



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

LIANE MURARI ROCHA

**RELAÇÃO ENTRE PADRÕES DE SONO, CONCENTRAÇÕES DE VITAMINA D,
OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA**

CAMPINAS

2016

LIANE MURARI ROCHA

**RELAÇÃO ENTRE PADRÕES DE SONO, CONCENTRAÇÕES DE VITAMINA D,
OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título Doutora em Ciências na Área de Concentração em Clínica Médica.

Orientador: João Ernesto de Carvalho

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
PELA ALUNA LIANE MURARI ROCHA,
E ORIENTADA PELO PROF. DR. JOÃO
ERNESTO DE CARVALHO.

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FUNCAMP, 519.294

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

R582r Rocha, Liane Murari, 1984-
Relação entre padrões de sono, concentrações de vitamina D, obesidade e resistência à insulina / Liane Murari Rocha. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: João Ernesto de Carvalho.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sono. 2. Vitamina D. 3. Obesidade. 4. Resistência à insulina. I. Carvalho, João Ernesto, 1954-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Relationship between sleep patterns, vitamin D levels, obesity and insulin resistance

Palavras-chave em inglês:

Sleep

Vitamin D

Obesity

Insulin resistance

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutora em Clínica Médica

Banca examinadora:

João Ernesto de Carvalho [Orientador]

Elisvânia Freitas dos Santos

Juliana Lopez de Oliveira

Heraldo Mendes Garmes

Dora Maria Grassi Kassis

Data de defesa: 29-06-2016

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

LIANE MURARI ROCHA

ORIENTADOR: PROF. DR. JOÃO ERNESTO DE CARVALHO

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. JOÃO ERNESTO DE CARVALHO**
 - 2. PROFA. DRA. ELISVANIA FREITAS DOS SANTOS**
 - 3. PROFA. DRA. JULIANA LOPEZ DE OLIVEIRA**
 - 4. PROF. DR. HERALDO MENDES GARMES**
 - 5. PROFA. DRA. DORA MARIA GRASSI KASSISSE**
-

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DATA: 29 de junho de 2016

Dedico aos meus pais, à Lívia e ao Marcelo

AGRADECIMENTOS

A Deus pela conclusão deste trabalho, pelo fim de mais uma etapa e por ter alcançado meus principais objetivos que eram o aprendizado e o desenvolvimento, essenciais à titulação. Todas as dificuldades e obstáculos aumentaram a minha fé e me ensinaram a ser uma pessoa melhor.

A todos os voluntários incluídos nesse estudo, sem eles nada seria possível. Levo em minha mente cada fisionomia, cada história de vida, e no meu coração todo o carinho recebido. Também levo comigo a linda mensagem entregue por um voluntário em um dia de coleta: *“Quando o sonho se desfaz, Deus reconstrói. Quando se acabam as forças, Deus as renova. Quando é inevitável conter as lágrimas, Deus dá alegria. Quando não há mais amor, Deus o faz renascer. Quando a maldição é certa, Deus a transforma em benção. Quando parece ser o fim, Deus dá um novo começo. Quando a aflição quer persistir, Deus nos envolve em paz. Quando é impossível se levantar, Deus o torna possível. Quando tudo parecer fechar, Deus abre uma nova porta. Quando seu coração é machucado por alguém, Deus o cura. Quando a noite não parece ter fim, Deus faz nascer o amanhecer. Quando caímos no profundo abismo, Deus estende a mão. Quando alguém diz que nada somos, Deus diz que somos vencedores. Quando difícil se torna caminhar, Deus nos leva no colo”*.

Ao Dr. João Ernesto de Carvalho por quem tenho profunda gratidão. Muito obrigada pela confiança e pelo apoio na elaboração deste trabalho. Admiro muito a grandeza do seu coração!

Ao Dr. Bruno Geloneze e à Dra. Sarah Monte Alegre pela oportunidade de trabalho no Limed e na Unidade Metabólica, respectivamente coordenados por esses. À Dra. Elizabeth João Pavin por toda ajuda.

Ao Dr. Elinton Adami Chaim pela colaboração, por todo apoio e incentivo.

Ao Dr. Lício Augusto Velloso, à Dra. Carmen Sílvia Passos Lima e à Dra. Denise Engelbrecht Zantut Wittmann, na qualidade de coordenadores da pós-graduação, por toda ajuda recebida.

Ao professor Jaime Amaya Farfan, exímio exemplo de vocação à docência e excelência em liderança. Agradeço de todo o coração o apoio e a ajuda nesses anos. Tenho imensa admiração pela sua simplicidade, generosidade e disposição para ensinar e discutir saberes!

Ao Aglécio Souza por toda a ajuda, especialmente com a coleta e o manejo das amostras.

Aos colegas de laboratório Eleonora Comucci, Antônio Calixto, Ana Carolina J. Vasques, Cleliane Silva, Daniela Regiane, Dr. Marcelo Lima, Sílvia Montagner e também à Ticiane Bovi e ao Dr. Arnaldo Moura-Neto por dividirem seus conhecimentos ou somente pelos momentos de descontração.

Às alunas de iniciação científica Luzia de Paula, Nathalia Wlliane, Thais Souza, Daniela Baldan e Mariana Boiani que tanto ajudaram ao longo desta trajetória. O convívio com vocês foi um presente e um grande aprendizado!

Ao Dr. Dennys Cintra, à Dra. Patrícia Prada e novamente à Dra. Elizabeth João Pavin pela oportunidade de ser PED, tornando possível o exercício da docência, essencial na formação de um pós-graduando.

