialmente determinantes para o desenvolvimento de desordens desta natureza.

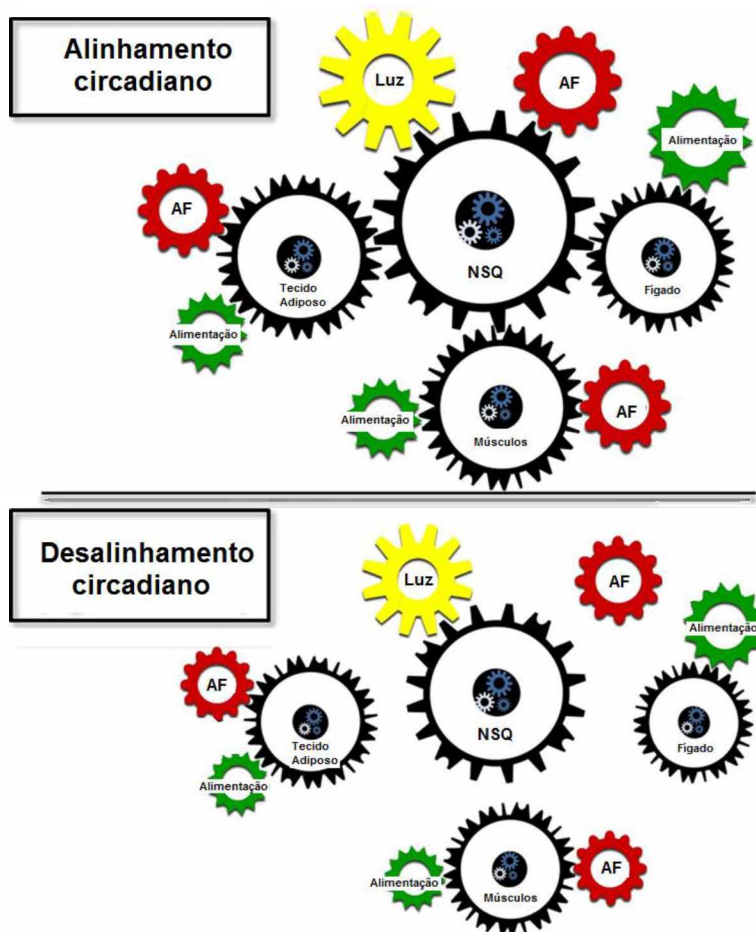
### **2.3 Dessincronização dos ritmos biológicos**

A coordenação entre os relógio central e periféricos envolve caminhos genéticos, hormonais, neurológicos e comportamentais e esta dinâmica é prejudicada em condições de desalinhamento circadiano (BARON et al., 2016). Didaticamente pode-se representar a sincronização do “maquinário circadiano” como as “engrenagens” dos relógios biológicos (FIGURA 4). Em condições de alinhamento circadiano essas engrenagens (incluindo o relógio central e os periféricos) devem permanecer sincronizadas entre si e com o ambiente. Sob condições fisiológicas, o relógio central no NSQ – o qual é sensível à luz -, sincroniza as engrenagens do relógios periféricos espalhados pelo organismo. Estes relógios periféricos, por sua vez, exibem sensibilidade diferencial para outros *zeitgebers* ambientais, tais como a alimentação e atividade física. É importante destacar ainda que o NSQ também orienta a ingestão de alimentos e a prática de atividade física, bem como as respostas fisiológicas a esses comportamentos, mantendo todos as engrenagens em sincronia (GAMBLE; YOUNG, 2013).

Em condições de desalinhamento circadiano, quando o ciclo sono-vigília, a ingestão de alimentos e/ou esforço físico ocorrem fora dos períodos programados no NSQ, estes *zeitgebers* colocam os relógios periféricos afastados do sinal de sincronização originado do relógio central no NSQ (GAMBLE; YOUNG, 2013).



Figura 4 - Maquinário dos relógios - central e periféricos - e sua relação com “zeitgebers” em condições de alinhamento e desalinhamento circadiano.



Fonte: Adaptado de Gamble, Young (2013).

Para a sobrevivência da espécie, é importante que processos fisiológicos e comportamentos se manifestem nos momentos em que a situação ambiental seja a mais adequada para sua expressão (ALMONDES et al., 2006). Assim quando estes ritmos estão desalinhados, sejam por fatores genéticos, ambientais, sociais ou mesmo pela preferência individual, transtornos a curto e médio prazo podem ser observados

(ROENNEBERG et al., 2016). Cansaço, letargia, dores musculares e déficits cognitivos podem ser atribuídos ao desalinhamento agudo dos ritmos circadianos (ROENNEBERG; MERROW, 2016). Porém, evidências atuais indicam que estados patológicos estão associados a ritmos dessincronizados (ROENNEBERG; MERROW, et al., 2016; REMI, 2015). Os mecanismos apontados na etiologia de doenças em função de alterações da organização temporal são: ingestão alimentar em horários não programados, acompanhada da dificuldade de metabolização da glicose e ácidos graxos pelos órgãos periféricos; aumento de marcadores para inflamação, fibrinólise e reatividade vascular; além da expressão gênica alterada (GREEN et al., 2008).

Além das formas obtidas em condições controladas e de confinamento em laboratórios, as formas ambientais tradicionalmente apontadas como desalinhamento circadiano são: trabalho em turnos ou noturno, longa jornadas de trabalho e *jet lag* ocasionado por viagens transmeridionais (LIMA; VARGAS, 2014). Mais recentemente outra modalidade de desalinhamento tem ganhado notoriedade na literatura científica: o *jet lag* social (WITTMANN et al., 2006)

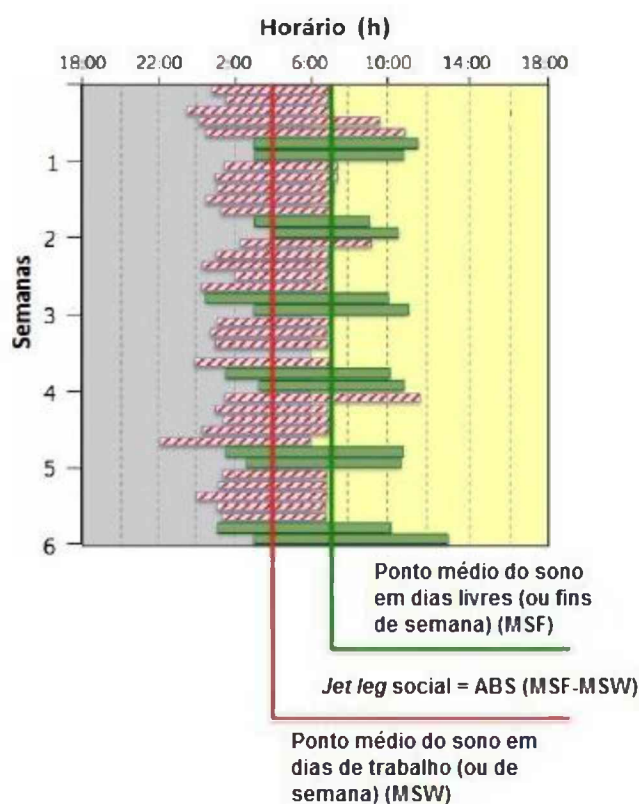
### **2.3.1 Jet lag social**

Os horários estabelecidos para estudo ou trabalho interferem consideravelmente sobre as preferências individuais para os horários de dormir e acordar (WITTMANN et al., 2006). Em adição, o advento da luz artificial associado às equipamentos tecnológicos, como a televisão e as mídias eletrônicas via computadores e telefones celulares, podem também influenciar consideravelmente os horários de sono, especialmente entre os indivíduos mais jovens (LEMOLA et al., 2015; FOSSUM et al., 2014). Este cenário da vida moderna provoca um atraso no horário de dormir durante a semana, e conseqüentemente privação do sono, tendo em vista a necessidade de acordar cedo para cumprir os horários de trabalho e/ou estudo estabelecido pela sociedade (ROENNEBERG et al., 2012). O déficit de sono acumulado durante os dias de estudo ou trabalho tendem a ser compensados aos finais de semana ou dias livres. Este desalinhamento dos horários e do tempo de dormir se assemelha a viajar através de vários fusos horários no sentido oeste na sexta-feira à noite e retornar na segunda

de manhã (ROENNEBERG et al., 2012). A ocorrência semanal deste padrão coloca o indivíduo em desalinhamento circadiano crônico. Essa discrepância dos horários de dormir e acordar entre os dias trabalho (ou estudo) e dias livres, ou mais especificamente, entre o tempo social e o biológico, é chamado de "*jet lag* social".

O *jet lag* social é obtido pela diferença absoluta entre o ponto médio do sono nos dias de fim de semana (do inglês, *mid-sleep on free days* - MSF) e o ponto médio do sono nos dias de semana (do inglês, *mid-sleep on workdays* - MSW) (WITTMANN et al., 2006; ROENNEBERG et al., 2012) (FIGURA 5). O ponto médio do sono (do inglês *mid sleep* [MS]) é um parâmetro calculado a partir do horário de dormir e a duração total do sono. Especificamente, o MS é obtido adicionando-se metade do tempo de sono ao horário de início do sono (considerando-se também a latência do sono) (ROEENEBERG et al., 2003). O *jet lag* social pode ser analisado como uma variável linear demonstrando o grau de desalinhamento; ou de forma dicotomizada conforme pontos de corte pré estabelecidos (WITTMANN et al., 2006). Em geral utiliza-se o ponto de corte > 1h para indicar que o indivíduo tem *jet lag* social (ALVES et al., 2016; WONG et al., 2015), porém podem ser adotados outros valores tais como: maior do que meia hora (REUTRAKUL et al., 2013); > 2h; > 3h (RUTTERS et al., 2014; PARSONS et al., 2015).

Figura 5 - Actograma ilustrando os horários de sono ao longo de seis semanas.



Fonte: Adaptado de Roenneberg et al. (2012).

Nota: Linhas brancas com tracejados em vermelho indicam os horários de dormir e acordar nos dias de trabalho ou estudo (ou semana). Linhas verdes indicam os horários de dormir e acordar nos dias livres (ou de fim de semana).

O termo *jet lag* social foi inicialmente proposto por Wittman et al. (2006), em um estudo realizado na Alemanha com 501 voluntários (198 homens e 303 mulheres) entre 14 e 60 anos, cujo um dos objetivos foi descrever a interação do *jet lag* social com o cronotipo. Os resultados revelaram um maior grau de desalinhamento circadiano entre os indivíduos com tendência à vespertinidade. A explicação para tais associações reside na dessincronização dos ritmos circadianos ocasionado pela preferência individual dos vespertinos em realizar suas atividades e períodos de repouso em horários não “programados” biologicamente (REUTRAKUL et al., 2013). Além disso, os vespertinos apresentam uma maior dificuldade de adaptação aos ritmos sociais

impostos pelos horários de estudo e trabalho, especialmente durante os dias de semana (REUTRAKUL et al., 2013; WITTMANN et al., 2006).

Fatores demográficos como o sexo e a idade também envolvidos com o *jet lag* social (ROENNEBERG et al., 2012). Um estudo epidemiológico (n=64043) revelou que o *jet lag* social foi dependente do sexo - homens tendendo a apresentar maiores níveis de *jet lag* social - e da idade - indivíduos mais jovens, entre 15 a 25 anos, apresentaram maior grau de *jet lag* social, e a partir dos 30 anos houve uma redução progressiva dos seus níveis (ROENNEBERG et al., 2012). Além disso, outros estudos também encontraram maiores prevalências de *jet lag* social (>1h) em indivíduos mais jovens: 80% (337/423) (ALVES et al., 2016); 83% (661/796) (PARSONS et al., 2015) quando comparado as prevalências identificadas em estudos com populações mais velhas; 25% (111/437) (WONG et al., 2015).

### **2.3.2 Jet lag social e estilo de vida**

Apesar de escassos na literatura científica, estudos sobre a relação do *jet lag* social e prejuízos para o estilo de vida incluem: diminuição do nível de atividade física (ALVES et al., 2016; WONG et al., 2015; RUTTERS et al., 2014), tabagismo (PARSONS et al., 2015; WITTMANN et al., 2006) e piores escolhas alimentares (SILVA et al., 2015).

Um estudo conduzido por Alves et al. (2016), avaliou a associação entre *jet lag* social e nível de atividade física em trabalhadores em turnos (n=423). Maiores níveis de *jet lag* social foram encontrados entre os trabalhadores do turno noturno e matutino em comparação aos diurnos. Além disso, entre os trabalhadores noturnos identificou-se uma associação negativa entre o *jet lag* social e a duração de atividades do tipo caminhada ( $\beta=-0,15$ ;  $p=0,04$ ), frequência de atividades com esforço moderado ( $\beta=-0,14$ ;  $p=0,04$ ) e vigoroso ( $\beta=-0,17$ ;  $p=0,03$ ), além de menor gasto energético com a atividade física total ( $\beta=-0,19$ ;  $p=0,01$ ). Wong et al., (2015) também encontraram correlação negativa entre o *jet lag* social e dispêndio energético total com atividade física diária ( $r=-0,10$ ;  $p<0,01$ ). Rutters et al. (2014) identificaram que indivíduos com maiores níveis de

*jet lag* social (>2 horas) apresentaram menor nível de atividade física total quando comparados aqueles com menores níveis de *jet lag* social ( $p=0,04$ ).

O hábito de fumar também se mostrou mais prevalente entre indivíduos com maiores graus de *jet lag* social em um estudo realizado por Wittmann et al. (2006) - anteriormente citado. Observou-se que, entre aqueles com *jet lag* social >2 horas, >3 horas e >4 horas, a prevalência de fumantes foi de 39%, 55% e 60%, respectivamente. Corroborando estes resultados, um estudo de coorte ( $n=1037$ ) revelou uma correlação positiva entre o hábito de fumar e o *jet lag* social ( $r=0,24$ ,  $p<0,001$ ) (PARSONS et al., 2015).

Até o momento foram encontrados na literatura científica somente dois estudos investigando a associação do *jet lag* social e hábitos alimentares (MALONE et al., 2016; SILVA et al., 2016). Uma pesquisa realizada com estudantes universitários do Brasil ( $n=204$ ) demonstrou que o *jet lag* social foi negativamente associado ao consumo de feijões ( $\beta=-0,14$ ;  $p=0,04$ ). Segundo os autores este grupo de alimentos é visto como um importante marcador da qualidade da dieta dos brasileiros. No entanto, um estudo realizado com adolescentes norte-americanos ( $n=69$ ), não identificou associações significantes entre o *jet lag* social e a ingestão dos grupos alimentares investigados (frutas, vegetais, leite ou refrigerantes) (MALONE et al., 2016).

### **2.3.3 *Jet lag* social, excesso de peso e marcadores metabólicos**

A ocorrência do excesso de peso reflete a interação entre diferentes fatores relacionados ao estilo de vida, em especial os hábitos alimentares e o nível de atividade física, além dos aspectos psicossociais e emocionais (SOUZA et al., 2005) e da predisposição genética (FRANCISCHI et al., 2000). Porém, outros fatores como o *jet lag* social são apontados como possíveis agentes determinantes para o desenvolvimento do excesso de peso (ROENNEBERG et al., 2012), bem como de doenças associadas (PARSONS et al., 2015; WONG et al., 2015). As Tabelas 1 e 2 apresentam a síntese de estudos com esta temática encontrados na literatura científica.

O primeiro estudo associando o JLS ao maior risco para o sobrepeso foi realizado por Roenneberg et al. (2012). Neste estudo epidemiológico ( $n=64.043$ ; idade:

16 – 65 anos) encontrou-se que indivíduos com *jet lag* social (>1h) apresentaram um risco maior para o sobrepeso (Tabela 1). Os resultados permaneceram significantes mesmo após ajustes para o sexo, idade, cronotipo e duração do sono. Resultados semelhantes também foram encontrados em indivíduos adultos (PARSONS et al., 2015; WONG et al. 2015) e adolescentes (MALONE et al., 2016) (Tabela 1). Estes resultados destacam que “viver contra o relógio”, ou seja, em desalinhamento circadiano crônico, deve ser considerado um fator de risco para o excesso de peso. Porém, um estudo com trabalhadores em turnos não encontrou associação do *jet lag* social e IMC ou risco para o excesso de peso (ALVES et al., 2016) (Tabela 1), indicando que novos estudos devem ser realizados para melhor compreender a influência do *jet lag* social sobre o peso corporal em diferentes populações.

Em relação à associação entre *jet lag* social e marcadores metabólicos, a literatura científica também é bastante escassa (Tabela 2). No estudo de Wong et al. (2015), foram identificadas associações entre o *jet lag* social e marcadores da homeostase glicêmica (insulina de jejum e HOMA-IR) e do perfil lipídico (triglicerídeos e HDL-c). Corroborando estes achados, um estudo de coorte de Parsons et al. (2015) com adultos (n=1043, idade= 38 anos) revelou que indivíduos com *jet lag* social apresentaram um maior risco para a síndrome metabólica e maior risco de apresentar os níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) acima do recomendado (>5,7%), quando comparados aos indivíduos sem *jet lag* social (>1h). No entanto, estes resultados não corroboram os achados de Reutrakul et al., (2013), que não encontram diferenças significantes nos níveis de HbA1c entre indivíduos diabéticos com (>30min) e sem *jet lag* social ( $\leq 30$ min), tampouco os dados de Anothaisintawee et al., (2017), no qual o JLS não se associou aos níveis de HbA1c ( $\beta=0,01$ ;  $p=0,43$ ) em indivíduos pré-diabéticos (Tabela 2).

Tabela 1 - Estudos investigando *jet lag* social e parâmetros antropométricos.

<b>Autor (es)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Amostra (n)</b>	<b>Resultados</b>
Roenneberg et al., 2012	Transversal	IMC	64.043 (idade: 16 a 65 anos)	JLS foi positivamente associado ao IMC entre indivíduos com sobrepeso ( $\beta=1,19$ , $p<0,001$ ). Maior risco para o sobrepeso entre os indivíduos com JLS (>1h) (OR=3,3, IC=2,5-4,3; $p=0,001$ ).
Parsons et al., 2015	Transversal	IMC, PG%, CC, <i>status</i> de obesidade	815 adultos (idade: 38 anos; 52% homens)	JLS foi positivamente associado ao IMC ( $\beta=0,10$ ; $p=0,004$ ), PG% ( $\beta=0,08$ ; $p=0,009$ ) e CC ( $p=0,03$ ). Maior risco para obesidade entre aqueles com JLS (>1h) (OR=1,2; IC=1,0 – 1,5; $p=0,04$ ). Maiores níveis de JLS foram identificados entre os obesos não saudáveis ( $p<0,05$ ).
Wong et al., 2015	Transversal	IMC, CC	447 adultos (idade: 30 a 50 anos; 53% mulheres)	JLS positivamente associado com o IMC ( $\beta=0,17$ ; $p<0,01$ ) e CC ( $\beta=0,15$ ; $p<0,01$ ).
Malone et al. 2016	Transversal	IMC <i>z-scores</i> , relação da CC para altura	69 adolescentes (idade: 14 a 17 anos; 74% mulheres)	JLS foi positivamente associado com o IMC <i>z-score</i> ( $\beta=0,33$ ; $p<0,01$ ) e com a relação cintura-altura ( $\beta=0,02$ ; $p=0,01$ ).
Alves et al., 2016	Transversal	IMC, CC	423 trabalhadores em turnos (idade: 33,0 [25-42] 73,3% mulheres)	JLS não foi associado a IMC ( $\beta=0,01$ ; $p=0,69$ ) ou risco de sobrepeso ou obesidade (OR=0,79; IC=0,46-1,34, $p=0,39$ ).

Nota: CC: circunferência da cintura; IMC: índice de massa corporal; JLS: *jet lag* social; PG%: percentual de gordura; OR: *odds ratio* (razão de chance). Fonte: O autor.



Tabela 2 - Estudos investigando *jet lag* social e parâmetros metabólicos.

<b>Autor (es)</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Amostra (n)</b>	<b>Resultados</b>
Reutrakul et al., 2013	Transversal	Perfil glicêmico	194 indivíduos com DM2 (idade: 18 a 85 anos, 70% mulheres)	Não houve diferença nos níveis de HbA1c quando comparado indivíduos com JLS (>30min) e sem JLS (<30min) (7,7% [6,9–9,5] e 7,4% [6,6–8,5]; p=0,08, respectivamente).
Wong et al., 2015	Transversal	PA, perfil lipídico e glicêmico	447 adultos (idade: 30 a 50 anos; 53% mulheres)	O JLS foi positivamente associado com os níveis séricos de triglicerídeos ( $\beta=0,11$ ; $p<0,05$ ), insulina de jejum ( $\beta=0,11$ ; $p<0,05$ ) e HOMA-IR ( $\beta=0,11$ ; $p=0,05$ ). JLS foi negativamente associado aos níveis séricos de HDL-c ( $\beta=-0,09$ ; $p<0,05$ ).
Parsons et al., 2015	Transversal	PA, perfil lipídico e glicêmico	815 adultos (idade: 38 anos; 52% homens)	Indivíduos com JLS apresentaram maior risco de ter os níveis séricos de HbA1c elevados (>5,7%) e maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólica (OR=1,3; IC=1,0 – 1,6; $p=0,03$ ), em comparação aos indivíduos sem JLS.
Anothaisintawee et al., 2017	Transversal	HbA1c	1014 adultos pré-diabéticos ( $62,4 \pm 8,7$ ; 66% mulheres)	O JLS não se associou aos níveis de HbA1c ( $\beta=0,01$ ; $p=0,43$ ).

Nota: DM2: diabetes *mellitus* tipo II; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR: do inglês, *homeostatic model assessment*; JLS: *jet lag* social; PA: pressão arterial; OR: *odds ratio* (razão de chance). Fonte: O autor.

### 2.3.4 Mecanismos associando *jet lag* social e DCNT

Apesar de os mecanismos não estarem completamente elucidados, fatores de ordem humoral, genética e comportamental são apontados como possíveis responsáveis pela associação entre o desalinhamento circadiano e a gênese do excesso de peso e doenças correlatas (PARSONS et al., 2015; RUTTERS et al., 2014).

Em situações de desalinhamento circadiano a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) pode aumentar os níveis de catecolaminas, grelina e cortisol (BRIANÇON-MARJOLLET et al., 2015; RUTTERS et al., 2014). Esse padrão hormonal alterado é responsável por facilitar um perfil lipídico inflamatório e aterogênico, além de diminuir a tolerância à glicose e aumentar a resistência à insulina por meio da disfunção pancreática das células  $\beta$  (BRIANÇON-MARJOLLET et al., 2015; CHUA et al., 2015, BROUSSARD et al., 2015).

A determinação do *jet lag* social é feita utilizando o ponto médio do sono (MSF), o qual está correlacionado com o início da secreção da melatonina (TERMAN et al., 2001). A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal na ausência de luz e sua produção é proporcional ao período diário de exposição à escuridão (GOOLEY et al., 2010). Assim sendo, uma maior exposição à luz artificial – fato que também pode estar relacionado ao *jet lag* social (REMI et al., 2015) –, poderia favorecer a supressão deste hormônio (CONTIN et al., 2016; OPIE; LECOR, 2016). Biologicamente a melatonina está associada a funções imuno-reguladoras (CARRILLO-VICO et al., 2013; LISSONI et al., 2002); anti-inflamatórias (CANO BARQUILLA et al., 2014), antitumorais (KARAASLAN, SUZEN et al., 2015), antioxidantes (TAN et al., 2015) e metabólicas (CANO BARQUILLA et al., 2014; CIPOLLA-NETO et al., 2014; NDUHIRABANDI et al., 2012). Estas diversas atividades podem explicar os diferentes mecanismos associando a supressão da melatonina com a etiologia de doenças como DM2 (MCMULLAN et al., 2013; CIPOLLA-NETO et al., 2014), doenças cardiovasculares (SUN et al., 2016; MCMULLAN et al., 2016) e obesidade (REITER et al., 2012).

É sugerido ainda que o desalinhamento circadiano tenha efeitos sobre a expressão gênica (PARSONS et al., 2015). Em animais, mutações em BMAL1 e CLOCK modificam a variação circadiana na glicose (TUREK et al., 2005) e triglicérides (RUDIC et al., 2004) e estão associadas com a diminuição da tolerância à glicose (KENNAWAY et al., 2007). Em humanos (estudo de coorte; n=537; 89 famílias caracterizadas por risco inflamatório, aterotrombótico e metabólico associado à resistência à insulina), polimorfismos no gene CLOCK foram significativamente associados a baixos níveis de leptina e maior risco de apresentar síndrome metabólica (SCOOT et al., 2008). Além disso, em animais uma maior exposição à luz a noite - fato que também pode estar relacionado ao *jet lag* social – foi capaz de reduzir a expressão do genes Per 1 e Per 2. Estas alterações foram acompanhadas de modificações no comportamento alimentar e ganho de peso (FOKEN et al., 2010; FOKEN et al., 2013; AUBRECHT et al., 2015).

Fatores relacionados a mudanças comportamentais como a ingestão de alimentos, no que concerne a distribuição de refeições ao longo do dia e o tipo de alimento consumido (OIKE et al., 2016; LOPEZ-MINQUEZ et al., 2016), além do padrão de atividade física (ALVES et al. 2016), também poderiam explicar a mudança de peso e desenvolvimento de doenças devido a dessincronização circadiana como o *jet lag* social.

Apesar dos achados promissores dos estudos supracitados, pesquisas acerca dos mecanismos que expliquem as associações do *jet lag* social e doenças metabólicas ainda são escassas. Desta forma, novos estudos, especialmente com metodologias longitudinais e contemplando os multifatores relacionados a etiologia da obesidade e doenças relacionadas são necessários para o melhor entendimento desta relação.

## **2.4 Doenças crônicas não transmissíveis: epidemiologia, diagnóstico e impacto na saúde**

As DCNT se caracterizam por ter origem não infecciosa, múltiplos fatores de risco, história natural prolongada e por estar associadas a deficiências e incapacidades funcionais (WHO, 2011). Integram o conjunto

dessas doenças a obesidade, doenças cardiovasculares como HAS, as dislipidemias e o DM2 (BRASIL, 2015). Estas doenças são consideradas as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (WHO, 2011), atingindo fortemente as camadas pobres da população e grupos mais vulneráveis, como indivíduos de baixa escolaridade (BRASIL, 2011). Correspondem a 63% de todas as mortes no mundo e, no Brasil, correspondem a 68,3% dos óbitos anuais (BRASIL, 2015).

A prevalência das DCNT aumentou vertiginosamente nas últimas décadas, acompanhadas pelo aumento da expectativa de vida e mudança no estilo de vida da população ocidental (SCHIMIT et al., 2011). Além disso, por serem doenças em geral de longa duração, estão entre as doenças que mais demandam ações, procedimentos e serviços de saúde, perfazendo os maiores gastos da saúde pública no Brasil e no mundo (ABEGUNDE et al., 2007; BRASIL, 2005). As DCNT também produzem custos indiretos significativos para a sociedade e governo, em função da redução da produtividade, perda de dias trabalhados e prejuízos para o setor produtivo. Importante destacar ainda os custos de difícil mensuração, como os efeitos adversos na qualidade de vida das pessoas afetadas (BRASIL, 2005).

Um aspecto interessante relativo às DCNT é que uma doença pode ser considerada fator de risco para o desenvolvimento da outra. Este aspecto é amplamente reconhecido quando se trata da obesidade. O excesso de peso é responsável por desencadear HAS, DM2 e dislipidemias (BRASIL, 2014; WHO, 2006). Além disso, associações desta natureza também podem ser atribuídas ao DM2 e a etiologia da HAS (SBD, 2015; MANCIA et al., 2013; WHO, 2011) e dislipidemias (SBD, 2015; WHO, 2011). Ainda, determinadas condições clínicas das dislipidemias, como a hipercolesterolemia e HDL-c baixo, são consideradas gênese para HAS e vice-versa (XAVIER et al., 2013; SBC, 2010).

As DCNT podem ser consequência de fatores sociodemográficos, como as desigualdades sociais, baixa escolaridade, dificuldades no acesso à informação e, principalmente, a diferença no acesso aos serviços de saúde (BRASIL, 2011). Porém, as principais causas das DCNT incluem fatores de risco modificáveis, como tabagismo, consumo nocivo de bebida alcoólica, inatividade física, alimentação inadequada e o excesso de peso (LOWER et al., 2015; SCHMIDT et al., 2011).

### 2.4.1 Sobrepeso e Obesidade

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a obesidade como um agravo de caráter multifatorial decorrente de balanço energético positivo que favorece o acúmulo de gordura, associado a riscos para a saúde devido à sua relação com complicações metabólicas (WHO, 2006; WHO, 2011). O índice de massa corporal é o parâmetro recomendado para o diagnóstico de obesidade em nível populacional e na prática clínica (WHO, 2006). O IMC é determinado pela divisão do peso (em quilos) e a estatura (em metros elevada ao quadrado); e expresso em  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Valores iguais ou acima de  $30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$  são indicativos de obesidade (WHO, 2006).

As prevalências de sobrepeso e obesidade cresceram de maneira importante nos últimos 30 anos, e o aspecto mais preocupante deste cenário é a velocidade com que a obesidade aumentou nas últimas décadas. Em 1975 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE, - 1976) a prevalência de obesidade entre os homens era de 2,8%, e de 7,8% entre as mulheres; já em 2003, a prevalência entre homens foi de 8,8% e de 12,7% em mulheres (IBGE, 2010). Atualmente no Brasil a prevalência de excesso de peso atinge 53,8% da população, sendo maior entre homens (57,7%) do que entre mulheres (50,5%) (BRASIL, 2017). A obesidade, por sua vez, atinge 19,6% dos homens e 18,1% das mulheres (BRASIL, 2017).

Como mencionado anteriormente, a obesidade destaca-se no grupo de DCNT, por ser simultaneamente uma doença e um fator de risco para outras doenças deste grupo, como a HAS, DM2 e dislipidemias, igualmente com taxas de prevalência em elevação globalmente (BRASIL, 2014; WHO, 2006). Neste sentido, estudos indicam que indivíduos obesos morrem mais de doenças do aparelho circulatório, principalmente de acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, que indivíduos com peso adequado (GOMES et al., 2010; OLSHANSKY et al., 2005; FRANCISCHI et al., 2000).

Curiosamente, cerca de um terço de todos os indivíduos obesos parece ser mais resistente às consequências cardiovasculares e metabólicas relacionadas ao excesso de gordura (DONINI et al., 2016; HAMER et al., 2015). Esse aspecto trouxe a tona a necessidade de investigar os diferentes

“*status*” de obesidade que engloba o “obeso metabolicamente saudável” e “obeso metabolicamente não saudável”. Apesar do aumento da adiposidade, os indivíduos obesos e metabolicamente saudáveis são caracterizados por um perfil metabólico favorável: melhores níveis de sensibilidade à insulina e/ou baixa prevalência de HAS e/ou perfis favoráveis de lipídios (PHILLIPS et al., 2013). Este perfil metabólico é chamado de “paradoxo da obesidade” e uma das possíveis explicações para tais características seria a distribuição da gordura corporal (DONINI et al., 2016). As células de gordura visceral possuem taxas mais altas de lipólise que as células de gordura subcutânea e, conseqüentemente, maior produção de ácidos graxos livres, adipocitocinas, interleucina-6 e fator de necrose tumoral (OLIVEIRA; MARTINS, 2013). Outros aspectos relacionados ao estilo de vida, como a ingestão de uma alimentação adequada e maiores níveis de atividade física, também são sugeridos como explicação para a obesidade metabolicamente saudável (BOONCHAYA-ANANT, APOVIAN, 2014).

Nesse sentido, parece interessante investigar a obesidade numa perspectiva de presença ou ausência de parâmetros metabólicos alterados. Este “novo olhar” pode favorecer uma melhor compreensão dos fatores de risco que podem desencadear ou proteger contra comorbidades comumente associadas à obesidade, aspecto relevante para evitar o mau prognóstico dessa doença.

#### **2.4.2 Hipertensão arterial sistêmica**

A regulação da pressão arterial (PA) depende das ações integradas dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino e seus níveis são determinados pelo produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP) (GREENWAY; WAYNE, 1986). O DC depende, basicamente, da contratilidade cardíaca e do volume sanguíneo. A RVP, por sua vez, depende de fatores locais do sistema nervoso simpático e de substâncias humorais. Alterações no DC e/ou na RVP podem determinar o desenvolvimento de HAS (COUTO; KAISER, 2003).

A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por valores de pressão arterial sistólica (PAS) iguais ou superiores a 140 mmHg, e/ ou

pressão arterial diastólica (PAD) iguais ou maiores que 90 mmHg, avaliados em duas ou mais ocasiões, na ausência de medicação anti-hipertensiva (MALACHIAS, 2016). Esta doença se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de condições clínicas, como dislipidemias, obesidade abdominal, intolerância à glicose e DM2 (LIAKOS et al., 2013). Neste sentido, a HAS é um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e para a insuficiência renal (MALACHIAS et al., 2016). Em relação as taxas de mortalidade, dados da OMS estimam que a HAS cause 7,5 milhões de óbitos por ano, ou seja, 12,8% do total de mortes (WHO, 2011).

A HAS apresenta alta prevalência no Brasil e no mundo (IWELUNMOR et al., 2014; LIAKOS et al., 2013; CATALÁ-LOPEZ et al., 2012). Segundo dados do inquérito epidemiológico: “Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico” (VIGITEL) – estudo de abrangência nacional no Brasil -, a prevalência total do diagnóstico médico prévio de HAS foi de 25,7%, sendo maior nas mulheres (27,5%) do que nos homens (23,6%) (BRASIL, 2017). A prevalência de HAS aumenta com a idade - acompanhando a expectativa de vida da população -, e é maior entre as mulheres, pessoas de raça negra (MALACHIAS, 2016) e indivíduos com menor nível de escolaridade (de zero a oito anos de estudo) (BRASIL, 2015). Além disso, juntamente com o DM2, a HAS tem impacto elevado na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar, com projeções de perdas econômicas globais na ordem de US\$ 4,18 bilhões entre os anos de 2006 e 2015 (ABEGUNDE et al., 2007).

#### **2.4.3 Diabetes *mellitus* tipo 2**

O DM2 é uma doença endócrina caracterizada por um grupo de desordens metabólicas, incluindo elevada glicemia de jejum (hiperglicemia) e elevação das concentrações de glicose sanguínea pós-prandial, devido a defeitos na ação e secreção da insulina e na regulação da produção hepática de glicose (SBD, 2016; ADA, 2005). O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos e, diferentemente do

diabetes *mellitus* tipo 1, os pacientes não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem eventualmente necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado (SBD, 2016).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2016) estabelece três critérios para o diagnóstico do DM2: 1) sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal, e glicemia casual  $\geq 200$  mg/dL; sendo glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições; 2) glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL; neste caso sugere-se a repetição do teste em outro dia se as elevações da glicemia forem pequenas; e 3) glicemia de 2 h pós-sobrecarga de 75 g de glicose  $\geq 200$  mg/dL. Somados a estes critérios a *American Diabetes Association* (ADA, 2009) propõem ainda o diagnóstico do DM2 de acordo com os valores de HbA1c, cujo o ponto de corte é 6,5%, sendo necessária a confirmação em outra coleta de sangue, mas dispensável em caso de presença dos sintomas associados ao DM2 ou glicemia  $\geq 200$  mg/dL.

Atualmente, estima-se que a população mundial com DM2 seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035 (SBD, 2015). A prevalência do diagnóstico médico prévio de DM2 no Brasil foi de 8,9%, sendo de 7,8% entre homens e de 9,9% entre mulheres (BRASIL, 2017). Em ambos os sexos, a prevalência de DM2 se tornou maior com o avanço da idade (VIGITEL, 2015). Essa tendência se acentuou a partir dos 45 anos, e 27,2% dos indivíduos com 65 anos ou mais referiram diagnóstico médico de DM2 (BRASIL, 2017). Em ambos os sexos, a prevalência de diabetes foi maior em indivíduos com até oito anos de estudo (BRASIL, 2015). O DM2 merece destaque entre as DCNT, pois representa um grave problema de saúde pública pela alta morbidade e por ser um dos principais fatores de risco cardiovascular e cerebrovascular (ADA, 2005).

Devido a sua natureza crônica, a gravidade das complicações e os recursos necessários para controlá-las, o DM2 é uma doença muito onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema público de saúde (ABEGUNDE et al., 2007). Neste sentido estima-se que os custos dos cuidados de saúde para um indivíduo com DM2 sejam duas ou três vezes maiores do que para outro paciente sem a doença (ADA, 2012). Além disso, é necessário considerar ainda os custos intangíveis como os aspectos psicossociais e a perda de qualidade de vida, a qual também



apresenta grande impacto na vida das pessoas com DM2 e seus familiares (EGEDE, HERNÁNDEZ-TEJADA, 2013).

#### 2.4.4 Dislipidemias

As dislipidemias são caracterizadas por alterações do perfil lipídico, principalmente os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos. Este conjunto de doenças aumenta a probabilidade de aparecimento de certas doenças como a aterosclerose (JELLINGER et al., 2012). As dislipidemias podem ser classificadas como primárias - quando ocorrem em decorrências de fatores genéticos ou alterações neuroendócrinas; ou secundárias - associadas ao DM2, alcoolismo, obesidade, sedentarismo ou dieta inadequada (SBC, 2010).

Para a classificação das dislipidemias consideram-se os valores séricos de jejum de: colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), triglicerídeos (TG) e lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Assim, as dislipidemias podem ser definidas como: a) hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL-c ( $\geq 160$  mg/dl) sendo os valores de LDL-c obtidos de forma direta ou pela equação de Friedewald ( $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$ ); b) hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos TGs ( $\geq 150$  mg/dl), que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em TG, como lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e quilomícrons; c) hiperlipidemia mista: valores aumentados de LDL-c ( $\geq 160$  mg/dl) e TG ( $\geq 150$  mg/dl); porém quando o cálculo do LDL-c é inadequado (em geral quando o TG é  $>400$ mg/dL) deve ser considerado o ponto de corte para CT maior ou igual a 200 mg/dL; e d) HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens  $< 40$  mg/dl e mulheres  $< 50$  mg/dl) isolada ou em associação a aumento de LDL-c ou de TG (SBC, 2010).