Aos funcionários do Centro de Saúde da Comunidade (Cecom) da Unicamp, em especial à Dra. Tâmara e à enfermeira Edite, por permitirem que essa pesquisa fosse realizada com seus pacientes.

Aos funcionários do Hospital das Clínicas, pelos quais tenho imenso carinho e gratidão, por toda ajuda. À equipe de enfermagem da Enfermaria Geral de Adultos, em especial a Sônia, Layla e Elaine. À equipe de enfermagem do Ambulatório de Diabetes: Cláudia, Celinha, Andreza, Regina, Susy, Aldaci. À equipe do Ambulatório de Obesidade: Luciana, Elaine, Celso, Maria e todos os demais. Agradeço também ao Durval, Marielza, Cristina e em especial à Irene.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Médicas, pelos quais também tenho imenso carinho e gratidão, por toda ajuda. Ao Eduardo e ao Rodrigo do Comitê de Ética em Pesquisa. Ao Bruno e ao Yuri da secretaria de pós-graduação. À equipe de bioestatística: Paulo, Cleide e Juliana. À Soraia da Câmara de Pesquisa, à Etna pela correção do inglês dos artigos, à Mercedes e ao Péricles do Áudio Visual pela confecção dos pôsteres enviados aos congressos, à Ana Paula da biblioteca, à Gisele e à Renir da limpeza, à Beatriz da Unidade Metabólica e a todos os funcionários do Laboratório de Informática. Todos vocês fizeram parte desta jornada e a tornaram muito mais amena com toda simpatia, paciência e atenção.

À Nubia, secretária do Dr. João Ernesto, por ser tão atenciosa e prestativa. Agradeço por toda ajuda!

Ao Reginaldo do xerox por ser sempre tão prestativo e cuidadoso com as minhas cópias e impressões.

Ao pessoal da Faculdade de Engenharia de Alimentos por toda a receptividade e disposição para participar da pesquisa, reforçando meu carinho pela FEA. Em especial à dona Nice, Carla e Nadeje por toda a torcida. Muito obrigada!

À minha terapeuta do Sappe, Lígia, que tanto ajudou a trabalhar meus defeitos para ser uma pessoa melhor. Por não nascermos prontos, sigo tentando!

À minha família por todo apoio nas minhas difíceis decisões em busca do conhecimento e do desenvolvimento. Aos meus pais Maria do Carmo e Antônio José pelo exemplo de dedicação, persistência, por todas as orações e por acreditarem e confiarem em mim. À minha irmã Lívia, que sempre me acompanhou nas mais variadas aventuras da vida, por me arrancar um sorriso mesmo com o mundo prestes a desabar. Amo vocês!

Ao Marcelo, grande amor da minha vida, por todo apoio, incentivo e por acreditar em mim e na minha capacidade quando eu mesma já não acreditava mais. Obrigada por compreender a minha ausência nesses anos, por todo carinho, por toda paciência, pela compreensão da minha agitação e por me ajudar a ser uma pessoa melhor a cada dia. Te amo infinitamente!

À tia Lourdinha, tio Vlade e Fernanda por todo o carinho e torcida. Ao Tite, que eu tanto amo e que acompanha cada etapa da minha vida, sempre torcendo muito. À Vilma e família pelas orações.

Aos meus cunhados Nanda, Gabriel, Gustavo e Paola, e aos meus sogros Dida e Luiz por todas as orações, torcida, apoio e amor dedicados a mim!

Aos meus amigos e em especial aos amigos do coração que acompanharam toda esta trajetória: Sônia, Izabela, Onslí, Júlia, Lígia, Priscila, Jorge, Beli, Ricardo muito obrigada por todo apoio e torcida!

Ao Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e Extensão – FAEPEX - da Universidade Estadual de Campinas pelo apoio financeiro e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES -, pela bolsa concedida.

Muito obrigada!

"Aprendi que a vida, apesar de bruta, é meio mágica. Dá sempre pra tirar um coelho da cartola. E lá vou eu, nas minhas tentativas, às vezes meio cegas, às vezes meio burras, tentar acertar os passos. Sem me preocupar se a próxima etapa será o tombo ou o vôo. Eu sei que vou. Insisto na caminhada. O que não dá é pra ficar parado. Se amanhã o que eu sonhei não for bem aquilo, eu tiro um arco-íris da cartola. E refaço. Colo. Pinto e bordo. Porque a força de dentro é maior. Maior que todo mal que existe no mundo. Maior que todos os ventos contrários. É maior porque é do bem. E nisso, sim, acredito até o fim..."