Segundo os resultados do Vigitel (BRASIL, 2017), a prevalência do diagnóstico médico prévio de dislipidemia no Brasil foi de 22,6%, sendo maior entre as mulheres (25,9%) do que entre os homens (17,7%). Em ambos os sexos, o diagnóstico da doença se tornou mais prevalente com o avanço da idade e foi maior em indivíduos com até oito anos de estudo (VIGITEL, 2015).

## 3 OBJETIVO

### 3.1. Objetivo geral

Avaliar a associação entre *jet lag* social e marcadores clínicos e bioquímicos de indivíduos com DCNT.

### 3.2. Objetivos específicos

- Determinar a prevalência e o grau de *jet lag* social.
- Determinar, de acordo com o grau de *jet lag* social: o perfil antropométrico, o padrão de sono, os níveis pressóricos e os perfis glicêmico e lipídico.
- Comparar o grau de *jet lag* social, o perfil antropométrico (índice de massa corporal, circunferência da cintura e circunferência do pescoço), o padrão de sono, os níveis pressóricos e os perfis glicêmico e lipídico de acordo com *status* de obesidade.
- Estudar as associações entre *jet lag* social e padrão antropométrico, níveis pressóricos e perfis glicêmico e lipídico.
- Comparar e associar os níveis pressóricos e os perfis glicêmico e lipídico de acordo com o grau de *jet lag* social no intervalo de um ano de acompanhamento.

**4 ARTIGO 1. Social jetlag and metabolic control in non-communicable chronic diseases: a study addressing different obesity statuses.**

Artigo submetido para publicação para o periódico "*Scientific Reports*" (comprovante de submissão: Anexo D).

**Social jetlag and metabolic control in non-communicable chronic diseases: a study addressing different obesity statuses**

Maria Carliana Mota<sup>1</sup>, Catarina Mendes Silva<sup>1</sup>, Laura Cristina Tibiletti Balieiro<sup>1</sup>,  
Walid Makin Fahmy<sup>2</sup>, Cibele Aparecida Crispim<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup> Faculty of Medicine of the Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup> Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, Department of Obstetrics, Uberlândia, Brazil

**\*Corresponding author:** Cibele Aparecida Crispim, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Brazil. Av. Pará, 1720, Bloco 2U, sala 20. Campus Umuarama. Zip code: 38405-320 Uberlândia – Minas Gerais. Phone/fax: (+5534) 3218-2084. E-mail: [cibelecrispim@gmail.com](mailto:cibelecrispim@gmail.com)

## ABSTRACT

Social jetlag – a measure of disruption of the circadian system – has been linked to obesity, but its association with metabolic complications in non-communicable chronic diseases (NCCDs) is unknown in the literature. We examined the associations between social jetlag and obesity status and metabolic parameters among individuals with NCCDs. Patients (n=792) with NCCDs (obesity, systemic arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus or dyslipidaemia) attended clinics of the public health service of the city of Uberlândia, Minas Gerais State, Brazil. They were classified in three obesity statuses: non-obese: BMI<30 kg/m<sup>2</sup>; healthy obese: BMI≥30 kg/m<sup>2</sup> and less than three high-risk biomarkers for metabolic syndrome; and unhealthy obese: BMI≥30 kg/m<sup>2</sup> and with high-risk values on three or more biomarkers for metabolic syndrome. After adjustments for confounding variables, social jetlag was positively associated with fasting glucose levels among all subjects ( $\beta=0.08$ ;  $p=0.03$ ) and unhealthy obese subjects ( $\beta=0.32$ ;  $p<0.001$ ). Patients with social jetlag (>1 h) presented a significant odds ratio (OR) of being overweight [OR=2.0, confidence interval (CI)=1.2–3.6;  $p=0.006$ ] and unhealthy obese (OR=1.8, CI=1.1–2.8;  $p=0.01$ ). These results suggest that social jetlag is associated with a higher risk of overweight and related metabolic complications in individuals with NCCDs.

## INTRODUCTION

The prevalence of obesity has increased rapidly over the past three decades, reaching epidemic levels worldwide.<sup>1,2</sup> It has been well demonstrated that being overweight or obese are considered important risk factors for type 2 diabetes, systemic arterial hypertension (SHA), cardiovascular diseases, certain types of cancers and premature death.<sup>1,3</sup> Interestingly, about one-third of all obese individuals seems to be more resistant to cardiovascular and metabolic consequences related to excess fat.<sup>4</sup> Despite increased adiposity, 'metabolically healthy obese' subjects are characterized by a favourable metabolic profile: high levels of insulin sensitivity or a low prevalence of SHA or favourable lipid and inflammation profiles.<sup>5</sup> In this context, a better understanding of the risk factors that can trigger or protect the comorbidities commonly associated with obesity could be important to avoid the poor prognosis of this disease.<sup>5-7</sup>

Although obesity has traditionally been thought to be caused by changes in diet and decreased levels of physical activity,<sup>8</sup> recent research has suggested that a number of alternative factors may be involved with the obesity genesis, such as circadian misalignment and sleep debt.<sup>9,10</sup> In this sense, social jetlag – which describes the chronic jet lag-like phenomenon occasioned by work or study schedules and reflects a misalignment between an individual's endogenous circadian clock and actual sleep times<sup>11</sup> – seems to be associated with overweight<sup>10</sup> and metabolic parameters<sup>12</sup>. In addition, previous studies have shown that social jetlag is associated with unhealthy behaviours: smoking, mental distress, alcohol use<sup>11,13</sup> and lower level of physical activity.<sup>14</sup> However, most of these studies were conducted in the general population and this understanding in non-communicable chronic disease (NCCD) patients is poorly described in the literature.

Accordingly we hypothesize that social jetlag is negatively associated with excessive weight (overweight/ obesity) and metabolic parameters among individuals with NCCDs and those with social jetlag are at increased risk of overweight or obesity or unhealthy obesity. The objective of this study was to analyse the associations between social jetlag and metabolic parameters among individuals with NCCDs, addressing different obese statuses.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Participants and ethics**

The study was cross-sectional with volunteers who were attending the outpatient clinics of the public health service in the city of Uberlândia, Minas Gerais State, Brazil. Assessments were conducted from September 2015 to July 2016. The public health service offers outpatient health care to patients with chronic diseases, with systematic and periodic monitoring of metabolic parameters and also the provision of medicines to control these diseases. To be eligible to participate in the study, individuals had to have confirmed a pre-diagnosis of at least one of these chronic diseases: obesity, SHA, type 2 diabetes mellitus (TD2) or dyslipidaemia (hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia or reduced HDL-C). Individuals were excluded from the study if they: had time of diagnosis of chronic disease of less than one year (n=2); were younger than 20 years old or over 80 (n=7); were pregnant (n=1); were shift workers (n=2); had diseases or complications such as renal failure (n=1), angina pectoris (n=3), heart disease (8) and a history of heart attack (n=7). During the course of the study eight patients refused to participate.

All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations. This study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia (protocol n. 005464/2015). All volunteers signed a written informed consent form to participate in the study.

### **Socio-demographic and health behaviours**

The volunteers answered a questionnaire that assessed demographic aspects such as age, sex, years of education, marital status, family income and work status. Participants were also asked about health behaviours related to physical activity, alcohol intake, smoking and the use of medicines.

### **Metabolic parameters and blood pressure**

Clinical and biochemical information was collected from the medical records of the volunteer, which included: systolic and diastolic blood pressure levels; lipid profile (low-density lipoprotein (LDL-c), high-density lipoprotein

[HDL-c] and triglycerides); and glucose profile (fasting glucose and glycated haemoglobin). The most recent data taken up to six months prior to the study were collected and considered for the study. The collection, processing and analysis of blood samples for the determination of biochemical markers was performed in a single laboratory agreed to by the public health service and that follows widely established and consolidated standards. The blood pressure measurement was performed by a doctor or nurse, also following all the protocols widely established to determine blood pressure levels.<sup>32</sup>

### **Anthropometric variables**

Weight was measured with a set of scales, to an accuracy of 0.1 kg (Welmy®). Height was measured with a stadiometer fixed to the wall, with an accuracy of 0.1 cm (Welmy®). Body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>) was calculated<sup>33</sup> The waist circumference (WC) was measured in agreement with the standard proposed by WHO,<sup>33</sup> as the minimum girth between the iliac crest and lower costal margin for the normal and overweight BMI and for obese individuals it was measured at umbilical level.<sup>34</sup> WC values  $\geq 102$  cm for men or  $\geq 88$  cm for women were considered elevated.<sup>33</sup> The neck circumference was measured by placing the tape around the neck, horizontally (Plano Frankfurt), with the individual standing erect. A neck circumference  $\geq 39$  cm for men and  $\geq 35$  cm for women were considered high.<sup>35</sup>

### **Obesity status**

The metabolic phenotype in metabolically unhealthy obese subjects is not homogeneous due to the use of discrepant definitions<sup>5-7,36, 37</sup> but in general uses parameters and criteria for the diagnosis of the metabolic syndrome. In this study we used the parameters and cut-off points proposed by Alberti et al.<sup>38</sup> Obesity status has been classified in three levels: non-obese: BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>; healthy obese: BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> and less than three high-risk biomarkers for metabolic syndrome; and unhealthy obese: BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> and high-risk values on three or more biomarkers for metabolic syndrome. The biomarkers used were: 1) high waist circumference ( $\geq 88$  cm for women,  $\geq 102$  cm for men); 2) high blood pressure ( $\geq 130/85$  mm Hg); 3) low HDL-c (<50 mg/dL for women,



<40 mg/dL for men); 4) high fasting glucose ( $\geq 100$  mg/dL); and 5) high triglyceride levels ( $\geq 150$  mg/dL).<sup>38</sup>

### **Sleep pattern, chronotype and social jetlag**

Participants were asked to report their usual bedtimes and waking times on weekdays and weekends. Participants were asked: 'What time do you usually go to sleep on weekdays?'; 'How long (how many minutes as an average) do you stay awake in bed before you fall asleep (after lights off) on weekdays?'; 'What time did you usually wake up on weekdays?'; 'What time do you usually go to sleep at weekends?'; 'How long (how many minutes as an average) do you stay awake in bed before you fall asleep (after lights off) at weekends?'; 'What time do you usually wake up at weekends?' The bedtime on weekdays and at weekends was obtained whereas the time taken to fall asleep. These evaluations were performed by a team trained and experienced in sleep studies.

Sleep duration was computed using the weighted average of self-reported sleep duration, which considers both weekdays and weekends, using the formula:  $[(\text{Reported current weekday sleep duration} \times 5) + (\text{Reported current weekend sleep duration} \times 2)]/7$ .<sup>39</sup>

Chronotype was derived from the time of mid-sleep time on free days at the weekend (MSF), with a further correction for calculated sleep debt (MSFsc) - calculated as the difference between average sleep duration at the weekends and the average sleep in the week.<sup>40</sup> The chronotype was classified in: early types: MSFsc  $\leq 3:59$ ; intermediate types: MSFsc  $>4:00$  and  $<4:59$ ; and late types: MSFsc  $\geq 5:00$ .<sup>10</sup> Social jetlag was calculated based on the absolute difference between mid-sleep time at weekends and on weekdays.<sup>11</sup>

### **Food intake**

Dietary intake was assessed by a single 24-hour food recall (24h-FR) and an analysis of the energy intake and nutrient intake was performed using the Virtual Nutri Plus software®. The volunteers were instructed to provide as much detail as possible on the food and fluids consumed the previous day of interview, including brand names and recipes for home-cooked foods. Portion sizes were estimated using common household measurements such as cups,

glasses, bowls, teaspoons, and tablespoons in addition to individual food items/units. The volunteers discussed their reported food intake with a qualified nutritionist, and the information was amended to include additional explanations and details, thus improving the accuracy of the information obtained. In this study the total intake of energy, carbohydrates and calorie intake after 9 p.m. were used as adjustment variables for the analyses performed.

### **Statistical analysis**

Initially, normality of the data was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. The values are presented as the means and standard deviation, or as median [interquartile range] for non-normally distributed data. To characterize participants according to obesity status, one-way ANOVA and Tukey post hoc analyses were performed for normally distributed variables. When the variables were not normally distributed, Kruskal–Wallis tests were used. Variables with significant values in the Kruskal–Wallis test were tested by Dunn's test with a correction of alpha via Bonferroni's method.

For determination of whether social jetlag was associated with anthropometric and metabolic parameters and blood pressure, linear regression was performed while controlling for confounding factors. Variables that correlated with anthropometric or metabolic parameters or blood pressure in the Pearson or Spearman's correlation ( $r > 0.20$ ) were subjected to stepwise multivariate linear regression. To remove the influence of multicollinearity from the multiple regression model, tolerance and variance-inflation factors (VIFs) were determined and variables with a tolerance  $< 0.1$  or VIF  $> 10.0$  were removed from the model. Univariate and multivariate logistic regression were used to predict the risk of being overweight ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), obese ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) or unhealthy obese among those who had social jetlag ( $> 1 \text{ h}$ ). Results were expressed as the odds with 95% confidence intervals (CI). Variables with p-values  $< 0.20$  entered in multiple regression models 1 and 2. In model 1, all variables were analysed together. In Model 2, a backward stepwise procedure was conducted. All statistical analyses were performed with the SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) and  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant.

## RESULTS

### Participant characteristics

This study included 792 individuals presented in Table 1. Most participants were women (n=581; 73%), married (n=401; 51%) and had less than 12 years of schooling (n=507; 64%). Forty-two per cent of the patients (n=333) were day workers and 32% (n=256) were retired. According to reported health behaviours, 37% (n=294) practised physical activity, 12% (n=96) reported being smokers, and the median consumption of alcoholic beverages per week was 2.0 (0.75–6.0) among those who reported usually consuming some type of alcoholic beverage (28%, n=220; median of servings *per week*=2.0 [0.75–6.0]).

Prevalence of TD2 ( $p<0.001$ ), HAS ( $p=0.02$ ) and dyslipidaemia ( $p<0.006$ ) was higher among the unhealthy obese (Table 1). As expected, body mass index (BMI) averages ( $p<0.001$ ) and prevalence of abdominal obesity ( $p<0.001$ ) and high neck circumference ( $p<0.001$ ) was also higher among the unhealthy obese and obese healthy groups when compared with the non-obese group. Regarding the circadian data, a total of 24% (n=192) had a social jetlag degree higher than 1 h, and 10% (n=77) greater or equal to 2 h (Table 1). No significant difference was found when comparing the circadian variables between the different obesity statuses.

A total of 46.5% (n=369) were classified as non-obese, 32% (n=252) were healthy obese and 21.5% (n=171) were unhealthy obese. No significant difference was found between the socio-demographic variables and those related to health behaviours when comparing the different obesity statuses (Table 1).

**Insert Table 1**

### **Associations between social jetlag and anthropometric, metabolic parameters and blood pressure**

Multiple linear regression analysis associating social jetlag and anthropometric variables, metabolic parameters and blood pressure are shown in Table 2. After adjustments for possible confounding variables, social jetlag was positively associated with fasting glucose levels among all subjects ( $\beta=0.08$ ,  $p=0.03$ ,  $r^2$  adjusted=0.11) and also among unhealthy obese subjects ( $\beta=0.32$ ,  $p<0.001$ ,  $r^2$  adjusted=0.13). After adjustments for confounders, social jetlag was associated with total cholesterol ( $\beta=0.19$ ,  $p=0.04$ ,  $r^2$  adjusted=0.01) and triglycerides levels ( $\beta=0.33$ ,  $p=0.001$ ,  $r^2$  adjusted=0.23) among unhealthy obese subjects.

#### **Insert Table 2**

The results of logistic regression showed that the crude and the adjusted model indicated a higher risk of being overweight ( $BMI \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) for individuals that presented social jetlag ( $>1$  h) [odds ratio (OR)= 2.0, confidence intervals (CI) = 1.2–3.6,  $p=0.006$ ] in comparison with those without social jetlag ( $\leq 1$  h) (Table 3). The adjusted model also showed a risk of being an unhealthy obese (OR=1.8, CI=1.1–2.8,  $p=0.01$ ) for individuals that presented social jetlag ( $>1$  h) in comparison with those without social jetlag ( $\leq 1$  h).

#### **Insert Table 3**

## **DISCUSSION**

This study evaluated the relationship between social jetlag, obesity, metabolic parameters and blood pressure among individuals with non-communicable chronic diseases (NCCDs). A higher odds of being overweight and an unhealthy obese was found in individuals with social jetlag, even after adjustment for factors that may also influence the development of excess weight and its metabolic complications. We also found that social jetlag was positively associated with fasting glucose when all participants were analysed, regardless of the obesity status, as well as when we analysed only unhealthy

obese. Furthermore, we found that social jetlag was associated with total cholesterol and triglyceride levels in unhealthy obese individuals. These data confirm our initial hypothesis – that circadian desynchronization measured by social jetlag is associated with excessive weight and metabolic parameters among individuals with NCCDs. To the best of our knowledge, this is the first study showing that social jetlag is associated with anthropometric and metabolic risk factors in individuals with chronic diseases.

In the present study, we found a positive association between social jetlag and fasting glucose, total cholesterol and triglyceride levels in unhealthy obese individuals. Studies with this approach, but conducted in the general population, have revealed that social jetlag is related to a worse metabolic pattern, such as higher fasting plasma insulin, insulin resistance, higher LDL-c and triglyceride levels ( $p < 0.05$ ).<sup>12,15</sup> This can occur because several physiological processes – such as glucose metabolism, core body temperature and blood pressure – when the intrinsic circadian rhythm is disrupted, can contribute to the risk of cardiovascular disease.<sup>12</sup> The circadian clock is a cell-autonomous molecular mechanism that is organized in a hierarchical structure on the organismal level.<sup>16</sup> Synchronization of the internal time with the external time is necessary for the maintenance of the synchronization of the body with the external time demands.<sup>17</sup> Circadian clocks are synchronized (entrained) by environmental signals (*zeitgebers*), predominantly by sunlight.<sup>18</sup> In fact, social jetlag can lead to a delay in bedtime and this increases night-time light exposure, and this can lead to metabolic damage, such as reduced pancreatic  $\beta$ -cell compensation or reduced insulin sensitivity.<sup>19,20</sup> The findings of the present study confirm that social jetlag is associated with metabolic problems related to obesity in patients with NCCDs. In view of the poor prognoses of these diseases, additional studies should confirm whether social jetlag control could prevent metabolic complications in these patients.

Although the great majority of obese individuals are predisposed to developing the comorbidities usually related to overweight, about 40% of obese subjects do not develop them.<sup>5</sup> The results found in the present study allow us to suppose that social jetlag may play a part in whether an obese person develops a comorbidity or not. This could explain why, interestingly, no associations were found between social jetlag and metabolic parameters in the

non-obese and healthy obese groups (Table 2). Possibly the circadian misalignment of unhealthy obese individuals could improve the sympathetic activation of the hypothalamo–pituitary–adrenal (HPA) axis, increasing levels of catecholamines and cortisol.<sup>21-23</sup> These hormonal changes could promote the development of an impaired glucose tolerance, insulin resistance, pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction<sup>21</sup> and atherogenic lipid profile.<sup>24,25</sup> The findings of the present study show that social jetlag may actually be associated with metabolic problems related to obesity in patients with NCCD's. Given the poor prognosis of these diseases, additional studies should confirm whether social jetlag control could in some way prevent metabolic complications in these patients.