Caio F. Abreu

RESUMO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentam um significativo e paralelo aumento na prevalência global. Entre as causas estão as grandes mudanças que ocorreram nos hábitos de vida nas últimas décadas, como o declínio da média de horas de sono e a menor exposição ao sol que é importante para a síntese de vitamina D. As alterações nos padrões de sono são consideradas um novo fator de risco para diversas doenças, entre elas a resistência à insulina, DM2 e a obesidade. A deficiência de vitamina D também tem sido associada a estas doenças. Entretanto, os dados são controversos e inconclusivos. O objetivo deste estudo foi avaliar o consumo alimentar, a composição corporal e os parâmetros bioquímicos em indivíduos eutróficos e obesos que apresentam sono habitual curto (< 6 horas); avaliar as concentrações de 25 hidroxivitamina D3 (25D), as características bioquímicas e antropométricas em diferentes fenótipos, devido à obesidade e a resistência à insulina serem fatores confundidores pelas múltiplas alterações no metabolismo. Tratou-se de um estudo transversal com 116 indivíduos (76,7% mulheres e 23,3% homens), com idades entre 18 e 60 anos. Foram coletados dados socioeconômicos e sobre os hábitos de vida. Foi realizada avaliação antropométrica que incluiu peso, altura, circunferências da cintura (CC) e do pescoço (CP), e a realização do teste de bioimpedância tetrapolar. As análises bioquímicas incluíram colesterol total e frações, triglicérides, glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), insulina, proteína C-reativa, paratormônio, 25D, cálcio total, cálcio ionizável e fósforo. A avaliação do sono foi realizada por meio do Índice de Qualidade do Sono de *Pittsburgh* e da Escala de Sonolência de *Epworth*. O consumo alimentar foi avaliado por recordatório 24 horas. Os resultados mostraram correlação positiva entre a qualidade do sono e CC, CP, gordura corporal, proteína C-reativa, HbA1c, glicemia, insulina e HOMA-IR; e correlação negativa com a massa magra. Os indivíduos com curta duração do sono apresentaram consumo elevado de lipídeos no jantar, gordura saturada e suco industrializado adoçado em 24 horas. A curta duração do sono foi fator importante para o consumo elevado de calorias e a qualidade do sono foi fator importante para o IMC. Sobre a 25D, os resultados mostraram alta prevalência de deficiência/insuficiência. IMC, CC, % gordura corporal e massa magra foram fatores independentes para as concentrações de 25D. Houve correlação inversa entre 25D e índice HOMA-IR e HbA1c. A 25D e a CC foram fatores importantes à resistência à insulina. Em conclusão, a curta duração do sono está associada a alterações no consumo alimentar e consequentemente ao aumento do IMC, podendo levar a obesidade. O IMC elevado e o acúmulo de gordura corporal são fatores independentes para as concentrações de 25D, e a sua

deficiência está associada a diversas alterações metabólicas especialmente resistência à insulina.

Palavras-chave: Sono. Vitamina D. Obesidade. Resistência à insulina.

ABSTRACT

Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) present a significant and parallel increase in overall prevalence. Among the causes are the major changes that have occurred in lifestyle in recent decades, such as the decline in average hours of sleep and less exposure to the sun, which is important for the synthesis of vitamin D. Changes in sleep patterns are considered a new risk factor for several diseases, including insulin resistance, T2DM and obesity. Vitamin D deficiency has also been associated with these diseases. However, the data are controversial and inconclusive. The aim of this study was to evaluate dietary intake, body composition and biochemical parameters in normal weight and obese subjects that have short habitual sleep (<6 hours); evaluating the concentration of 25-hydroxyvitamin D3 (25D), the biochemical and anthropometric characteristics in different phenotypes given that obesity and insulin resistance are confusing factors due to the multiple changes they produce in the metabolism. A cross-sectional study of 116 individuals (76.7% women and 23.3% men) aged between 18 and 60 years was carried out. Socioeconomic and lifestyle data were collected. Anthropometric assessment was performed that included weight, height, waist circumference (WC) and the neck (NC), as well as a bioimpedance quadrupole test. Biochemical analyses included total cholesterol and fractions, triglycerides, blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), insulin, C-reactive protein, parathormone, 25D, total calcium, ionized calcium and phosphorus. A sleep evaluation was performed using the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale. Dietary intake was assessed by 24-hour recall. The results showed a positive correlation between the quality of sleep and CC, NC, body fat, C-reactive protein, HbA1c, blood glucose, insulin and HOMA-IR; and negatively correlated with lean mass. Individuals with short sleep duration showed a high intake of lipids at dinner, saturated fat and industrialized juice sweetened in 24 hours. The short duration of sleep was a determining factor for the high calorie intake and sleep quality was determinant for BMI. On the 25D, the results showed a high prevalence of deficiency/insufficiency. BMI, WC, % body fat and lean mass were independent factors for concentrations of 25D. There was an inverse correlation between 25D and HOMA-IR and HbA1c. The 25D and WC were important factors for insulin resistance. In conclusion, short sleep duration is associated with changes in food consumption and therefore to increased BMI and can lead to obesity. The high BMI and body fat accumulation are independent factors for concentrations of 25D, and its deficiency is associated with several metabolic changes, especially insulin resistance.

Keywords: Sleep. Vitamin D. Obesity. Insulin resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Padrão de sono de um adulto jovem	24
Figura 2. Efeito da restrição de sono no consumo alimentar.....	27
Figura 3. Estrutura química do ergocalciferol e do colecalciferol	29
Figura 4. Síntese e metabolismo da vitamina D	31
Figura 5. Avaliação da composição corporal por bioimpedância	39
Figura 6. Ilustração de um exemplo de medida caseira.....	42
Artigo 1	
Figura 1. Diagrama dos estudos incluídos na revisão.	49
Figura 2. Resumo dos efeitos da privação parcial do sono no consumo alimentar	58
Artigo 2	
Figura 1. Consumo de macronutrientes e porcentagem de calorias nas refeições realizadas em 24 horas pelos indivíduos	86
Figura 2. Horário das refeições realizadas em 24 horas.	87
Figura 7. Resumo das alterações investigadas.....	155

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Localização de receptores da 1,25D.....	32
Quadro 2. Avaliação da exposição ao sol.....	37
Tabela 1. Características dos indivíduos da amostra geral.....	45

Artigo 1

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos na revisão.....	64
--	----

Artigo 2

Tabela 1. Características dos indivíduos de acordo com a avaliação antropométrica (média±desvio padrão).	84
Tabela 2. Características dos grupos de acordo com os padrões de sono, escore de sonolência diurna e qualidade do sono (média±desvio padrão).	84
Tabela 3. Consumo de nutrientes, fibras e calorias pelos grupos (média±desvio padrão).	85
Tabela 4. Regressão linear dos fatores relacionados ao consumo calórico total.	88
Tabela 5. Regressão linear dos fatores relacionados ao IMC.	89

Artigo 3

Tabela 1. Características dos indivíduos de acordo com os padrões de sono, qualidade do sono e sonolência diurna.	102
Tabela 2. Características antropométricas e bioquímicas dos indivíduos de acordo com a duração do sono.....	103
Tabela 3. Regressão linear dos fatores relacionados à glicemia de jejum.....	104
Tabela 4. Correlação entre padrões do sono, parâmetros antropométricos e bioquímicos. .	105

Artigo 4

Tabela 1. Perfil socioeconômico, de saúde e hábitos de vida dos voluntários.	118
Tabela 2. Perfil metabólico (média±desvio padrão) de acordo com a classificação da concentração de vitamina D.	119
Tabela 3. Regressão linear das variáveis metabólicas que influenciam na concentração de vitamina D plasmática.	121

Artigo 5

Tabela 1. Características dos indivíduos incluídos no estudo de acordo com os grupos.	135
Tabela 2. Características antropométricas, clínicas e bioquímicas (média±desvio padrão) dos grupos.	136
Tabela 3. Correlação entre a concentração de vitamina D plasmática, dados clínicos, bioquímicos e antropométricos.	138
Tabela 4. Regressão linear das variáveis que influenciam o índice HOMA-IR.	139

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25D	1 α 25 hidroxivitamina D3
25D	25 hidroxivitamina D3
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ALT	Alanina Aminotransferase
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
AST	Aspartato Aminotransferase
CC	Circunferência da Cintura
CECOM	Centro de Saúde da Comunidade - Unicamp
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CP	Circunferência do Pescoço
CTRL	Grupo Controle
DBP	Proteína Ligante da Vitamina D
DEXA	Densitometria por dupla emissão de raios-X
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiografia
EOG	Oculograma
ESS	Escala de Sonolência de <i>Epworth</i>
EVA	Escala Visual Analógica
GGT	Gama Glutamiltransferase
GH	Hormônio do Crescimento
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment Insulin</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFG	Glicemia de Jejum Alterada
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IL-1	Interleucina-1

IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
Lepr	Receptor de Leptina
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NREM	<i>NonRapid Eye Movement</i>
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de <i>Pittsburgh</i>
PTH	Paratormonio
PYY	Peptídeo YY
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RI	Resistência à Insulina
RXR	Receptor de Ácido Retinóico
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SM	Síndrome Metabólica
SNS	Sistema nervoso simpático
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SWS	<i>Slow Wave Sleep</i>
T4	Tiroxina livre
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TNFα	Fator de necrose tumoral-alfa
TSH	Tireotropina
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
UVB	Radiação Ultravioleta B
VDR	Receptor de Vitamina D
VTA	Área Tegmental Ventral
WASO	<i>Wake After Sleep Onset</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	SONO.....	22
1.1.1	Restrição do Sono	24
1.1.2	Sono, Metabolismo e Consumo Alimentar	25
1.1.3	Sonolência Diurna Excessiva	28
1.2	VITAMINA D	28
2	OBJETIVO GERAL	34
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
3	MÉTODOS.....	35
3.1	Participantes.....	35
3.2	Critérios de Inclusão e Exclusão.....	35
3.3	Delineamento do Estudo	36
3.4	Avaliação Socioeconômica e dos Hábitos de vida	36
3.5	Avaliação da Exposição ao Sol.....	37
3.6	Avaliação Antropométrica.....	38
3.7	Avaliação Clínica.....	39
3.8	Análises Bioquímicas	39
3.9	Avaliação dos Padrões de Sono	40
3.10	Avaliação do Consumo Alimentar.....	41
3.11	Demais Variáveis	42
3.12	Análise Estatística.....	43
4	RESULTADOS	44
	ARTIGO 1	46
	Efeito da privação do sono no consumo calórico, na sensação de fome e nas preferências alimentares em adultos	46
	ARTIGO 2	79

Relação da restrição do sono com o elevado consumo de gordura saturada e de sucos industrializados adoçados em indivíduos adultos.....	79
ARTIGO 3	97
Efeitos da restrição habitual do sono na composição corporal e no controle glicêmico	97
ARTIGO 4	112
Composição corporal como principal fator no <i>status</i> de vitamina D sérica em adultos	112
ARTIGO 5	129
Influência da vitamina D na resistência à insulina em indivíduos adultos de diferentes fenótipos	129
5 DISCUSSÃO GERAL.....	149
6 CONCLUSÃO GERAL.....	153
7 REFERÊNCIAS.....	156
8 ANEXOS	167
8.1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	167
8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	170
8.3 Questionários para Avaliação dos Padrões de Sono.....	171