Another important finding of our study was the determination of the increased risk of being overweight and unhealthy obese among those with social jetlag (Table 3). An epidemiological study performed by Roenneberg et al.,<sup>10</sup> also showed that social jetlag was positively associated with weight increase in the overweight group (OR=3.3 [95% CI: 2.5–4.3]). Parsons et al.<sup>15</sup> also identified that individuals with higher social jetlag levels had an increased risk of being in the metabolically unhealthy obese group (OR = 1.8 [95% CI: 1.1–2.8,  $p=0.01$ ]). Because the circadian system organizes whole energy homeostasis, including food intake and caloric expenditure,<sup>26</sup> the disruption of the circadian clocks can lead to inadequate weight gain. Rutters et al.<sup>22</sup> suggest that the HPA axis resulting from social jetlag may predispose to visceral obesity and other chronic diseases. Factors related to food intake – such as changes in meal distribution across the day<sup>27</sup> and/or the type of food consumed<sup>28</sup> – and physical activity pattern<sup>14,22</sup> could also explain weight change due to circadian disturbances.<sup>23</sup>

This study has some limitations. The cross-sectional design precludes causal inferences and warrants future prospective studies to extend the present findings. We also emphasize as a limitation the use of questionnaires which, although validated in other studies, are subjective and dependent on the memory and motivation of the participants. The generalization of data is also relatively limited because we include users of the Brazilian public health service, which comprises approximately 70% of the population. Also, some evidence suggests that fat distribution (more specifically visceral adipose and liver tissue mass) and inflammation play a role in the presence of metabolic and clinical

conditions for metabolic syndrome in obese individuals.<sup>29-31</sup> These factors could not be evaluated in the present study. New studies that include these variables may lead to a better understanding of the influence of circadian misalignment on controlling metabolic parameters in individuals of different obese status.

In conclusion, our findings suggest that social jetlag negatively influences glycaemic and lipid control in patients with NCCDs, predisposing to a higher risk of obesity-related complications. Furthermore, social jetlag (>1 h) is associated with higher odds of being unhealthy obese, confirming that circadian misalignment may favour improper weight gain and metabolic syndrome. These findings highlight the importance of maintaining regular sleeping and waking times, balancing the biological and social demands and preferences of individuals who already have some type of metabolic dysfunction – as did the population of this study. This could avoid more severe metabolic complications in these individuals. Longitudinal studies should be performed to determine the real influence of social jetlag on the genesis of obesity and its complications.

## REFERENCES

1. Lees, T. *et al.* Recent advances in molecular biomarkers for diabetes mellitus: A systematic review. *Biomarkers*. **11**, 1-27 (2017).
2. Bauer, U.E. *et al.* Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet*. **384**, 45-52 (2014).
3. WHO. World Health Organization. Obesity and overweight. In: n°311 Fs, editor. *Fact Sheets: World Health Organization* (2014).
4. Phillips, C.M. *et al.* Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One*. **8**, e76188 (2013).
5. Donini, L.M. *et al.* Disability, physical inactivity, and impaired health-related quality of life are not different in metabolically healthy vs. unhealthy obese subjects. *Nutrients*. **8**, 759-769, 10.3390/nu8120759 (2016).
6. Rotar, O. *et al.* Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. *Eur J Epidemiol.* (2016).
7. Hamer, M., Bell, J.A., Sabia, S., Batty, G.D. & Kivimäki, M. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Endocrinol.* **173**, 703-708 (2015).

8. Hruby, A. *et al.* Determinants and consequences of obesity. *Am J Public Health*. **106**, 1656-62 (2016).
9. Broussard, J.L. & Van Cauter, E. Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. **23**, 353-359 (2016).
10. Roenneberg, T., Allebrandt, K.V., Mellow, M. & Vetter, C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol*. **22**, 939-943 (2012). 11
11. Wittmann, M., Dinich, J., Mellow, M. & Roenneberg, T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. **23**, 497-509 (2006).
12. Wong, P.M., Hasler, B.P., Kamarck, T.W., Muldoon, M.F. & Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. **100**, 4612-4620 (2015).
13. Levandovski, R. *et al.* Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. *Chronobiol Int*. **28**, 771-778 (2011).
14. Alves, M.S. *et al.* Social jetlag among night workers is negatively associated with the frequency of moderate or vigorous physical activity and with energy expenditure related to physical activity. *J Biol Rhythms*. **1**, 48730416682110, (2016).
15. Parsons, M.J. *et al.* Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *Int J Obes (Lond)*. **39**, 842-848 (2015).
16. Reinke, H. & Asher, G. Circadian clock control of liver metabolic functions. *Gastroenterology*. **150**, 574-580 (2016).
17. Remi, J. Humans Entrain to Sunlight - Impact of Social Jet lag on Disease and Implications for Critical Illness. *Curr Pharm Des*. **21**, 3431-3437 (2015).
18. Roenneberg, T., Wirz-Justice, A. & Mellow M. Life between clocks—daily temporal patterns of human chronotypes. *J. Biol. Rhythms* .**18**, 80-90 (2003).
19. Scheer, F.A., Hilton, M.F., Mantzoros, C.S. & Shea, S.A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA*. **106**, 4453-4458 (2009).
20. Qian, J., Block, G.D., Colwell, C.S. & Matveyenko, A.V. Consequences of exposure to light at night on the pancreatic islet circadian clock and function in rats. *Diabetes*. **62**, 3469-3478 (2013).
21. Briancon-Marjollet *et al.*. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr*. **24**, 7-25 (2015).
22. Rutters, F. *et al.* Is social jetlag associated with an adverse endocrine, behavioral, and cardiovascular risk profile? *J Biol Rhythms*. **29**, 377-383 (2014).



23. Depner, C.M., Stothard, E.R. & Wright, K.P. Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep.* **14**, 507 (2014).
24. Chua, E.C., Shui, G., Cazenave-Gassiot, A., Wenk, M.R. & Gooley, J.J. Changes in Plasma Lipids during Exposure to Total Sleep Deprivation. *Sleep.* **38**, 1683-1691 (2015). 12
25. Broussard, J.L. *et al.* Sleep restriction increases free fatty acids in healthy men. *Diabetologia.* **58**,791-798 (2015).
26. Oike, H., Oishi, K. & Kobori, M. Nutrients, clock genes, and chrononutrition. *Curr Nutr Rep.* **27**, 204-212 (2014).
27. Garaulet, M. *et al.* Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond).* **37**, 604-611 (2013).
28. Silva, C.M. *et al.* Chronotype, social jetlag and sleep debt are associated with dietary intake among Brazilian undergraduate students. *Chronobiol Int.* **33**, 740-748 (2016).
29. Badoud, F., Perreault, M., Zulyniak, M.A. & Mutch, D.M. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J.* **29**, 748-58 (2015).
30. Hayes, L. *et al.* Do obese but metabolically normal women differ in intra-abdominal fat and physical activity levels from those with the expected metabolic abnormalities? A cross-sectional study. *BMC Public Health.* **10**, 723 (2010).
31. Stenholm, S. *et al.* Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity: the InCHIANTI study. *Clinical endocrinology.* **73**, 55–65 (2010).
32. SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens.* **13**, 256-312 (2006).
33. WHO. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *Technical report*, **894** (2000).
34. WHO. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: *Report of a WHO expert consultation.* (2008).
35. Laakso, M., Matilainen, V. & Keinänen-Kiukaanniemi, S. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes.* **26**, 873-875, (2002).
36. Ortega, F.B. *et al.* The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: Cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur. Heart J.* **34**, 389–397 (2013).

37. Karelis, A.D. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*. **372**, 1281–1283 (2008).
38. Alberti, K.G., Eckel, R.H. & Grundy, S.M. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation 13 Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. **120**, 1640-1645 (2009).
39. Reutrakul, S. *et al.* Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. **36**, 2523-2529 (2013).
40. Roenneberg, T. *et al.* Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*. **11**, 429–38 (2007).

### **ACKNOWLEDGMENTS**

We would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the doctoral grants to Mota, M.C.

### **DECLARATION OF INTEREST**

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

### **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

M.C.M: researched the data and wrote the manuscript. C.M.S: researched the data and reviewed/edited the manuscript; L.C.T.B.: researched the data and reviewed/edited the manuscript; W.M.F: researched the data and reviewed/edited the manuscript; C.A.C: contributed to the analytical plan, discussion, reviewed and edited the manuscript.

**Table 1. Demographics, work factors, anthropometric, health behaviors, physical activity, sleep, social jetlag and metabolic variables according to obesity status (n=792).**

Variables	All (n=792)	Non-obese (n=369)	Healthy Obese (n=252)	Unhealthy Obese (n=171)	p*
Age (years)	55.9 ± 12.4	55.6 ± 0.6	55.4 ± 0.8	56.4 ± 1.0	0.17
Female (%)	581 (73.0)	269 (73.1)	189 (75.3)	122 (71.3)	0.65
Marital status – Married (%)	401 (51.0)	188 (51.0)	131 (52.0)	82 (48.5)	0.42
Family income – (US\$ 553.0)	504 (63.0)	235 (63.7)	151 (60.0)	118 (69.4)	0.36
Education – ≤12 years	507 (64.0)	231 (62.6)	165 (65.4)	123 (72.0)	0.37
<b>Work factors</b>					
Employment status – Day workers (%)	333 (42.0)	144 (38.7)	96 (40.0)	68 (39.6)	0.88
Retired (%)	256 (32.0)	132 (36.3)	91 (33.6)	57 (33.5)	
Hours per week	40.8 ± 8.9	41.0 ± 0.7	39.4 ± 0.9	42.4 ± 1.1	0.12
Ex-night worker	37 (5.0)	22 (2.8)	7 (4.7)	8 (6.0)	0.17
<b>Health behaviours</b>					
Smoking status – Yes (%)	96 (12.0)	55 (15.0)	27 (10.7)	14 (8.1)	0.05
Alcohol intake – Yes (%)	220 (28.0)	103 (28.0)	75 (29.7)	41 (24.0)	0.26
Alcohol – Servings/week	2.0 [0.75 – 6.0]	2.0 [0.5 – 7.0]	2.0 [1.0 – 5.2]	2.3 [0.5 – 5.0]	0.86
Physical activity (PA) – Yes (%)	294 (37.0)	134 (36.4)	93 (37.0)	67 (39.1)	0.82
Minutes of PA/week	180 [120 - 300]	190 [120 - 300]	170 [120 - 300]	180 [120 - 290]	0.31
<b>Chronic diseases</b>					
Type 2 diabetes mellitus (TD2) (%)	257 (33.0)	111 (30.0)	57 (22.6)	89 (52.3)	<0.001
Arterial hypertension (SAH) (%)	526 (66.4)	223 (63.1)	174 (69.0)	129 (75.4)	0.02
Dyslipidemia (%) <sup>○</sup>	324 (41.0)	148 (40.0)	89 (35.4)	87 (50.8)	<0.006
Time of diagnosis of TD2 <sup>△</sup>	5.0 [3.0 - 10.0]	6.0 [3.0 – 10.0]	9.5 [4.0 – 16.0]	6.0 [3.0 - 10.0]	0.63
Time of diagnosis of SAH <sup>△</sup>	10 [5.0 – 15.0]	10.0 [5.0 – 15.0]	8.0 [2.0 – 15.0]	10.0 [5.0 - 18.0]	0.15
Time of diagnosis of dyslipidaemia <sup>△</sup>	5.0 [2.0 - 10.0]	4.0 [2.0 – 8.0]	4.0 [2.0 – 10.0]	5.0 [3.0 - 10.0]	0.13
<b>Anthropometric</b>					
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.0 ± 6.3	25.1 ± 0.2 <sup>a</sup>	33.4 ± 0.2 <sup>b</sup>	33.6 ± 0.3 <sup>b</sup>	<0.001
Abdominal obesity (%) <sup>○</sup>	564 (71.0)	173 (47.0)	224 (89.0)	167 (98.0)	<0.001
High neck circumference (%) <sup>○</sup>	518 (65.0)	155 (42.2)	209 (83.2)	154 (90.0)	<0.001
<b>Circadian</b>					
Chronotype – MSFsc (h) <sup>ψ</sup>	02:54 [02:06 – 03:48]	02:48 [02:00 – 02:42]	02:59 [2:07 – 03:49]	02:55 [02:12 – 03:54]	0.72
Morning (%)	633 (79.0)	296 (80.2)	197 (78.1)	139 (81.2)	0.83
Intermediate (%)	77 (9.7)	33 (9.0)	29 (11.5)	15 (8.8)	
Late (%)	83 (10.4)	40 (10.8)	26 (10.3)	17 (10.0)	
Bedtime weekday (h) <sup>δ</sup>	22:20 [21:20 – 23:20]	22:20 [21:49 – 23:00]	22:22 [21:20 – 23:30]	22:24 [21:13 – 23:25]	0.93
Bedtime weekend (h) <sup>δ</sup>	22:50 [21:50 – 24:00]	22:48 [21:37 – 23:00]	22:55 [21:52 – 23:55]	22:49 [21:50 – 23:51]	0.35
Waketime weekday (h) <sup>δ</sup>	06:00 [05:30 – 07:00]	06:00 [05:30 – 07:00]	06:22 [06:00 – 07:00]	06:00 [05:30 – 07:30]	0.43

Waketime weekend (h) <sup>δ</sup>	07:00 [06:00 – 08:30]	07:00 [06:00 – 08:30]	07:00 [06:00 – 08:30]	07:00 [06:00 – 08:00]	0.48
Sleep duration weekday (h)	07:30 [06:30 – 09:00]	07:30 [07:00 – 09:00]	07:30 [06:30 – 09:00]	08:00 [06:30 – 09:00]	0.32
Sleep duration weekend (h)	08:00 [07:00 – 09:00]	08:00 [07:00 – 09:00]	08:00 [07:00 – 09:00]	08:30 [07:30 – 09:00]	0.36
Mean sleeping duration (h)	07:29 ± 01:50	07:36 ± 01:47	07:25 ± 02:05	07:23 ± 01:50	0.65
Social jetlag (h)	00:30 [00:00 – 01:00]	00:30 [00:00 – 01:00]	0:30 [0:00 -01:00]	0:25 [0:00 -01:15]	0.97
Social jetlag ≤1 h (%)	524 (66.0)	279 (75.6)	193 (76.6)	126 (73.6)	0.42
Social jetlag >1 h and <2 h (%)	117 (14.0)	48 (13.0)	39 (15.4)	30 (17.4)	
Social jetlag ≥2 h (%)	77 (10.0)	42 (11.3)	20 (8.0)	15 (9.0)	

Note: \*One-way ANOVA and Tukey post hoc analyses were performed for normally distributed variables. When the variables were not normally distributed, Kruskal–Wallis tests were used. Variables with significant values in the Kruskal–Wallis test were tested by Dunn’s test with a correction of alpha via Bonferroni’s method. Values are presented as mean and SD for normally distributed data or as median (interquartile range) for non-normally distributed data. BMI: Body mass index. <sup>ψ</sup>Chronotype (MSF) was derived from time of mid-sleep on free days (weekend), with further correction for calculated sleep debt – the difference between average sleep duration at weekends and on weekdays. <sup>δ</sup>Time is presented in 24-h clock time. <sup>ο</sup>Diagnosis of hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia or reduced HDL-C. <sup>α</sup>Waist circumference ≥ 102 cm for men and ≥ 88 cm for women were considered abdominal obesity. <sup>φ</sup>Neck circumference ≥ 39 cm for men and ≥35 cm for women were considered high. <sup>λ</sup>Only those reported to have type 2 diabetes mellitus, systemic arterial hypertension or dyslipidaemia were included.

**Table 2. Associations between social jetlag and anthropometric, metabolic parameters and blood pressure according to obesity status (n=792).**

	All (n=792)		Non-obese (n=369)		Healthy obese (n=252)		Unhealthy obese (n=171)	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	0.03	0.38	0.02	0.65	-0.06	0.38	-0.03	0.53
Waist circumference, cm	0.01	0.84	0.02	0.69	0.01	0.98	0.08	0.21
Neck circumference, cm	-0.01	0.88	-0.01	0.76	-0.03	0.68	0.03	0.62
Fasting glucose, mg/dL	0.08	<b>0.03<sup>Φx</sup></b>	0.08	0.14	-0.05	0.63	0.32	<b>&lt;0.001<sup>ΦΩ</sup></b>
Glycated haemoglobin, %	0.01	0.82	-0.02	0.68	0.10	0.53	0.01	0.82
Total cholesterol, mg/dL	0.02	0.59	0.02	0.72	0.01	0.89	0.19	<b>0.04<sup>δψ</sup></b>
HDL-c, mg/dL	0.05	0.15	0.09	0.12	0.05	0.60	0.13	0.16
LDL-c, mg/dL	-0.01	0.80	-0.04	0.48	0.01	0.87	0.08	0.39
Triglycerides, mg/dL	0.04	0.26	0.07	0.27	-0.08	0.30	0.33	<b>0.001<sup>Υx</sup></b>
Systolic BP, mm Hg	0.01	0.65	-0.04	0.49	0.13	0.23	0.03	0.72
Diastolic BP, mm Hg	0.01	0.91	0.01	0.81	-0.08	0.44	0.07	0.42

Note: <sup>Φ</sup>Multivariate linear regressions analysis adjusted for age, sex, family income, time of diagnosis of TD2, insulin use, minutes of physical activity per week, mean of sleep time. <sup>δ</sup>Multivariate linear regressions analysis adjusted for age, sex, family income, time of diagnosis of TD2, time of diagnosis of dyslipidaemia, insulin use, use of antidepressants and mean of sleep time. <sup>Υ</sup>Multivariate linear regressions analysis adjusted for age, sex, family income, employment status, time of diagnosis of dyslipidaemia and use of sleeping pills. <sup>x</sup>r<sup>2</sup> adjusted=0.11; <sup>Ω</sup>r<sup>2</sup> adjusted=0.13; <sup>ψ</sup>r<sup>2</sup> adjusted=0.01; <sup>Υ</sup>r<sup>2</sup> adjusted=0.23.

**Table 3. Odds ratio (OR) for comparison of effects of social jetlag (> 1h) versus no social jetlag (≤ 1h) on overweight, obese or unhealthy obesity (n=792).**

	Overweight <sup>Q</sup>		Obese <sup>X</sup>		Unhealthy obese <sup>δ</sup>	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Crude	1.8 (1.2–2.7)	<b>0.005</b>	1.0 (0.8–1.5)	0.60	1.2 (0.8–1.7)	0.30
Adjusted model	2.0 (1.2–3.6) <sup>ψ</sup>	<b>0.006</b>	1.1 (0.7–1.6)	0.53	1.8 (1.1–2.8) <sup>φ</sup>	<b>0.01</b>

Note: <sup>ψ</sup>Multivariate logistic regressions analysis adjusted model for age, sex, employment status, insulin use, use of sleeping pills, use of antidepressants and time of diagnosis of TD2, SHA or dyslipidaemia. <sup>φ</sup>Multivariate logistic regressions analysis adjusted model for age, sex, insulin use, use of sleeping pills, minutes of physical activity per week, and time of diagnosis of TD2, SHA or dyslipidaemia. <sup>Q</sup>Overweight (BMI<sub>≥</sub>25 kg/m<sup>2</sup>). <sup>X</sup>Obese (BMI<sub>≥</sub>30 kg/m<sup>2</sup>). <sup>δ</sup>Unhealthy obese (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> and high-risk values on three or more biomarkers for metabolic syndrome). CI: confidence intervals. OR: odds ratio.

**5 ARTIGO 2. Social jetlag is negatively associated with metabolic control in patients with non-communicable chronic diseases during one-year follow-up**

Artigo submetido para publicação para o periódico "*Diabetes Care*" (comprovante de submissão: Anexo E).

**Title : Social jetlag is negatively associated with metabolic control in patients with non-communicable chronic diseases during one-year follow-up**

**Short running title : Social jetlag and metabolic control**

Maria Carliana Mota<sup>1</sup>, Catarina Mendes Silva<sup>1</sup>, Laura Cristina Tibiletti Balieiro<sup>1</sup>, Walid Makin Fahmy<sup>2</sup>, Cibele Aparecida Crispim<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine of the Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup> Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, Department of Obstetrics, Uberlândia, Brazil

**\*Corresponding author:** Cibele Aparecida Crispim, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlandia, Brazil. Av. Pará, 1720, Bloco 2U, sala 20. Campus Umuarama. Zip code: 38405-320 Uberlândia - MG. Phone/fax: (+5534) 3218-2084. E-mail: [cibelecrispim@gmail.com](mailto:cibelecrispim@gmail.com)



## ABSTRACT

**OBJECTIVE** - To investigate the influence of social jetlag (SJL) on metabolic parameters and blood pressure (BP) in patients with non-communicable chronic diseases (NCCDs) over a year of follow-up

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** - This study included 654 individuals with NCCDs (type 2 diabetes mellitus [TD2], systemic arterial hypertension [SHA], obesity, or dyslipidemia) who attended outpatient clinics of the public health service of Uberlândia city, Minas Gerais State, Brazil (age:  $56.0 \pm 12.0$ ; 74% female). SJL was calculated based on the absolute difference between mid-sleep time on weekends and weekdays. The current metabolic parameters and BP of the patients were compared with data from a year prior. Generalized estimating equations (GEE) and multiple linear regression analyses were used to examine the association among SJL, metabolic parameters, and BP.

**RESULTS** - Multiple linear regression analyses adjusted for confounders showed that SJL was positively associated with the delta difference of fasting glucose ( $\beta=0.09$ ,  $p=0.04$ ) and triglyceride levels ( $\beta=0.09$ ,  $p=0.03$ ) among all subjects with NCCDs, and with fasting glucose ( $\beta=0.20$ ,  $p=0.01$ ) and triglyceride levels ( $\beta=0.19$ ,  $p=0.01$ ) in the TD2 group. SJL was negatively associated with the delta difference of the HDL-c level among all individuals ( $\beta=-0.09$ ,  $p=0.04$ ) and individuals with SHA and/or obesity and/or dyslipidemia ( $\beta=-0.10$ ,  $p=0.04$ ). GEE analyses showed that TD2 individuals with SJL seem to have a worse fasting glucose profile over a year when compared with individuals without SJL.

**CONCLUSION** - SJL may be clinically significant in the metabolic control in individuals with NCCDs.

## INTRODUCTION

In the third millennium, non-communicable chronic diseases (NCCDs) are sweeping the globe (1,2). Their burden affects countries worldwide, but with a growing trend in developing countries (2). In Brazil, NCCDs have become a major health priority, and 72% of all deaths in the country are attributable to these diseases, particularly cardiovascular disease and type 2 diabetes (TD2) (3).

Behaviors like smoking, alcohol intake, sedentary lifestyle, and unhealthy diet are traditionally considered the main risk factors for NCCD's (1,3). However, recent studies have identified disturbance of the circadian rhythm as a risk factor for obesity (4,5), diabetes, atherosclerotic cardiovascular disease (6), and metabolic syndrome (4). In fact, the circadian clock is a biological system that allows organisms to adapt to temporal constraints of the environment. It governs all body functions, physiological processes such as glucose metabolism, core body temperature, and blood pressure (BP) (6). Thus, it is documented that circadian desynchrony may be a factor in many diseases (7).

People today experience a form of mild circadian misalignment, especially during the week as they follow social rhythms imposed by work and school schedules (8). Regular work or school schedules typically start early in the day, and this combined with later sleep onset (whether controlled by the endogenous clock or by voluntary sleep behavior) causes the accumulation of sleep debt, for which individuals have to compensate for by extending the sleep duration on weekends (9). The discrepancy between circadian and social clocks is known as social jetlag (SJL), a measure of the difference between sleep times on work days and days off (10). This term is used to draw attention to its similarity to jetlag, induced by trans-meridian travel, which causes circadian desynchronization in an individual (5). However, unlike jetlag, SJL may occur chronically during an individual's time spent at work or school (10).

Despite the indications of the influence of SJL in the development of excess weight (4,5) and association with metabolic parameters (6), the relationship between SJL and metabolic control in patients with NCCDs is poorly described in the literature. Thus, this study investigated the influence of SJL on metabolic parameters and BP in patients with NCCDs who had regular clinical follow-up over a year. We

hypothesize that SJL is negatively associated with metabolic control and BP among individuals with NCCDs.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Subjects and ethics**

This is retrospective and longitudinal study conducted from September 2015 to July 2016 involving volunteers with NCCDs attended at outpatient clinics of the public health service of Uberlândia city, Minas Gerais State, Brazil. It was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia (protocol no. 005464/2015). All volunteers provided a written informed consent form to participate in the study.

The public health service offers outpatient health care to patients with NCCDs, periodic monitoring of metabolic parameters, and the provision of medicines to control these diseases. To be eligible to participate in the study, individuals had to have a confirmed pre-diagnosis of at least one of the following chronic diseases: obesity, systemic arterial hypertension (SHA), TD2, or dyslipidemia (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, or reduced HDL-C). Individuals were excluded from the study if they had a time of diagnosis of chronic disease of less than one year (n=2), were less than 20 years of age or more than 80 years of age (n=7), were pregnant (n=1), were shift workers (n=2), and had diseases or complications such as renal failure (n=1), angina pectoris (n=3), heart disease (8), a history of heart attack (n=7), or fasting glucose greater than 300 mg/dL (n=10).

A total of 654 volunteers answered a questionnaire that assessed demographic aspects such as age, sex, years of education, marital status, family income, and work status. Participants were also asked about health behaviors related to physical activity, alcohol intake, smoking, and the use of medicines.

### **Sleep duration, chronotype, and social jetlag**

Participants were asked to report their usual bedtimes and waking times on weekdays and weekends. They were asked the following questions: "What time do you usually go to sleep on weekdays?"; "How long (how many minutes on average) do you stay awake in bed before you fall asleep (after lights off) on weekdays?"; "What time did you usually wake up on weekdays?"; "What time do you usually go to

sleep on weekends?"; "How long (how many minutes on average) do you stay awake in bed before you fall asleep (after lights off) on weekends?"; "What time do you usually wake up on weekends?". At the time of the interview, the participants were informed that they must distinguish between total time in bed and the time taken to fall asleep. From this information, sleep duration was calculated by the team. The volunteer was also asked about maintaining this sleep routine over the past year. These evaluations were performed by a team trained and experienced in sleep studies.

Sleep duration was computed using the weighted average of self-reported sleep duration, which considers both weekdays and weekends, using the following formula:  $[(\text{Reported current weekday sleep duration} \times 5) + (\text{Reported current weekend sleep duration} \times 2)]/7$  (8). Chronotype was derived from the time of mid-sleep time on free days on the weekend (MSF), with a further correction for calculated sleep debt (MSFsc) that was calculated as the difference between average sleep duration on the weekend and the average sleep during the week (5). SJL was calculated based on the absolute difference between mid-sleep time on weekends and weekdays and was categorized dichotomously as the presence of  $\text{SJL} > 1\text{h}$  or  $\leq 1\text{h}$  absence of SJL (10).

### **Anthropometric variables**

Weight was measured with a set of scales to an accuracy of 0.1 kg (Welmy®). Height was measured with a stadiometer fixed to the wall, with an accuracy of 0.1 cm (Welmy®). Body mass index (BMI,  $\text{kg/m}^2$ ) was calculated (11). The waist circumference (WC) was measured in agreement with the standard proposed by the WHO (11) as the minimum girth between the iliac crest and lower costal margin for normal and overweight individuals; for obese individuals, WC was measured at the umbilical level (12). WC values  $\geq 102$  cm for men or  $\geq 88$  cm for women were considered elevated (12). All the anthropometric measures were obtained by an expert team.

### **Metabolic parameters and blood pressure**

Current clinical data on metabolic parameters and BP (baseline) were compared to data from a year ago (one-year follow-up); both were extracted from the electronic medical record of the volunteer. Clinical and biochemical information collected included systolic and diastolic BP levels, lipid profile (LDL-c; HDL-c and triglycerides), and glucose profile (fasting glucose and glycated hemoglobin [HbA1c]). The electronic medical system provides detailed data regarding the monitoring of the metabolic parameters and also the clinical characteristics of the patients attended by the public health system.

### **Food intake**

Dietary intake was assessed by a single 24-hour food recall (24h-FR), and an analysis of the energy and nutrient intake was performed using the Virtual Nutri Plus software®. The volunteers discussed their reported food intake with a qualified nutritionist, and the information was amended to include additional explanations and details, thus improving the accuracy of the information obtained. The volunteers were instructed to provide as much detail as possible of the meal times and the food and fluids consumed the day before the interview, including brand names and recipes for home-cooked foods. Portion sizes were estimated using common household measurements such as cups, glasses, bowls, teaspoons, and tablespoons, in addition to individual food items/units. In this study, the total intakes of energy, carbohydrates, and calories after 9:00 p.m. were used as adjustment variables for the analyses performed.

### **Statistical analysis**

All statistical analyses were performed with the SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and  $p < 0.05$  was considered to be statistically significant. Initially, normality of the data was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. Categorical variables were summarized using frequencies and percentages, and continuous variables were summarized using means and standard deviations or median and interquartile intervals. To characterize participants according to the prevalence of NCCDs, one-way ANOVA and Tukey post-hoc analyses were performed for normally distributed variables. When the variables were not normally distributed, Kruskal–

Wallis tests were used. Variables with significant values in the Kruskal–Wallis test were tested by Dunn's test with a correction of alpha via Bonferroni's method. Pearson's chi-square test was used to compare proportion variables.

Generalized estimating equations (GEE) were used to examine the association between SJL and metabolic parameters and BP adjustment for confounders. The GEE logistic regression model accounts for correlations among the within-subject outcome variables of metabolic parameters and BP across time and provides consistent estimates of the parameters and of the standard errors using robust estimators. The Sequential Sidak adjustment method was used for multiple comparisons.

For determination of whether SJL was associated with changes in metabolic parameters and BP, linear regression was performed while controlling for confounding factors. The difference between the two measures (current measure minus measure from the last year) of each investigated parameter was considered as a dependent variable in the respective linear regression models. Variables that correlated with these differences with a Pearson correlation or Spearman correlation ( $r > 0.20$ ) were subjected to stepwise multivariate linear regression. SJL was treated as a continuous variable in all linear regression analyses. To remove the influence of multicollinearity from the multiple regression model, tolerance and variance-inflation factors (VIFs) were determined, and variables with a tolerance  $< 0.1$  or VIF  $> 10.0$  were removed from the model.

The volunteers were divided into two groups: patients with TD2 (TD2 group) and patients without TD2 (SHA and/or obesity and/or dyslipidemia [SOD group]). Thus, both groups could present one or more NCCDs involved in this study. This division was used for GEE and linear regressions analyses.

## RESULTS

### Participant characteristics according to the presence or absence of SJL

The demographics, work factors, health behaviors, chronic diseases, and anthropometric and circadian variables according to the presence or absence of SJL are shown in Table 1. This study included 654 individuals. Most participants were female (n=525; 74%), married (n=329; 50%), and had less than 12 years of schooling (n=458; 70%).

A total of 164 (25%) individuals experienced >1h of SJL, and this group presented a lower mean age ( $p<0.001$ ), higher frequency of day workers ( $p<0.001$ ), higher mean of BMI ( $p=0.01$ ), and higher prevalence of overweight ( $p=0.01$ ) when compared with individuals without SJL ( $\leq 1h$ ) (Table 1). Regarding the circadian data, individuals with SJL (>1h) presented higher MSFsc ( $p<0.001$ ), greater frequency of late individuals ( $p<0.001$ ), later sleeping times during the week ( $p=0.01$ ) and weekends ( $p<0.001$ ), and later waking times on weekends ( $p<0.001$ ) when compared to those without SJL ( $\leq 1h$ ). Sleep duration on weekends ( $p<0.001$ ) and the mean sleeping duration ( $p=0.03$ ) were also higher among those with SJL (>1h) when compared to those without SJL ( $\leq 1h$ ) (Table 1).

#### Insert Table 1

### Associations between SJL and anthropometric and metabolic parameters and blood pressure

Table 2 shows the estimated averages for metabolic parameters and BP according to the absence ( $\leq 1h$ ) or presence (>1h) of SJL. No effect of time, SJL, or interaction of time and SJL was observed on fasting glucose, HbA1c, total cholesterol, HDL-c, LDL-c, triglyceride, and BP levels.

#### Insert Table 2

In the TD2 group, the most prevalent combinations of NCCDs were 34% of 'TD2 and SHA and dyslipidemia and obesity' (n=64); 22% of 'TD2 and SHA and dyslipidemia' (n=41), and 17% of 'TD2 and SHA and obesity' (n=33). In the SOD group, the most prevalent combinations of NCCDs were 30% of 'HAS and dyslipidemia and obesity' (n=146), 29% of 'HAS and obesity' (n=136), and 12% of 'HAS and dyslipidemia' (n=63; data not shown in table).

Figure 1 shows the follow-up over a year for the estimated averages for fasting glucose according to the presence or absence of SJL in the TD2 group and the SOD group. In the TD2 group, an effect of interaction between time and SJL was observed on the fasting glucose (estimated averages with SJL group [ $>1h$ ]: baseline =  $142.2 \pm 10.6$  mg/dL; one-year follow-up =  $157.4 \pm 12.8$  mg/dL; estimated averages without SJL [ $\leq 1h$ ] group: baseline =  $132.0 \pm 5.5$ , one-year follow-up =  $127.4 \pm 4.9$ ; [Df=1, p=0.03]).

### **Insert Figure 1**

Multiple linear regression analysis with SJL and the delta difference changes in metabolic parameters and BP are shown in Table 2. After adjustments for possible confounding variables, SJL was positively associated with the delta difference of fasting glucose levels among all subjects ( $\beta=0.09$ , p=0.04,  $r^2$  adjusted=0.02) and in the TD2 group ( $\beta=0.20$ , p=0.01,  $r^2$  adjusted=0.06). A positive association was found between SJL and the delta difference triglyceride levels (after adjustments for confounders) among all subjects ( $\beta=0.09$ , p=0.03,  $r^2$  adjusted=0.03) and in the TD2 group ( $\beta=0.19$ , p=0.01,  $r^2$  adjusted=0.06). A negative association was found between SJL and the delta difference of levels of HDL-c among all individuals ( $\beta=-0.09$ , p=0.04,  $r^2$  adjusted=0.02) and in the SDO group ( $\beta=-0.10$ , p=0.04,  $r^2$  adjusted=0.02) after adjustments for confounding factors.

### **Insert Table 3**



## CONCLUSION

This study evaluated the influence of SJL on metabolic parameters and BP among individuals with NCCDs. We found that SJL was positively associated with the delta difference of fasting glucose and triglyceride levels when all participants were analyzed, as well as among TD2 individuals. Furthermore, we found that SJL was negatively associated with HDL-c levels in the SOD group and among all participants. These associations persisted after adjustment for traditional factors involved in metabolic control, such as socio-demographic characteristics and health behaviors. Taken together, these results suggest a deleterious effect of circadian misalignment on fasting metabolic parameter levels in patients with NCCDs, especially TD2 individuals. These data confirm our initial hypothesis that circadian desynchronization measured by SJL is negatively associated with the control of metabolic parameters among individuals with NCCDs.

In healthy individuals, clinical studies have showed that circadian misalignment resulted in systematic increases in postprandial glucose and insulin levels (13,14) and a decrease in insulin sensitivity (13,15). In this sense, Wong et al. (6) showed in a sample of middle-aged individuals ( $n=490$ ;  $\text{age}=42.7 \pm 7.4$ ) that SJL was associated positively with fasting insulin ( $\beta=0.11$ ,  $p<0.05$ ) and insulin resistance ( $\beta=0.11$ ,  $p<0.05$ ), but not with fasting glucose. In the present study, we did not evaluate postprandial glucose and insulin levels, but, contrary to Wong et al. (6), we found a positive association between SJL and the delta difference of baseline and one-year follow-up fasting glucose data (Table 3). In addition, the mean fasting glucose levels of TD2 patients with SJL ( $>1\text{h}$ ) showed an increase over the period of one year — the inverse pattern of individuals without SJL ( $<1\text{h}$ ). Take together, this evidence shows that SJL can elevate the fasting glucose and hinder glycemic control, but additional studies must confirm our results.

In our study, SJL was not related to HbA1c levels (Tables 2 and 3), which also occurred in other studies (8,16). According to Anothaisintawee et al. (16), low prevalence of SJL, as occurred in the present study ( $n = 164$ ; 25%), may influence the association of this parameter with conditions of circadian misalignment. In fact, associations between HbA1c levels and SJL were found in studies whose prevalence of SJL

was higher: 82% (n = 548/667) (4) and 49% (39/80) (9). These factors underscore the need for further studies with different populations and periods investigating all of these parameters.

The effects of the interaction of time and SJL on increasing glycemic levels over a year (Figure 1 and Table 3) may be explained by some mechanisms. One of them is related to the influence of melatonin secretion and sympathetic overactivity on glucose metabolism. Sleep mid-points (used for establishment of SJL degree) have been shown to present significant correlations with dim light melatonin onset (17,18). Melatonin secretion at night might have been disrupted by short sleep duration, light exposure, and/or circadian misalignment (19). In animals, reduced melatonin levels are associated with an increased risk of developing TD2 (20). In humans, lower melatonin secretion had a significantly higher incidence of TD2, even when adjusted for confounding factors (21). In this sense, studies have proposed that pancreatic receptors of  $\beta$ -cells for melatonin are coupled to three parallel signaling pathways with different influences on insulin secretion (22). On the other hand, sympathetic overactivity and unfavorable changes of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis increasing levels of catecholamines, cortisol, and appetite-satiety hormones (19,23-25). These hormonal changes can promote the development of impaired glucose tolerance, insulin resistance, pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction (23), and an atherogenic lipid profile (26,27).

The negative influence of SJL with glycemic and lipid parameters showed in the present study (Figure 1 and Table 3) may also be explained by the circadian disruption between internal clocks and external schedules, possibly by affecting gene expression (28). In animals, brain and muscle ARNT-like protein 1 (BMAL1) and circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK), genes that function in the core molecular clock, contribute to the regulation of recovery from the hypoglycemic response to insulin (29). Additionally, adipose triacylglycerol lipase and hormone-sensitive lipase genes are activated directly by the BMAL1:CLOCK transcriptional complex, hence allowing the core molecular clock to modulate the rate of hydrolysis across the circadian cycle (30). It is also important to consider that SJL can impair lifestyle habits, such as physical activity practice (31) and dietary pattern (32), but in

the present study the association between SJL and metabolic parameters remained significant even after adjustment for such variables.