1 INTRODUÇÃO

A obesidade alcançou proporções epidêmicas na sociedade moderna, estando presente em 22,1% das mulheres e 16,5% dos homens brasileiros (1). Definida pelo excesso de gordura corporal esta associada ao aumento do número de comorbidades, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que tem apresentado um significativo e paralelo aumento na prevalência global (2). Em 2011 havia 366 milhões de pessoas no mundo com DM2, estima-se que este número deverá aumentar para 552 milhões até 2030 (3). Uma das explicações para o desenvolvimento do DM2 na obesidade consiste na sinalização de insulina prejudicada, também chamada de resistência à insulina (RI), que leva ao aumento da demanda de insulina e ao aumento da sua produção pelas células- β pancreáticas por mecanismo compensatório. Se a RI for prolongada ou agravada as células- β perdem gradativamente a capacidade de produzir insulina para atender a demanda, resultando em um aumento nos níveis circulantes de glicose e, finalmente, no desenvolvimento do DM2(4). A obesidade, especialmente abdominal, e a RI podem caracterizar a presença de síndrome metabólica que é um fator para a ocorrência de eventos cardiovasculares (5).

Atualmente, sabe-se que há uma complexa interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais no desenvolvimento da obesidade e DM2, porém ainda é necessário estabelecer a compreensão dos mecanismos envolvidos nestes processos, partindo das evidências de que a predisposição individual para obesidade e DM2 reflete a complexa relação entre os fatores citados (6).

Com relação aos hábitos de vida, grandes mudanças ocorreram nas últimas décadas, entre elas o comportamento sedentário, o tempo prolongado assistindo TV (7), o aumento no consumo de *fast foods* (8), a menor exposição ao sol (9) e o declínio da média de horas de sono(10).

Em 1960 a duração do sono era de 8 a 8,9 horas (11), porém a média ≤ 6 horas de sono em 24 horas aumentou em todos os grupos etários (10). Evidências experimentais e clínicas sugerem que a duração do sono ou a qualidade deste podem afetar a sensação de fome e o comportamento alimentar. Atualmente, as alterações nos padrões de sono são consideradas um novo fator de risco para diversas doenças, entre elas a resistência à insulina, DM2 e a obesidade (12-17). Alguns estudos observaram que a cada hora perdida de sono há um aumento nas chances de sobrepeso ou obesidade (18) e que indivíduos que dormem menos de 6 horas por noite tendem a apresentar maior peso corporal, IMC, porcentagem de

gordura corporal e circunferência abdominal quando comparados a indivíduos que dormem de 7 a 8 horas por noite (19,20).

Apesar das evidências da relação das alterações nos padrões de sono com a obesidade, há divergência nos estudos devido a grande maioria ser de intervenção, realizados em laboratório com indivíduos saudáveis e com sono habitual adequado, ficando a dúvida se os resultados podem ser extrapolados. Os estudos transversais realizados incluem trabalhadores noturnos, não apresentam parâmetros antropométricos e bioquímicos em detalhes. Há, portanto, a necessidade de estudos transversais com indivíduos que têm normalmente sono curto para avaliação do consumo alimentar, da composição corporal e dos parâmetros bioquímicos.

Quanto à exposição ao sol, esta é responsável pela produção de vitamina D. A luz solar direta e a radiação ultravioleta B (UVB) produzem a maior parte da vitamina D necessária aos humanos e a parte complementar (10% a 20%) é fornecida a partir de fontes dietéticas. Entretanto, alguns fatores podem influenciar nessa produção como a quantidade de raios UVB, a quantidade de melanina e o envelhecimento (21-23). Além do já conhecido papel no metabolismo osteomíneral, a vitamina D desempenha outras importantes funções. A evolução das pesquisas e a descoberta da presença e alta afinidade do receptor da vitamina D em tecidos não relacionados ao metabolismo ósseo mudou o foco das investigações, sendo a vitamina D atualmente considerada um hormônio esteroide com significativa influência no metabolismo e proliferação celular. Foram identificados 2,776 sítios para ligação do VDR e 229 genes expressos por mudanças nas concentrações de vitamina D (24). Devido à complexa ação que desempenha, a vitamina D tem sido amplamente pesquisada, assim como seu papel em diversas doenças. Alguns estudos demonstram a relação de baixos níveis desta com obesidade, alteração da glicemia de jejum e DM2 (25-28).

Embora haja uma gama de pesquisas com a vitamina D, os dados são controversos de acordo com a localização, a raça, o estado nutricional, entre outros fatores. Considerando a alta prevalência da deficiência da vitamina D, torna-se necessário investigar quais são os fatores de maior influência nas suas concentrações e as alterações metabólicas que podem ocorrer na deficiência/insuficiência da mesma. Devido a obesidade e a resistência à insulina serem fatores confundidores, quando presentes no mesmo indivíduo pelas múltiplas alterações no metabolismo, há também a necessidade da investigação de diferentes fenótipos.

Deste modo, este estudo teve como principal objetivo investigar a relação entre as alterações nos padrões de sono e da concentração de vitamina D na obesidade e resistência à insulina.