In the present study, the individuals with SJL (>1h) presented a higher mean BMI and greater prevalence of overweight (Table 1). These results were also found in other studies with the same theme in relation to SJL (5,6). Roenneberg et al. (5) conducted an epidemiological study and showed that SJL was positively associated with weight increase in the overweight group (OR=3.3 [95% CI: 2.5–4.3]). Wong et al. (6) found positive associations between SJL and BMI ( $\beta=0.16$ ,  $p=0.001$ ) and WC ( $\beta=0.18$ ,  $p<0.001$ ) in a population of healthy middle-aged adults (age  $42.7 \pm 7.4$ ). The circadian system organizes whole energy homeostasis, and disruption of the circadian clocks can lead to inadequate weight gain (5,33). Factors related to food intake — such as changes in meal distribution across the day (34) and/or the type of food consumed (32) — and physical activity pattern (24,31) could also explain weight change due to circadian disturbances. However, other studies did not find associations between SJL and anthropometric parameters (24,31), which indicates the need for new studies investigating the effects of circadian misalignment on overweight.

In relation to pressure levels, previous studies have found no associations between SJL and systemic BP values (6, 24), as in the present study (Tables 2 and 3). These results can be explained by the periodic monitoring of BP and the use of hypotensive drugs, as with the population of this study. These factors may favor the control of BP (35). There is some evidence that circadian misalignment may lead to an increase of BP, such as a 3% increase in mean arterial pressure during short-term circadian misalignment ( $p=0.001$ ) found in a study of laboratory-controlled conditions (14). Future studies with different population profiles and protocols are required to investigate whether circadian misalignment leads to increased BP.

This study has some limitations. We used questionnaires that, although validated in other studies, are subjective and dependent on the memory and motivation of the participants. The generalization of data is also relatively limited because we included users of the Brazilian public health service, which comprises approximately 70% of the population. In addition, although volunteers reported maintaining their sleep habits, the current values of SJL may have eventually

changed over the period covered in this study. New studies that include all these variables and with alternative models such as the longitudinal prospective may lead to a better understanding of the influence of circadian misalignment on controlling metabolic parameters in individuals with different NCCDs.

This study presents the first evidence that SJL may adversely influence the control of metabolic markers related to NCCDs, especially the levels of fasting glucose, triglycerides, and HDL-c. Our study with patients with NCCDs contributes to the emerging body of evidence supporting a link between circadian alignment and metabolic parameters, and it suggests that the adverse impact of SJL may be clinically significant for those with disorders in the glycemic and lipid profile. Interventional studies are needed to address the effectiveness of lifestyle modifications, such as correcting circadian misalignment.

#### **ACKNOWLEDGMENT**

We would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the doctoral grants to M.C. Mota.

#### **DECLARATION OF INTEREST**

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

#### **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

M.C. Mota participated in the design, collection and analysis of data, and preparation and writing of the text; C.M. Silva participated in the collection of data and the revision and approval of the manuscript; L.C.T. Balieiro participated in the collection of data and the final approval of the manuscript; W.M. Fahmy participated in the collection of data and the final approval of the manuscript; and C.A. Crispim participated in the design, writing, revision, and final approval of the manuscript.

## REFERENCES

1. Boutayeb A, Boutayeb S. The burden of non communicable diseases in developing countries. *Int J Equity Health* 2005;4:2
2. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011;377:1949-1961
3. Low WY, Lee YK, Samy AL. Non-communicable diseases in the Asia-Pacific region: Prevalence, risk factors and community-based prevention. *Int J Occup Med Environ Health* 2015;28:20-26
4. Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, Caspi A. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:842-848
5. Roenneberg T, Allebrandt KV, Meroow M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol* 2012;22:939-943
6. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4612-4620
7. Remi J. Humans Entrain to Sunlight - Impact of Social Jet Lag on Disease and Implications for Critical Illness. *Curr Pharm Des* 2015;21:3431-3437
8. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL, Van Cauter E. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2523-2529

9. Larcher S, Gauchez AS, Lablanche S, Pépin JL, Benhamou PY, Borel AL. Impact of sleep behavior on glycemic control in type 1 diabetes: the role of social jetlag. *Eur J Endocrinol* 2016;175:411-419
10. Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 2006;23:497-509
11. WHO. World Health Organization. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Geneva, Switzerland, WHO Technical report series 894, 1999
12. WHO. World Health Organization. *Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation*. Geneva, Switzerland, 2008
13. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, Czeisler CA, Shea SA. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med* 2012;4:129ra43
14. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4453-4458
15. Leproult R, Holmback U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes* 2014;63:1860-1869
16. Anothaisintawee T, Lertrattananon D, Thamakaison S, Knutson KL, Thakkinstian A, Reutrakul S. Later chronotype is associated with higher hemoglobin A1c in prediabetes patients. *Chronobiol Int* 2017;34:393-402
17. Kantermann T, Sung H, Burgess HJ. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the Dim Light Melatonin Onset. *J Biol Rhythms* 2015;30:449-453

18. Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:69-75
19. Larcher S, Benhamou PY, Pépin JL, Borel AL. Sleep habits and diabetes. *Diabetes Metab* 2015;41:263-271
20. Forrestel AC, Miedlich SU, Yurcheshen M, Wittlin SD, Sellix MT. Chronomedicine and type 2 diabetes: shining some light on melatonin. *Diabetologia* 2017;60:808-822
21. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013;309:1388-1396.
22. Sharma S, Singh H, Ahmad N, Mishra P, Tiwari A. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59:391-399
23. Briancon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr* 2015;24:7:25
24. Rutters F, Lemmens SG, Adam TC, Bremmer MA, Elders PJ, Nijpels G, Dekker JM. Is Social jetlag associated with an adverse endocrine, behavioral, and cardiovascular risk profile? *J Biol Rhythms* 2014;29:377-383
25. Depner CM, Stothard ER, Wright KP Jr. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep* 2014;14:507
26. Chua EC, Shui G, Cazenave-Gassiot A, Wenk MR, Gooley JJ. Changes in Plasma Lipids during Exposure to Total Sleep Deprivation. *Sleep* 2015;38:1683-1691

27. Broussard JL, Chapotot F, Abraham V, Day A, Delebecque F, Whitmore HR, Tasali E. Sleep restriction increases free fatty acids in healthy men. *Diabetologia* 2015;58:791-798
28. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308:1043-1045
29. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, Fitzgerald GA. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2004;2:e377
30. Shostak A, Meyer-Kovac J, Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes* 2013;62:2195-2203
31. Alves MS, Andrade RZ, Silva GC, Mota MC, Resende SG, Teixeira KR, Gonçalves BF, Crispim CA. SJL Among Night Workers is Negatively Associated with the Frequency of Moderate or Vigorous Physical Activity and with Energy Expenditure Related to Physical Activity. *J Biol Rhythms* 2016;32:83-93
32. Silva CM, Mota MC, Miranda MT, Paim SL, Waterhouse J, Crispim CA. Chronotype, social jetlag and sleep debt are associated with dietary intake among Brazilian undergraduate students. *Chronobiol Int* 2016;33:740-748
33. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav* 2014;134:44-50
34. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Albuquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:604-611



35. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M . Prevalence, awareness and control of systemic arterial hypertension in the State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:424-428

**Table 1. Demographics, work factors, health behaviors, chronic diseases, and anthropometric and circadian variables according to the presence or absence of social jetlag (n=654)**

Variables	All (n=654)	SJL $\leq$ 1h (n=490)	SJL >1h (n=164)	p*
Age (years)	56.0 $\pm$ 12.0	58.0 $\pm$ 11.2	49.5 $\pm$ 11.9	<0.001
Female (%)	492 (75.0)	362 (74.0)	130 (79.0)	0.19
Marital status – Married (%)	329 (50.0)	246 (50.3)	83 (51.0)	0.54
Family income – (US \$553.00)	455 (69.5)	157 (64.0)	298 (65.0)	0.37
Education – $\leq$ 12 years	458 (70.0)	159 (68.0)	299 (64.0)	0.82
<b>Work factors</b>				
Employment status – Day workers (%)	235 (36.0)	159 (33.0)	76 (47.0)	<0.001
Retired (%)	254 (39.0)	215 (44.0)	37 (23.0)	
Others (%)	165 (25.0)	116 (23.0)	51 (30.0)	
Hours per week	40.6 $\pm$ 9.0	40.3 $\pm$ 8.3	41.3 $\pm$ 10.2	0.54
Ex-night worker	30 (5.0)	21 (4.3)	9 (5.4)	0.52
<b>Health behaviors</b>				
Smoking status – Yes (%)	86 (13.0)	59 (12.0)	27 (16.4)	0.14
Alcohol intake – Yes (%)	186 (28.0)	129 (26.3)	57 (35.0)	0.07
Alcohol – Servings/week	2.0 [0.7 – 6.0]	2.0 [0.5 – 6.0]	3.0 [1.1 – 7.0]	0.28
Physical activity (PA) – Yes (%)	240 (37.0)	187 (38.0)	53 (32.2)	0.55
Minutes of PA/week	180 [120 – 300]	180 [120 – 320]	180 [120 – 300]	0.62
<b>Anthropometric</b>				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.5 $\pm$ 5.6	29.1 $\pm$ 5.6	30.3 $\pm$ 5.7	0.01
Overweight (BMI>25 kg/m <sup>2</sup> )	476 (73.0)	344 (70.2)	132 (80.4)	0.01
Obesity (BMI >30kg/m <sup>2</sup> )	345 (53.0)	257 (52.4)	88 (53.6)	0.12
Abdominal obesity (%) <sup>§</sup>	470 (72.0)	347 (71.0)	123 (75.0)	0.30
<b>Circadian</b>				
Chronotype – MSFsc (h) <sup>†‡</sup>	02:35 [01:55 – 03:25]	02:54 [02:06 – 03:48]	03:33 [02:44 – 03:48]	<0.001
Bedtime weekday (h) <sup>‡</sup>	22:30 [22:00 – 24:00]	22:00 [21:45 – 23:42]	22:50 [21:30 – 23:40]	0.01
Bedtime weekend (h) <sup>‡</sup>	23:00 [22:00 – 24:00]	22:50 [22:46 – 23:50]	23:43 [21:48 – 01:00]	<0.001
Waketime weekday (h) <sup>‡</sup>	06:00 [05:30 – 07:00]	06:00 [06:00 – 07:00]	06:00 [05:30 – 07:00]	0.68
Waketime weekend (h) <sup>‡</sup>	07:00 [06:00 – 08:30]	06:30 [06:00 – 08:00]	09:00 [08:00 – 10:00]	<0.001
Sleep duration weekday (h)	07:17 [06:00 – 08:15]	07:20 [06:00 – 08:20]	07:00 [06:15 – 08:25]	0.89
Sleep duration weekend (h)	07:47 [06:15 – 09:00]	07:48 [06:00 – 08:50]	08:30 [07:00 – 09:30]	<0.001
Mean sleeping duration (h)	07:31 $\pm$ 1:55	07:22 $\pm$ 01:48	07:57 $\pm$ 01:40	0.03

Notes: \*One-way ANOVA and Tukey post-hoc analyses were performed for normally distributed variables. When the variables were not normally distributed, Kruskal–Wallis tests were used. Variables with significant values in the Kruskal–Wallis test were tested by Dunn's test with a correction of alpha via Bonferroni's method. Values are presented as mean and SD for normally distributed data or as median (interquartile range) for non-normally distributed data. BMI: body mass index. †Chronotype (MSFsc) was derived from time of mid-sleep on free days (weekend), with further correction for calculated sleep debt — the difference between average sleep duration on weekends and weekdays. ‡Time is presented in 24-h clock time. §Waist circumference  $\geq 102$  cm for men and  $\geq 88$  cm for women were considered abdominal obesity. BMI: body mass index; SJJ: social jetlag.

**Table 2. Estimated measurements of the metabolic parameters according to the presence or absence of social jetlag (n=654)**

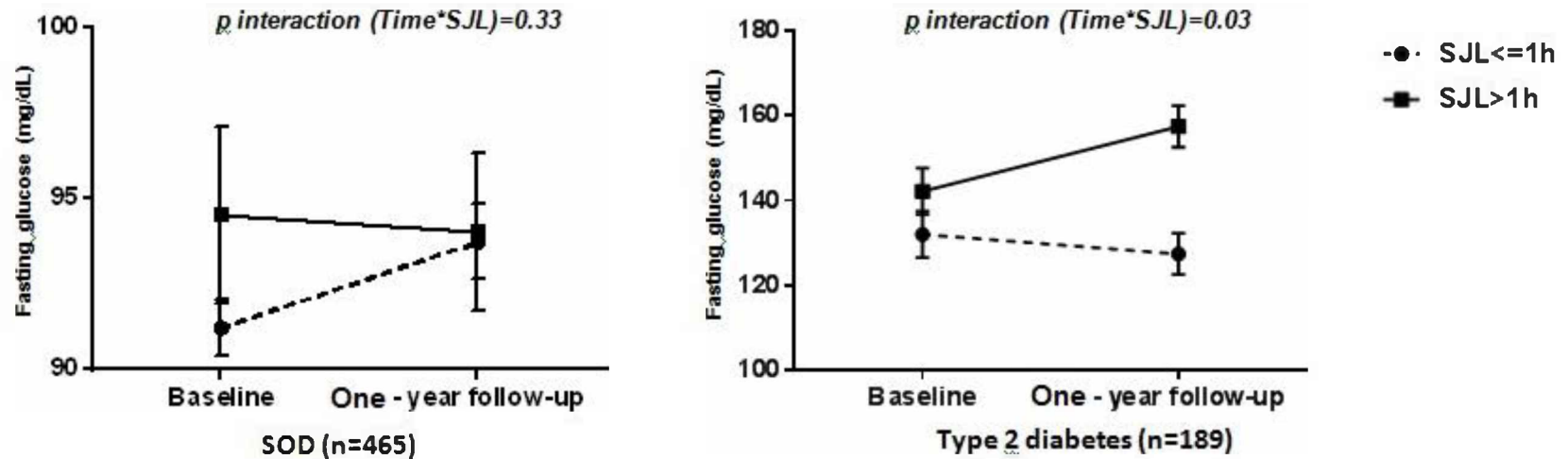
All (n=654)	Means $\pm$ SD				Effects					
	SJL $\leq$ 1h		SJL>1h		Time		SJL		Time*SJL	
	Baseline	One-year follow-up	Baseline	One-year follow-up	Df	p*	Df	p*	Df	P
Fasting glucose <sup>†</sup> , mg/dL	111.9 $\pm$ 2.7	112.0 $\pm$ 2.5	113.0 $\pm$ 4.1	112.4 $\pm$ 4.3	1	0.90	1	0.87	1	0.86
HbA1c <sup>†</sup> , %	5.8 $\pm$ 0.1	5.9 $\pm$ 0.1	6.0 $\pm$ 0.3	6.0 $\pm$ 0.4	1	0.74	1	0.55	1	0.58
HbA1c <sup>†</sup> , mmol/mol	40.0 $\pm$ 1.1	41.0 $\pm$ 1.1	42.0 $\pm$ 3.3	42.0 $\pm$ 4.4	1	0.74	1	0.55	1	0.58
Total cholesterol <sup>‡</sup> , mg/dL	185.7 $\pm$ 3.6	184.3 $\pm$ 3.3	196.5 $\pm$ 7.5	183.6 $\pm$ 6.5	1	0.05	1	0.46	1	0.10
HDL-c <sup>‡</sup> , mg/DL	45.4 $\pm$ 1.2	46.0 $\pm$ 1.1	44.3 $\pm$ 2.4	43.5 $\pm$ 2.1	1	0.68	1	0.46	1	0.28
LDL-c <sup>‡</sup> , mg/dL	107.7 $\pm$ 3.0	106.4 $\pm$ 2.9	115.6 $\pm$ 6.3	105.3 $\pm$ 5.3	1	0.06	1	0.57	1	0.13
Triglycerides <sup>‡</sup> , mg/dL	172.6 $\pm$ 8.7	168.3 $\pm$ 10.0	177.9 $\pm$ 10.5	187.0 $\pm$ 12.5	1	0.35	1	0.36	1	0.76
Systolic BP <sup>§</sup> , mm Hg	93.2 $\pm$ 2.3	91.4 $\pm$ 2.2	96.3 $\pm$ 4.4	96.8 $\pm$ 5.1	1	0.76	1	0.36	1	0.62
Diastolic BP <sup>§</sup> , mm Hg	122.8 $\pm$ 3.2	120.0 $\pm$ 3.1	133.6 $\pm$ 7.1	122.8 $\pm$ 6.6	1	0.05	1	0.15	1	0.24

Notes: \*p values calculated by generalized estimating equation (GEE). p<0.05 was considered significant. <sup>†</sup>Adjusted for age, sex, time of diagnosis of type 2 diabetes, minutes of physical activity per week, and total calorie intake. <sup>‡</sup>Adjusted for age, sex, time of diagnosis of dyslipidemia, minutes of physical activity per week, and total calorie intake. <sup>§</sup>Adjusted for age, sex, time of diagnosis of systemic arterial hypertension, minutes of physical activity per week, and total calorie intake. DF: degree of freedom; SJL: social jetlag. Bold values are statistically significant. HbA1c: glycated hemoglobin.

**Table 3. Associations between social jetlag and delta difference of metabolic parameters and BP over a year (n=654)**

	All (n=654)		Type 2 diabetes (n=189)		SOD (n=465)	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Fasting glucose, mg/dL	0.09	<b>0.04<sup>a†</sup></b>	0.20	<b>0.01<sup>d§</sup></b>	-0.02	0.65
HbA1c, %	0.05	0.48	0.02	0.26	0.05	0.34
Total cholesterol, mg/dL	-0.04	0.39	0.02	0.79	-0.02	0.65
HDL-c, mg/dL	-0.09	<b>0.04<sup>b†</sup></b>	0.03	0.67	-0.10	<b>0.04<sup>b†</sup></b>
LDL-c, mg/dL	-0.05	0.27	-0.08	0.25	-0.08	0.27
Triglycerides, mg/dL	0.09	<b>0.03<sup>c‡</sup></b>	0.19	<b>0.01<sup>e§</sup></b>	0.05	0.36
Systolic BP, mm Hg	-0.07	0.09	-0.07	0.32	-0.08	0.11
Diastolic BP, mm Hg	-0.04	0.36	-0.06	0.29	-0.01	0.82

Notes: <sup>a</sup>Multivariate linear regression analysis adjusted for age, sex, time of diagnosis of type 2 diabetes, use of antidepressants, and menopause status. <sup>b</sup>Multivariate linear regression analysis adjusted for age, sex, and minutes of physical activity per week. <sup>c</sup>Multivariate linear regression analysis adjusted for age, sex, employment status, time of diagnosis of dyslipidemia, and use of sleeping pills. <sup>d</sup>Multivariate linear regression analysis adjusted for age, time of diagnosis of type 2 diabetes, menopause status, and mean sleep per week. <sup>e</sup>Multivariate linear regression analysis adjusted for age, sex, time of diagnosis of type 2 diabetes, and minutes of physical activity per week. <sup>†</sup>r<sup>2</sup> adjusted=0.02; <sup>‡</sup>r<sup>2</sup> adjusted=0.03; <sup>§</sup>r<sup>2</sup> adjusted=0.06. SOD: systemic arterial hypertension and/or obesity and/or dyslipidemia group; HbA1c: glycated hemoglobin.