1.1 SONO

O sono é um estado fisiológico que ocorre de maneira cíclica por comportamentos de repouso e atividade, compondo um ciclo vigília-sono rudimentar com ritmo circadiano. Em condições naturais esse ritmo apresenta sincronização com fatores ambientais e oscila em um período de 24 horas. Os fatores exógenos que sincronizam o ciclo sono-vigília são a alternância de dia-noite (claro-escuro), os horários escolares e de trabalho ou lazer. O ciclo sono-vigília também é regulado de forma endógena por uma estrutura neural localizada no hipotálamo, o núcleo supraquiasmático considerado o relógio biológico dos mamíferos (29). As informações recebidas por este são repassadas ao organismo por vias neurais e humorais. A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), produzida pela glândula pineal, é o principal hormônio responsável pela transdução da informação fótica ambiental ao organismo. É regulada pelo relógio endógeno e em alguns casos diretamente pela luz (30). Apesar do ciclo sono-vigília ser o ritmo circadiano mais evidente em humanos, o sono também é regulado por um processo homeostático que controla o acúmulo de sono e a sua recuperação. Este depende da vigília prévia e da qualidade e duração do sono (31).

A produção do sono é uma das mais importantes funções do encéfalo e depende da ativação diferencial de uma série de sistemas de neurotransmissão e da composição de eventos sincronizados, que resultam das atividades de redes neuronais integradas pelas conexões do sistema tálamo-cortical (32). Durante o sono são sintetizadas proteínas para manutenção e expansão das redes neuronais ligadas à memória e ao aprendizado.

O sono é um estado ativo e complexo, composto por vários estágios que se alternam durante a noite (33). As investigações sobre os estágios do sono iniciaram com as primeiras imagens gráficas das correntes elétricas do córtex cerebral que foram obtidas por Hans Berger em 1929, por meio de eletrodos de agulhas introduzidos no couro cabeludo e denominadas eletroencefalograma (EEG) (34). A composição do sono por estágios alternantes foi feita anos mais tarde (1937) por Loomis, Harvey e Hobart. Foi observado que os estágios possuem padrões eletroencefalográficos característicos de acordo com a frequência e

amplitude das ondas, diferentes daqueles observados na vigília (35). Somente em 1953 a dessincronização cortical que ocorre durante o sono foi considerada um fenômeno natural e cíclico, sendo estabelecida como fase específica em que também ocorriam movimentos oculares rápidos caracterizados como sono REM (*Rapid Eye Movement*) (36). Em momentos nos quais o paciente parecia dormir profundamente, os autores observaram a presença de movimentos oculares em associação com movimentos corporais e irregularidade respiratória, sugerindo uma possível associação destes episódios com a ocorrência de sonhos. Esta observação foi comprovada através do registro dos movimentos oculares pelo eletro-oculograma (EOG) e do tono muscular na região submentoniana. A diferenciação entre movimentos oculares do sono foi realizada pelos mesmos autores em 1955 com a distinção entre sono REM, associado com o estágio de sono em que ocorriam sonhos, dos movimentos oculares lentos registrados no início do sono, ou fase I, não-REM (37). Desta forma o sono passou a ser compreendido como sono REM e sono NREM (*NonRapid Eye Movement*). A ocorrência de um ciclo básico de sono caracterizado pela ocorrência de sono REM a cada 90 minutos após uma sequência dos estágios do sono NREM, repetindo-se de 5 a 6 vezes durante a noite foi descrita em 1957 (38).

O sono NREM é composto por 4 estágios (1, 2, 3 e 4) em grau crescente de profundidade. Da vigília relaxada o indivíduo passa para o estágio 1, seguido pelo estágio 2 e com o aprofundamento gradual do sono iniciam-se os estágios 3 e 4. Ocorre o aumento progressivo de ondas lentas, conforme avança do estágio 1 para o estágio 4 do sono NREM. Os estágios 3 e 4 são denominados sono delta ou sono de ondas lentas. O primeiro período de sono REM é curto, com duração de 2 a 10 minutos. Os estágios 3 e 4 possuem maior duração nos primeiros ciclos enquanto ocorre um aumento progressivo do sono REM durante a noite podendo atingir de 30 a 45 minutos nos últimos ciclos (33, 39). A Figura 1 demonstra o padrão de sono de um adulto jovem adaptado por Kelly (40). O estágio 1 do sono e o sono REM são representados no mesmo nível devido aos seus padrões muito semelhantes no EEG.

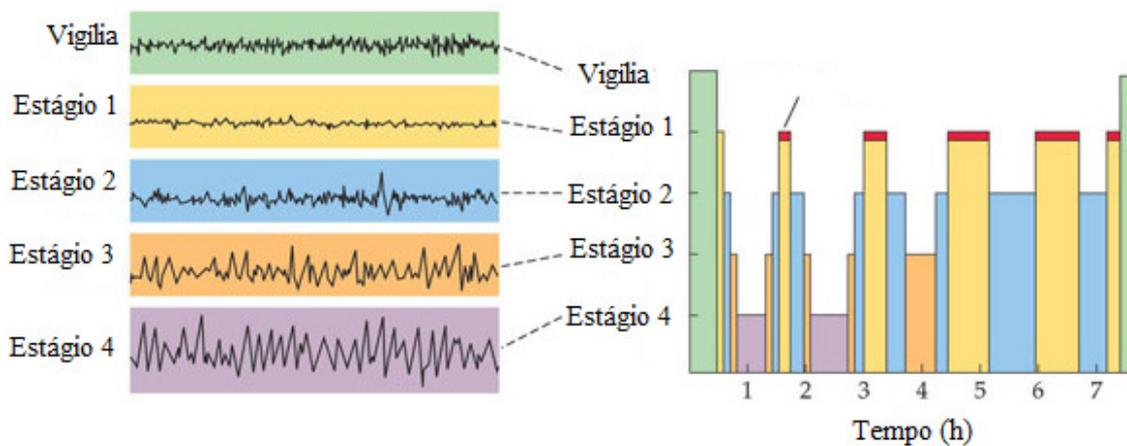


Figura 1. Padrão de sono de um adulto jovem. Fonte: adaptado de Kelly, 1991 (40).

Divisão dos estágios de acordo com a profundidade do sono e as proporções destes em relação ao tempo total de sono (41,42):

Estágio 1: transição entre o estado de vigília e o sono, com ondas de baixa voltagem. Corresponde de 2 a 5% do tempo total do sono;

Estágio 2: caracterizado por ondas de baixa voltagem, sendo interrompido por ondas de alta amplitude. Corresponde de 45 a 55% do tempo total de sono;

Estágio 3: caracterizado por ondas delta, que possuem baixa frequência e alta amplitude. Corresponde a 8% do tempo total do sono;

Estágio 4: ocorre uma predominância de ondas delta, lentas. Corresponde de 10 a 15% do tempo total de sono.

O sono REM corresponde de 20 a 25% do tempo total de sono. É um estágio profundo e com dificuldade de despertar, entretanto é caracterizado por um padrão eletrencefalográfico que se assemelha ao da vigília com olhos abertos, ou mesmo com o estágio 1 do sono NREM, sendo portanto também denominado sono paradoxal ou sono dessincronizado (43).

1.1.1 Restrição do Sono

A necessidade de sono (duração) varia ao longo da vida e de pessoa para pessoa. A *National Sleep Foundation* recomenda a adultos (18 a 64 anos) de 7 a 9 horas de sono pra evitar problemas na saúde (44). No entanto, nas últimas décadas tem ocorrido a redução na duração do sono. Em 1960 a duração do sono era entre 8,0 e 8,9 horas (11). De 1985 até 2004,

a porcentagem de indivíduos que relataram média ≤ 6 horas de sono aumentou em todos os grupos etários (10). Dados mais recentes demonstraram que 41,3% dos adultos nos Estados Unidos relataram sono insuficiente frequente, 1-13 dias nos últimos 30 dias, e 16,8% relataram sono insuficiente entre 14-29 dias no mesmo período de tempo (45).

A curta duração do sono é definida como tempo de sono habitual igual ou inferior a 6 horas (46). Já a privação parcial do sono é considerada como a privação do sono em laboratório, com até 5 horas de duração (47). A privação total do sono é definida pela eliminação total do sono em 24 horas ou mais (48).

A avaliação do sono pode ser feita de forma objetiva, pela polissonografia, ou de forma subjetiva pelo auto-relato. A polissonografia de uma noite inteira realizada em laboratório é o método padrão-ouro para avaliação do sono e do diagnóstico dos distúrbios do sono. Na polissonografia as ondas cerebrais são avaliadas pelo eletroencefalograma (EEG), o nível de relaxamento muscular é visualizado pela eletromiografia (EMG) do mento e o eletro-oculograma pelos movimentos oculares (49).

Equipamentos alternativos à polissonografia foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir os custos e a complexidade, além de permitir a realização do exame em domicílio. É o caso da actigrafia que consiste no registro da atividade motora por dispositivo portátil colocado no punho (semelhante a um relógio de pulso) que realiza a detecção dos movimentos. É possível obter o tempo total de sono, tempo total acordado, número de despertares e a latência para o sono (50).

Já a avaliação subjetiva pelo auto-relato inclui a estimativa retrospectiva do tempo de sono habitual pelo uso de questionários devidamente estruturados e padronizados, ou do tempo médio prospectivo pelo preenchimento de diários do sono (17). Estes instrumentos podem ser utilizados na prática clínica a um baixo custo. Dois instrumentos muito utilizados são o Índice de Qualidade do Sono de *Pittsburgh* (PSQI) (51) e a Escala de Sonolência de *Epworth* (ESS) (52). Há evidências da confiabilidade da consistência interna e validade de ambos (53-55).

1.1.2 Sono, Metabolismo e Consumo Alimentar

Por ser um estado comportamental complexo a função do sono não está completamente estabelecida. Além da conhecida função na restauração dos níveis normais de atividade e o equilíbrio entre as diferentes partes do sistema nervoso central, o sono tem um

importante papel na secreção e inibição de diversos hormônios. Durante o sono ocorre a secreção do hormônio de crescimento (GH) e da prolactina, e a inibição de cortisol e da tireotropina (TSH). O eixo gonadotrófico também sofre influência do sono, mas os efeitos moduladores não se limitam aos hormônios do eixo hipotálamo-pituitária, eles também são observados para os hormônios que controlam o apetite (39,56).

No que se refere ao apetite, existem dois peptídeos endógenos associados à fome e à saciedade: leptina e grelina. A leptina, produzida principalmente pelo tecido adiposo, é um regulador do apetite pela inibição da ingestão de alimentos e pelo aumento do gasto energético (57). A grelina, por outro lado, é um hormônio estimulante do apetite liberado pelas células do estômago (58). O sono parece influenciar estes hormônios, pois no seu decorrer as concentrações de leptina encontram-se elevadas (59) e também ocorre o aumento das concentrações de grelina seguido da sua diminuição no período da manhã. A grelina induz o sono de ondas lentas e a secreção noturna de hormônio do crescimento (60).