**Figure 1. Estimated measurements of the fasting glucose (mg/dL) in the SOD group and the type 2 diabetes group according to the presence or absence of social jetlag**

Notes: \*p values calculated by generalized estimating equation (GEE).  $p < 0.05$  was considered significant. In the type 2 diabetes group, an effect of interaction between time and social jet lag was observed on the fasting glucose (estimated averages with SJL group [ $>1h$ ]: baseline =  $142.2 \pm 10.6$  mg/dL; one-year follow-up =  $157.4 \pm 12.8$  mg/dL; estimated averages without SJL [ $\leq 1h$ ] group: baseline =  $132.0 \pm 5.5$ ; one-year follow-up =  $127.4 \pm 4.9$ ; [Df=1,  $p=0.03$ ]). Degree of freedom (DF) = 1. \*Adjusted for age, sex, time of diagnosis of type 2 diabetes, minutes of physical activity per week, and total calorie intake. SOD: systemic arterial hypertension and/or obesity and/or dyslipidemia group; SJL: social jetlag.

## REFERÊNCIAS

- ABEGUNDE, D. O. et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. **Lancet**, London, v. 370, n. 9603, p. 1929-1938, dez. 2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61696-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61696-1)
- ALAM, M. F. et al. Caracterização e distribuição de cronotipos no sul do Brasil: diferenças de gênero e estação de nascimento. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 2, p. 83-90, 2008.
- ALMONDES, K. M. Tempo na Psicologia: contribuição da Visão Cronobiológica à Compreensão. Biopsicossocial da Saúde. **Psicologia Ciência e Profissão**, Brasília, v. 26, n. 3, p. 352-359, set. 2006.
- ALOÉ, F.; AZEVEDO, A. P.; HASAN, R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 27, suppl. 1, p. 33-39, 2005.
- ALVES, M. S. et al. Social Jetlag Among Night Workers is Negatively Associated with the Frequency of Moderate or Vigorous Physical Activity and with Energy Expenditure Related to Physical Activity. **Journal of Biological Rhythms**, United Kingdom, v. 32, n. 1, p. 83-93, fev. 2016. <https://doi.org/10.1177/0748730416682110>
- AMAGAI, Y. et al. Sleep duration and mortality in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. **Journal of Epidemiology**, [S.l.], v. 14, p. 124-128, jul. 2004. [https://doi.org/10.2337/diacare.28.suppl\\_1.S37](https://doi.org/10.2337/diacare.28.suppl_1.S37)
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 28, p. S37-S42, jan. 2005.
- American Diabetes Association. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**. v. 32, n. 7, p. 1327-34, 2009. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
- ANOTHASINTAWEE, T. et al. Later chronotype is associated with higher hemoglobin A1c in prediabetes patients. **Chronobiology International**, London, v. 34, n. 3, p. 393-402, 2017. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1279624>
- ARAUJO, J.F.; MARQUES, N. Cronobiologia: uma multidisciplinaridade necessária. **Margem**, São Paulo, n. 15, p. 95-112, jun. 2002.

ARCHER, S.N. et al. Length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. **Sleep**, New York, v. 26, n. 4, p. 413-415, jun. 2003.

AUBRECHT, T. G. et al. Dim Light at Night Increases Body Mass of Female Mice. **Chronobiology International**, London, v. 32, n. 4, p. 557-560, maio 2015.  
<https://doi.org/10.3109/07420528.2014.986682>

BARON, K. G.; REID, K. J. Circadian Misalignment and Health. **International Review of Psychiatry**, London, v. 26, n. 2, p. 139-154, abr. 2014.  
<https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>

BELL-PEDERSEN, D. et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. **Nature Reviews. Genetics**, London, v. 6, n. 7, p. 544-556, jul. 2005.

BENEDETTI, F. et al. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. **American Journal of Medical Genetics**, Hoboken, N.J., v. 12, n. 3, p. 23-26, nov. 2003.

BOONCHAYA-ANANT, P.; APOVIAN, C.M. Metabolically healthy obesity--does it exist? **Current Atherosclerosis Reports**, Philadelphia, v. 16, n. 10, p. 441, out. 2014.  
<https://doi.org/10.1007/s11883-014-0441-1>

BOUTAYEB, A.; BOUTAYEB, S. The burden of non communicable diseases in developing countries. **International Journal for Equity Health**, London, v. 4, n. 1, p. 2, jan. 2005. <https://doi.org/10.1186/1475-9276-4-2>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis: DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005, 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: obesidade**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014, 212 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2015: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de**



fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2016, 160 p.

BRIANÇON-MARJOLLET, A. et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, London, v. 7, p. 25, mar. 2015. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0018-3>

BRAY, M. S.; YOUNG, M. E. The roll of cell-specific circadian clocks in metabolism and disease. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 10, suppl. 2, p. 6-13, nov. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00684.x>

BUHR, E. D.; TAKAHASHI, J. S. Molecular components of the Mammalian circadian clock. **Handbook of Experimental Pharmacology**, Berlin, v. 217, p. 3-27, 2013. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_1)

CANO BARQUILLA, P. et al. Melatonin normalizes clinical and biochemical parameters of mild inflammation in diet-induced metabolic syndrome in rats. **Journal of Pineal Research**, New York, v. 57, n. 3, p. 280-290, out. 2014. <https://doi.org/10.1111/jpi.12168>

CAPPUCCIO, F.P. et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. **Sleep**, New York, v. 31, n. 5, p. 619-626, mai. 2008.

CARDINALI, D. P. Ritmos biológicos. In: ARIZNAVARRETA, C. et al. **Fisiología Humana**. 3. ed. Aravaca: McGraw-Hill Interamericana, 2005. cap. 87, p.1119-1133.

CARRILLO-VICO, A. et al. Melatonin: buffering the immune system. **International Journal of Molecular Science**, Basel, v. 14, n. 4, p. 8638-8683, abr. 2013. <https://doi.org/10.3390/ijms14048638>

CATALÁ-LÓPEZ, F. et al. Control of arterial hypertension in Spain: a systematic review and meta-analysis of 76 epidemiological studies on 341632 participants. **Journal of Hypertension**, London, v. 30, n. 1, p. 168-176, jan. 2012. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834d30ec>

CHALLET, E. et al. Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. **Biological Chemistry**, Berlin, v. 384, n. 5, p. 711-719, maio 2003.

CHAPUT, J. P. et al. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. **Diabetologia**, Berlin, v. 50, n. 11, p. 2298–2304, nov. 2007. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0786-x>

CHUA, E. C. et al. Changes in Plasma Lipids during Exposure to Total Sleep Deprivation. **Sleep**, New York, v. 38, n. 11, p. 1683-1691, nov. 2015.

CIPOLLA-NETO, J. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. **Journal of Pineal Research**, New York, v. 56, n. 4, p. 371-381, maio 2014.  
<https://doi.org/10.1111/jpi.12137>

COLTEN, H.R.; ALTEVOGT, B.M. (Org.). **Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem** / Institute of Medicine (US). Committee on Sleep Medicine and Research. Washington (DC): National Academies Press (US), 2006, 424 p.

CONTÍN, M.A. et al. Light pollution: the possible consequences of excessive illumination on retina. **Eye**, London, v. 30, n. 2, p. 255-263, fev. 2016.  
<https://doi.org/10.1038/eye.2015.221>

COUTO; A. A.; KAISER, S.E. Manual de hipertensão arterial da sociedade de hipertensão do Estado do Rio de Janeiro. **Sociedade de Hipertensão do Estado do Rio de Janeiro**. São Paulo: Lemos Editorial, 2003, 244 p.

DUMBELL, R.; MATVEEVA, O.; OSTER, H. Circadian Clocks, Stress, and Immunity. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 7, n. 37, p. 1-8, mai. 2016.

DURMER, J. S.; DINGES, D. F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. **Seminars in Neurology**, New York, v. 25, n. 1, p. 117-129, mar. 2005.  
<https://doi.org/10.1055/s-2005-867080>

EGEDE, L. E.; HERNÁNDEZ-TEJADA, M. A. Effect of comorbid depression on quality of life in adults with Type 2 diabetes. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, London, v. 13, n. 1, p. 83-91, fev. 2013.  
<https://doi.org/10.1586/erp.12.86>

FERNANDES, R. M. F. O sono normal. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 2, p. 157-168, abr./jun. 2006.

FERNANDEZ, D. C. et al. Architecture of retinal projections to the central circadian pacemaker. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 113, n. 21, p. 6047-6052, mai. 2016.

FONKEN, L. K. et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of**

**America**, Washington, v. 107, n. 43, p. 18664-18669, out. 2010.

<https://doi.org/10.1177/0748730413493862>

FONKEN, L. K. et al. (2013). Dim Light at Night Disrupts Molecular Circadian Rhythms and increases body weight. **Journal of Biological Rhythms**, New York, v. 28, n. 4, p. 262-271, ago. 2013.

FOSTER, R. G. Biological clocks: who in this place set up a sundial? **Current Biology**, London, v. 22, n. 10, p. R405-407, mai. 2012.

FOSSUM, I. N. et al. The association between use of electronic media in bed before going to sleep and insomnia symptoms, daytime sleepiness, morningness, and chronotype. **Behavioral Sleep Medicine**, London, v. 12, n. 5, p. 343-357, set. 2014.

<https://doi.org/10.1080/15402002.2013.819468>

FRANCISCHI, R. P. P. de et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 13, n. 1, p. 17-28, jan./abr. 2000.

<https://doi.org/10.1590/S1415-52732000000100003>

FULLER, P. M.; GOOLEY, J. J.; SAPER, C. B. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. **Journal of Biological Rhythms**, New York, v. 21, n. 6, p. 482-493, dez. 2006.

GALLUP. **Sleep in America**. Princeton (NJ): The Gallup Organization. National Sleep Foundation, 1995, 78 p.

GASPAR, S.; MORENO, C.; MENNA-BARRETO, L. Os plantões médicos, o sono e a ritmicidade biológica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 239-245, jul./set. 1998.

<https://doi.org/10.1590/S0104-42301998000300013>

GARAULET, M. et al. SIRT1 and CLOCK 3111T>C combined genotype is associated with evening preference and weight loss resistance in a behavioral therapy treatment for obesity. **International Journal of Obesity**, London, v. 36, n. 11, p. 1436-1441, nov. 2012. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.270>

GOMES, F. et al. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 2, p. 273-279, fev. 2010. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000200021>

GOOLEY, J. J. et al. Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. **Science Translational Medicine**, Washington, v. 2, n. 31, p. 31ra-33, mai. 2010.

GREEN, C. B.; TAKAHASHI, J.S.; BASS, J. The meter of metabolism. **Cell**, Cambridge, v. 134, n. 5, p.728-742, set. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.022>

GREENWAY, C. V.; WAYNE, W. L. Blood volume, the venous system, preload, and cardiac output. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 64, n. 4, p. 383-387, 1986.

IKEHARA, S. et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. **Sleep**, New York, v. 32, n. 3, p. 295-301, mar. 2009.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estudo Nacional da Despesa Familiar (ENDEF)**. Rio de Janeiro: IBGE, 1976, 99 p.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010, 130 p.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. **Um panorama da saúde no Brasil**: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde. Rio de Janeiro: IBGE, 2010a, 250 p.

IWELUNMOR, J. et al. Prevalence, determinants and systems-thinking approaches to optimal hypertension control in West Africa. **Globalization and Health**, London, v. 10, p. 1-8, maio 2014.

JUDA, M.; VETTER, C.; ROENNEBERG, T. The Munich ChronoType Questionnaire for Shift-Workers (MCTQShift). **Journal of Biological Rhythms**, New York, v. 28, n. 2, p. 130-140, abr. 2013. <https://doi.org/10.1177/0748730412475041>

KARAASLAN, C.; SUZEN, S. Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, Hilversum, v. 15, n. 9, p. 894-903, 2015. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150220120946>

KATZENBERG, D. et al. A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. **Sleep**, New York, v. 21, n. 6, p. 569-576, set. 1998.

KRIPKE, D.F. et al. Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated? **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 36, n. 1, p. 103-116, jan. 1979. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780010109014>

KOIKE, N. et al. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. **Science**, New York, v. 338, n. 6105, p. 349-354, out. 2012. <https://doi.org/10.1126/science.1226339>

LABORDE, S. et al. Chronotype, sport participation, and positive personality-trait-like individual differences. **Chronobiology International**, London, v. 32, n. 7, p. 942-951, out. 2015.

LEMOLA, S. et al. Adolescents' electronic media use at night, sleep disturbance, and depressive symptoms in the smartphone age. **Journal of Youth and Adolescence**, New York, v. 44, n. 2, p. 405-418, fev. 2015. <https://doi.org/10.1007/s10964-014-0176-x>

LEWINGTON, S. et al. Prospective study collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, London, v. 360, n. 9349, p. 1903-13, dez. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)

LEVANDOVSKI, R. et al. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. **Chronobiology International**, London, v. 28, n. 9, p. 771-778, nov. 2011. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.602445>

LIMA, L. E. B.; VARGAS, N. N. G. O Relógio Biológico e os ritmos circadianos de mamíferos: uma contextualização histórica. **Revista da Biologia**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 1-7, 2014. <https://doi.org/10.7594/revbio.12.02.01>

LOPEZ-MINGUEZ, J.; GÓMEZ-ABELLÁN, P.; GARAULET, M. Circadian rhythms, food timing and obesity. **The Proceedings of the Nutrition Society**, London, v. 75, n. 4, p. 501-511, nov. 2016.

LOW, W. Y.; LEE, Y. K.; SAMY, A. L. Non-communicable diseases in the Asia-Pacific region: Prevalence, risk factors and community-based prevention. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, Lodz, v. 28, n. 1, p. 20-26, 2015.

MALACHIAS, M. V. B. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 107, n. 3, suppl. 3, p. 15-19, set. 2016.

MALONE, S. K. et al. Social jet lag, chronotype and body mass index in 14-17-year-old adolescents. **Chronobiology International**, London, v. 11, p. 1-12, ago. 2016.

MANCIA, G. et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, Oxford, v. 34, n. 28, p. 2159-2219, jul. 2013.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh151>

MANSOUR, H. A. et al. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. **Genes, Brain, and Behavior**, Oxford, v. 5, n. 2, p. 150-157, mar. 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00147.x>

MARCOEN, N. et al. Individual differences in subjective circadian flexibility. **Chronobiology International**, New York, v. 32, v. 9, p. 1246-1253, 2015.

MARQUES, N.; MENNA-BARRETO, L. **Cronobiologia: princípios e aplicações**. 3. ed. São Paulo: EDUSP, 2003, 328 p.

MARSHALL, N. S.; GLOZIER, N.; GRUNSTEIN, R. R. Is sleep duration related to obesity? A critical review of the epidemiological evidence. **Sleep Medicine Reviews**, London, v. 12, n. 4, p. 289-298, ago. 2008.

MARTÍNEZ-CARPIO, P. A.; COROMINAS, A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. **Medicina Clínica**, [S.l.], v. 123, n. 6, p. 230-235, jul. 2004.

McMULLAN, C. J. et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. **JAMA**, Chicago, v. 309, n. 13, p. 1388-1396, abr. 2013.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.2710>

McMULLAN, C. J. et al. A nested case-control study of the association between melatonin secretion and incident myocardial infarction. **Heart**, nov. 2016. Disponível em: <<http://heart.bmj.com/content/early/2016/11/02/heartjnl-2016-310098>>. Acesso em: 09 abr. 2017.

MENDONZA, J. et al. Food-reward signalling in the suprachiasmatic clock. **Journal of Neurochemistry**, New York, v. 112, n. 6, p. 1489-1499, mar. 2010.  
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06570.x>

MENNA-BARRETO, L. Relógio biológico – prazo de validade esgotado? **Revista de Neurociências**, São Paulo, v. 2, n. 4, p. 190-193, 2005.

MENNA-BARRETO, L.; MARQUES, N. O tempo dentro da vida, além da vida dentro do tempo. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 54, n. 2, out. 2002.

MENNA-BARRETO, L.; WEY, D. Ontogênese do sistema de temporização: a construção e as reformas dos ritmos biológicos ao longo da vida humana. **Psicologia USP**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 133-153, jun. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0103-65642007000200008>

MINORS, D. S.; WATERHOUSE, J.M. Endogenous and exogenous components of circadian rhythms when living on a 21-hour day. **International Journal of Chronobiology**, London, v. 8, n. 1, p. 31-48, 1981.

MOHAWK, J.A.; MENNAKER, M. Beyond the suprachiasmatic nucleus: Other circadian clocks in the brain. **Communicative & Integrative Biology**, [S.l.], v. 2, n. 6, p. 520-522, 2009.

MOORE-EDE, M.C.; SULZMAN, F.M.; FULLER, C.A. **The clock that time us**. Cambridge: Harvard University Press, 1982.

MOORE, R. Y. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v. 48, p. 253-266, 1997. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.253>

MROSOVSKY, N. Beyond the suprachiasmatic nucleus. **Chronobiology International**, London, v. 20, n. 1, p. 1-8, jan. 2003. <https://doi.org/10.1081/CBI-120017811>

National Sleep Foundation. **Adult sleep habits**. Washington (DC): National Sleep Foundation, 2002.

NDUHIRABANDI, F.; TOIT, E. F.; LOCHNER, A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? **Acta Physiologica**, Oxford, v. 205, n. 2, p. 209-223, jun. 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02410.x>

OIKE, H. Modulation of circadian clocks by nutrients and food factors. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, Abingdon, v. 81, n. 5, p. 863-870, jan. 2017. <https://doi.org/10.1007/s13668-014-0082-6>

OIKE, H.; OISHI, K.; KOBORI, M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. **Current Nutrition Reports**, New York, v. 3, n. 2, p. 204-212, abr. 2014.

<https://doi.org/10.1080/09168451.2017.1281722>

OKAMURA, H.; YAMAGUCHI, S.; YAGITA, K. Molecular machinery of the circadian clock in mammals. **Cell and Tissue Research**, Berlin, v. 309, n. 1, p. 47-56, jul. 2002.

<https://doi.org/10.1007/s00441-002-0572-5>

OLIVEIRA, G. M. M.; MARTINS, W. A. O Preço da Obesidade. **Revista Brasileira de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 238-240, jul./ago. 2013.

OLIVEIRA, J. E. P.; VENCIO, S. (Org.). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

OLSHANSKY, S. J.; PASSARO, D. J.; HERSHOW, R. C. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 252, n. 11, p. 1138-1145, mar. 2005.

<https://doi.org/10.1056/NEJMSr043743>

PARSONS, M. J. et al. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. **The International Journal of Obesity**, London, v. 39, n. 5, p. 842-848, maio 2015. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.201>

PATEL, S. R.; HU, F. B. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. **Obesity (Silver Spring)**, United States v. 16, n. 3, p. 643-653, mar. 2008.

PEDRAZOLLI, M.; PEREIRA, D.S. 24h Timing molecules: implications for circadian rhythms phenotypes in humans. **Hypnos**, [S.l.],v. 1, suppl. 1, p. 130-141, 2004.

PEREIRA, D.; TUFIK, S.; PEDRAZZOLI, M. Timekeeping molecules: implications for circadian phenotypes. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 63-71, mar. 2009. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000100015>

PEREIRA, D. S. et al. Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? **Sleep**, New York, v. 28, n. 1, p. 29-32, jan. 2005.

PIRES, M. L. D. N. et al. Sleep habits and complaints of adults in the city of São Paulo, Brazil, in 1987 and 1995. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 40, n. 11, p. 1505-1515, nov. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000170>



RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A. **A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects**. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, 1968.

REITER, R. J. et al. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. **Annals of Medicine**, London, v. 44, n. 6, p.564-577, set. 2012. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.586365>

REMI, J. Humans Entrain to Sunlight - Impact of Social Jet Lag on Disease and Implications for Critical Illness. **Current Pharmaceutical Design**, Schiphol, v. 21, n. 24, p. 3431-3437, 2015.

REPPERT, S. M.; WEAVER, D. R. Coordination of circadian timing in mammals. **Nature**, London, v. 418, n. 6901, p. 935-941, ago. 2002.

ROENNEBERG, T.; WIRZ-JUSTICE, A.; MERROW, M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. **Journal of Biological Rhythms**, London, v. 18, n. 1, p. 80-90, fev. 2003. <https://doi.org/10.1177/0748730402239679>

RUTTERS, F. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning in relation to body fat distribution. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 72, n. 6, p. 738-743, jun. 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03712.x>

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, London, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, jun. 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9)

SILVA C. M. et al. Chronotype, social jetlag and sleep debt are associated with dietary intake among Brazilian undergraduate students. **Chronobiology International**, London, v.33, n.6, p.740-748, 2016. <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1167712>

SMOLENSKY, M. H.; D'ALONZO, G. E. Medical chronobiology: concepts and applications. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 147, n. 6 Pt 2, S2- S19, jun. 1993.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 1, suppl. 1, p. 1-51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016, 348 p.

SOTERIO-PIRES, J. H. et al. The interaction between erectile dysfunction complaints and depression in men: a cross-sectional study about sleep, hormones and quality of life. **International Journal of Impotence Research**, London, v. 29, n. 2, p. 70-75, mar. 2017. <https://doi.org/10.1038/ijir.2016.49>

STEVENS, R. G. et al. Adverse health effects of nighttime lighting: comments on American Medical Association policy statement. **American Journal of Preventive Medicine**, Amsterdam, v. 45, n. 3, p. 343-346, set. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.04.011>

STEVENS, R. G. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. **International Journal of Epidemiology**, Amsterdam, v. 38, n. 4, p. 963–970, ago. 2009.

STRANGES, S. et al. A population based study of reduced sleep duration and hypertension: the strongest association may be in premenopausal women. **Journal of Hypertension**, London, v. 28, n. 5, p. 896-902, mai. 2010.

TAMAKOSHI, A.; OHNO, Y.; JACC Study Group. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. **Sleep**, New York, v. 27, n. 1, p. 51-54, fev. 2004.

TAN, D.X. et al. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. **Molecules**, Basel, v. 20, n. 10, p. 18886-18906, out. 2015. <https://doi.org/10.3390/molecules201018886>

TOH, K.L. et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. **Science**, New York, v. 291, n. 5506, p. 1040-1043, fev. 2001. <https://doi.org/10.1126/science.1057499>

VAN DER LELY, A .J. et al. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. **Endocrine Reviews**, New York, v. 25, n. 3, p. 426-457, jun. 2004. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0029>

VOSKO, A. M.; COLWELL, C. S.; AVIDAN, A. Y. Jet lag syndrome: circadian organization, pathophysiology, and management strategies. **Nature and Science of Sleep**, Auckland, v. 2, p. 187-198, ago. 2010.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 4, suppl. 1, p. 1-20, out. 2013.

WAECKERLE, J. F. Circadian rhythm, shiftwork, and emergency physicians. **Annals of Emergency Medicine**, St. Louis, v. 24, n. 5, p. 959-962, 1994.

WEBER, F. Remodeling the clock: coactivators and signal transduction in the circadian clockworks. **Naturwissenschaften**, Göttingen, v. 96, n. 3, p. 321-337, mar. 2009.  
<https://doi.org/10.1007/s00114-008-0474-9>

World Health Organization. **Obesity and overweight**. Geneva: World Health Organization, 2006. Disponível em:  
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>. Acesso em: 15 jul. 2016.

World Health Organization . **Global status report on non communicable diseases 2010**. Geneva: World Health Organization, 2011, 176 p.

WU, Y.; ZHAI, L.; ZHANG, D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. **Sleep Medicine**, Amsterdam, v. 15, n. 2, p. 1456-1462, dez. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.07.018>

**ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
(CEP)**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Associação entre o cronotipo e doenças crônicas não transmissíveis

**Pesquisador:** Cibele Aparecida Crispim

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 41218916.3.0000.6152

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.067.183

**Data da Relatoria:** 08/05/2015

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

## ANEXO B - AUTORIZAÇÃO PREFEITURA MUNICIPAL DE UBERLÂNDIA - MG

DIRETORIA DE  
**GESTÃO DE PESSOAS**  
E EDUCAÇÃO EM SAÚDE

SECRETARIA MUNICIPAL DE  
**SAÚDE**

PREFEITURA DE  
**UBERLÂNDIA**  
POR UMA CIDADE EDUCADORA

### DECLARAÇÃO DA INSTITUIÇÃO CO-PARTICIPANTE

Declino estar ciente que o Projeto de Pesquisa "*Associação entre o cronotipo e doenças crônicas não transmissíveis*" será avaliado por um Comitê de Ética em Pesquisa e concordar com o parecer ético emitido por este CEP, coadjuvar e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Esta Instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos de pesquisa nela recrutados, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Autorizo (os/as) pesquisadore(s) **Maria Carliana Mota e Cibele Aparecida Crispim** realizarem a(s) etapa(s) 1ª) abordagem e entrevista de pacientes portadores de doenças crônicas não transmissíveis (diabetes mellitus tipo 2; dislipidemia; hipercolesterolemia; hipertrigliceridemia e/ou hipertensão arterial) para avaliação dos hábitos alimentares e padrão de sono; 2) aferição de medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal) destes indivíduos e 3) coleta - nos respectivos prontuários médicos - das informações relativas a: perfil glicêmico (glicemia de jejum e hemoglobina glicada); lipíograma completo e níveis de pressão arterial - utilizando-se da infra-estrutura desta Instituição.

*Elisa T. Rodrigues*  
**Elisa Toffoli Rodrigues**  
Coordenadora da Atenção Primária em Saúde  
Secretaria Municipal de Saúde - PMU

Uberlândia 29/12/14



## ANEXO D – Comprovante de submissão do Artigo 01

The screenshot shows a Yahoo! Mail interface. The search bar at the top contains the text "Maria Carlifiana Mota, pesquise sua caixa de correio". The left sidebar lists various folders: "Caixa de ent... (422)", "Rascunhos (187)", "Enviados", "Arquivo", "Spam (34)", "Lixeira (73)", "Visualizações inteligentes", "Importante", "Não lido", "Favorito", "Pessoas", "Social", "Compras", "Viagens", "Finanças", "Pastas", and "Recente". The main content area displays an email from "scientificreports@nature.com" with the subject "SREP-17-09954 Receipt of New Paper by Scientific Reports". The email body contains the following text:

Dear Miss Mota,

Please note that you are listed as a co-author on the manuscript "Social jetlag and metabolic control in non-communicable chronic diseases: a study addressing different obesity statuses" (reference number: SREP-17-09954), which was recently submitted to Scientific Reports.

The corresponding author is solely responsible for communicating with the journal and managing communication between co-authors. Please contact the corresponding author directly with any queries you may have related to this manuscript.

You can now use a single sign-on for all your accounts, view the status of all your manuscript submissions and reviews, access usage statistics for your published articles and download a record of your refereeing activity for the Nature journals. Please check your account regularly and ensure that we have your current contact information.

In addition, NPG encourages all authors and reviewers to associate an Open Researcher and Contributor Identifier (ORCID) to their account. ORCID is a community-based initiative that provides an open, non-proprietary and transparent registry of unique identifiers to help disambiguate research contributions.

[Access your account](#)

Many thanks,  
NPG Applications Helpdesk  
Nature Publishing Group

## ANEXO E – Comprovante de submissão do Artigo 02

The screenshot shows a Yahoo! Mail interface. At the top, there is a navigation bar with links for Início, Mail, Notícias, Esportes, Finanças, Celebidades, Vida e Estilo, Cinema, Respostas, Flickr, and Mais. Below this is the Yahoo! MAIL logo and a search bar containing the text "Maria Carliana Mota, pesquise sua caixa de correio". To the right of the search bar are buttons for "Buscar no Mail" and "Buscar na Web", along with a home icon and the word "Inici".

Below the search bar is a toolbar with icons for "Escrever", "Arquivar", "Mover", "Apagar", "Spam", and "Mais". On the left side, there is a sidebar menu with categories like "Adicione o Gmail, Outlook, AOL e mais", "Caixa de ent... (422)", "Rascunhos (189)", "Enviados", "Arquivo", "Spam (49)", "Lixeira (81)", and "Visualizações inteligentes" with sub-items like "Importante", "Não lido", "Favorito", "Pessoas", "Social", "Compras", "Viagens", and "Finanças". There are also "Pastas" and "Recente" sections.

The main content area shows an email from "Diabetes Care - Submission of Manuscript DC17-0702" received on "Abr 6 em 10:20 PM". The sender is "Diabetes Care <onbehalfof+diabetescare+diabetes.org@manuscriptcentral.com>". The recipient is "carlam2006@yahoo.com.br, motanutri@gmail.com". The subject is "06-Apr-2017".

The email body contains the following text:

DC17-0702 - "Social jetlag is negatively associated with metabolic control in patients with non-communicable chronic diseases during one-year follow-up" has been submitted to Diabetes Care.

Dear Miss Mota:

Thank you for submitting your work to Diabetes Care. Your manuscript has been successfully submitted and is presently being given full consideration for publication. Please refer to the above manuscript number in all future correspondence.

If you have not already done so, please e-mail or fax the completed manuscript submission form to the Editorial Office (317-547-4656; [diabetescare@diabetes.org](mailto:diabetescare@diabetes.org)) at your earliest convenience. The manuscript submission form can be found at <http://mc.manuscriptcentral.com/diabetescare> or with the instructions for authors at <http://care.diabetesjournals.org>.

Please note that if your paper is missing information pertinent to the peer-review process, such as defined author contributions or conflict-of-interest statements, our Editorial Office may contact you to request such information. Before Diabetes Care fully considers your article for publication, we may ask that you upload a new version of your manuscript that includes any required information.

Also, there is a \$90 page charge for accepted papers and an additional \$460 charge for each color figure published in print. ADA is actively looking for ways to lower these fees, but for now the current rates are necessary to support the review, production, dissemination, and archiving/indexing of the journal.



## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “**Associação entre cronotipo e doenças crônicas não transmissíveis**”, sob a responsabilidade dos pesquisadores: < **Maria Carliana Mota e Cibele Aparecida Crispim** >. Nesta pesquisa nós estamos buscando entender a **associação entre cronotipo e controle de marcadores clínicos e bioquímicos de doenças como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus tipo II e a obesidade. O cronotipo é uma preferência individual em dormir e acordar em determinados horários do dia.**

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora < **Maria Carliana Mota** >, no momento da apresentação do estudo nas farmácias populares da rede pública de saúde da Prefeitura Municipal de Uberlândia.

Na sua participação você **fornecerá informações sobre os seu comportamento alimentar, prática de atividade física e hábitos de sono. Também serão coletados do seu prontuário médico os seus resultados de pressão arterial, glicemia, insulina, hemoglobina glicada, triglicerídeos, colesterol total e frações.**

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em **a) constrangimento (“vergonha”) para medição de peso, circunferência da cintura, mas serão tomados todos os cuidados para se evitar qualquer ocorrência deste tipo; e b) possibilidade de você ser identificado, porém todos os formulários serão codificados e seu nome não constará em nenhum a fim de evitar a sua identificação.** Os benefícios **será a descrição para a ciência de possíveis associações entre o padrão de sono e de vigília (período em que você está acordado) e o desenvolvimento das doenças citadas acima, o que pode favorecer a obtenção de sucesso em programas para prevenção e tratamento destas doenças.**

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com:

- Maria Carliana Mota. Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia. Endereço: Avenida Pará, 1720- Bloco 2U, Sala 20, *Campus* Umuarama. Fone: 3218-2389
- Cibele Aparecida Crispim. Professor Adjunto I, Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia. Endereço: Avenida Pará, 1720- Bloco 2U, Sala 20, *Campus* Umuarama. Fone: 3218-2084.

Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, ..... de .....de 201.....

\_\_\_\_\_  
< Maria Carliana Mota >

\_\_\_\_\_  
< Cibele Aparecida Crispim >

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

\_\_\_\_\_  
Participante da pesquisa

**APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO INICIAL**

Código do voluntário: \_\_\_\_\_ Número do registro/prontuário: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) M ( ) F Data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

Estado civil: ( ) solteiro ( ) casado/UE ( ) divorciado(a) ( ) viúvo (a) N. pessoas na casa: \_\_\_\_ N. Crianças: \_\_\_\_

Escolaridade: ( ) Não estudou ( ) 1ª à 4ª ( ) 5ª à 8ª ( ) Ensino Médio ( ) Ensino Superior ( ) Pós-graduação

Profissão: \_\_\_\_\_ ( ) Empregado ( ) Desempregado ( ) Aposentado ( ) Afastado/Licença

Carga horária semanal: \_\_\_\_\_ horas Trabalha a noite? N S Há quanto tempo: \_\_\_\_\_ anos

Já trabalhou a noite? N S Tempo: \_\_\_\_\_ M A Há quanto tempo: \_\_\_\_\_ M A

Renda familiar total (SM:salário mínimo): ( ) Até 1 SM ( ) De 1 a 3 SM ( ) De 3 a 6 SM ( ) De 6 a 9 SM ( ) &gt;=10 SM

**Doença (s) de base (informar tempo de diagnóstico em anos):**

( ) HAS Tempo: \_\_\_\_\_ M A ( ) DM2 Tempo: \_\_\_\_\_ M A ( ) Dislipidemia Tempo: \_\_\_\_\_ M A

Outras: \_\_\_\_\_

Uso de medicamento (informar medicamentos de uso contínuo e esporádico (analgésico, relaxante muscular, etc.):

1) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

2) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

3) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

4) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

5) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

6) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

7) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

8) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

9) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

10) \_\_\_\_\_ Freq: \_\_\_\_\_ x D S M Consome há \_\_\_\_\_ A M Dose: \_\_\_\_\_ g mg

**Antecedentes clínicos:**

Necessitou de internação hospitalar no último ano em função da doença de base? N S Qto tempo: \_\_\_\_\_ D M A

Afastou ou faltou ao trabalho em função da doença de base no último ano? N S Qto tempo: \_\_\_\_\_ D M A

Menopausa? N S Início: \_\_\_\_\_ M A

Tem constipação intestinal (menos que três evacuações/semana nos últimos 6 meses)? N S

Como classificaria seu estado de saúde: ( ) excelente ( ) bom ( ) regular ( ) ruim ( ) não sabe

**Consumo alimentar (informar n.º de porções e a frequência de consumo de alimentos contendo cafeína):**

Café (50ml) \_\_\_\_\_ x D S M N

Refrigerante cola (250ml) \_\_\_\_\_ x D S M N

Chocolate (50g) \_\_\_\_\_ x D S M N

Energético (250ml) \_\_\_\_\_ x D S M N

Chás (Verde/Mate) (200ml) \_\_\_\_\_ x D S M N

Suplementos (dose) \_\_\_\_\_ x D S M N

**Frequência de realização do café da manhã:** ( ) 1-2x/semana ( ) 3-5x/semana ( ) <=6x/semana

**Local e horário que realiza as seguintes refeições:** (L – lanchonete/Padaria; R-Restaurante; T – Trabalho)

Café da manhã \_\_\_\_:\_\_\_\_h Local: ( )casa ( )fora de casa L R T ( )não faço

Lanche da manhã \_\_\_\_:\_\_\_\_h Local: ( )casa ( )fora de casa L R T ( )não faço

Almoço \_\_\_\_:\_\_\_\_h Local: ( )casa ( )fora de casa L R T ( )não faço

Lanche da tarde \_\_\_\_:\_\_\_\_h Local: ( )casa ( )fora de casa L R T ( )não faço

Jantar \_\_\_\_:\_\_\_\_h Local: ( )casa ( )fora de casa L R T ( )não faço

Ceia \_\_\_\_:\_\_\_\_h Local: ( )casa ( )fora de casa L R T ( )não faço

Madrugada \_\_\_\_:\_\_\_\_h Local: ( )casa ( )fora de casa L R T ( )não faço

**Hábitos de vida**

**Consumo de tabaco:** N S Nº de cigarros: \_\_\_\_\_ D S M Consome há \_\_\_\_\_ M A

**Já fumou:** N S Por quanto tempo: \_\_\_\_\_ M A Parou a quanto tempo \_\_\_\_\_ M A

**Consumo de bebidas alcoólicas:** (informar n.º de porções e a frequência):

Cerveja (350ml) \_\_\_\_\_x D S M N

Destilado (vodka/pinga) (30ml ) \_\_\_\_\_x D S M N

Vinho (120ml) \_\_\_\_\_x D S M N

**Prática de atividade física:** N S (Intensidade L – leve; M – Moderada; I – Intensa)

Qual: \_\_\_\_\_ Frequência: \_\_\_\_\_ x/semana Tempo: \_\_\_\_\_ min Intensidade: L M I

Qual: \_\_\_\_\_ Frequência: \_\_\_\_\_ x/semana Tempo: \_\_\_\_\_ min Intensidade: L M I

Qual: \_\_\_\_\_ Frequência: \_\_\_\_\_ x/semana Tempo: \_\_\_\_\_ min Intensidade: L M I

**Hábitos de sono**

A que horas normalmente você vai dormir durante a semana? \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas

A que horas normalmente você acorda durante a semana? \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas

A que horas normalmente você vai dormir aos finais de semana? \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas

A que horas normalmente você acorda aos finais de semana? \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas

Quanto tempo você leva para dormir a noite? \_\_\_\_\_ minutos.

Quanto tempo você gostaria de dormir a noite? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos.

Como você considera a qualidade do seu sono de 0 a 10?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Muito ruim \_\_\_\_\_ Muito Boa

**Dados antropométricos:**

Altura (cm)		Peso (kg)		IMC (kg)	
CC (cm)		C. Pescoço (cm)			

Acha que seu peso está: ( ) adequado ( ) abaixo do adequado ( ) acima do adequado

Se acima, há quanto tempo está acima do peso \_\_\_\_\_ A M ( ) Não sabe

Ganho de peso nos últimos cinco anos? N S Quantos \_\_\_\_\_ kg