Estudos de intervenção avaliaram as concentrações de leptina, sob um rigoroso controle de atividade física e alimentação, e observaram sua redução após a privação parcial do sono (61,62). Os mesmos autores utilizaram protocolo diferente para evitar flutuações na fome e saciedade relacionadas às refeições na restrição do sono. A ingestão calórica dos indivíduos consistiu na infusão de glicose intravenosa constante de 5 g/kg de peso corporal por 24 horas sem outra fonte calórica. A concentração de leptina diminuiu e grelina aumentou na restrição sono (63). Taheri e colaboradores (15) também demonstraram a diminuição da leptina e o aumento da grelina em um estudo transversal. Os efeitos da restrição do sono na ingestão alimentar pelas alterações na leptina e grelina são apresentados na Figura 2 (64).

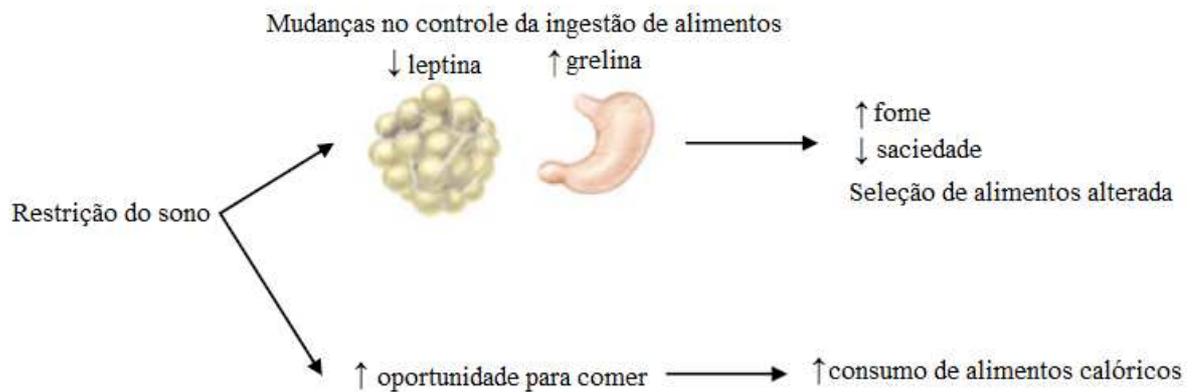


Figura 2. Efeito da restrição de sono no consumo alimentar. Fonte: adaptado de Zimberg e colaboradores, 2012 (64).

Outro hormônio relacionado ao apetite é o peptídeo YY (PYY), produzido nas porções mais baixas do intestino delgado e colo pelo estímulo direto da presença de nutrientes no intestino, e também por reflexos originados na porção alta do intestino. O PYY suprime a ingestão alimentar (65). Há evidências de significativa redução em sua concentração associada à restrição do sono, ou seja, o sono restrito altera a regulação hormonal do apetite predispondo ao aumento do consumo calórico (66).

Com relação ao consumo alimentar há evidências do aumento do consumo calórico na restrição do sono. Em um estudo de intervenção realizado com duas noites de sono adequado (> 8 h), seguidas por quatro noites de aumento gradativo da restrição do sono (7 h / 6 h / 6 h e 4 h), seguidas ainda por duas noites de recuperação do sono (> 8 h) e alimentação *ad libitum* houve aumento significativo no consumo calórico (20%) após a restrição do sono (67). Resultado semelhante foi observado por Brondel e colaboradores (68) em estudo de intervenção *crossover* com restrição do sono de 4 h vs. sono regular (8 h) com 48 h cada condição e alimentação *ad libitum*. Na restrição do sono os indivíduos consumiram 22% mais calorias. St-Onge e colaboradores (69) também observaram o aumento no consumo calórico em estudo de intervenção com restrição do sono de 4h vs. sono habitual (9 h), com 5 noites cada. As mulheres tiveram aumento de 15,3% no consumo calórico e os homens 9,2% após a restrição do sono. A preferência por alimentos calóricos também já foi observada (70). Em geral os estudos são realizados com indivíduos eutróficos, saudáveis e com sono regular.

Devido à curta duração muitos estudos de intervenção não observaram ganho de peso ou alterações na composição corporal dos indivíduos, entretanto a associação entre ganho de peso e a restrição do sono é um achado comum na literatura (14,15,71).

1.1.3 Sonolência Diurna Excessiva

A sonolência diurna excessiva ou hipersonia é definida como a incapacidade de se manter acordado durante o dia, o que resulta em sonolência e lapsos de sono não intencionais. A sonolência diurna apresenta diferentes níveis de gravidade e geralmente ocorre em situações monótonas (72). A sonolência diurna é caracterizada por uma alteração no desempenho cognitivo que se manifesta pela dificuldade de fixar e manter a atenção, pela perda de memória, pela diminuição da capacidade de planejamento estratégico, prejuízo na coordenação motora fina, dificuldade de controlar impulsos e raciocínio obnubilado (73).

Entre as consequências estão o prejuízo do desempenho das atividades profissionais, prejuízo nas relações familiares e sociais e alteração no desempenho cognitivo que pode resultar na principal e mais grave consequência, o risco aumentado para acidentes de trabalho e/ou trânsito (74,75).

Entre as principais causas da sonolência diurna estão a duração e a qualidade do sono, o horário de despertar, o uso de medicamentos e drogas, e as condições neurológicas e clínicas com impacto direto no sono como a ansiedade, depressão, epilepsia e hipotireoidismo. A sonolência diurna também pode estar associada à apneia obstrutiva do sono e à narcopleisia (76-78).

1.2 VITAMINA D

A vitamina D é um esteroide lipossolúvel derivado do 7-deidrocolesterol (7-DHC) interligado por meio de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas que acontecem em células de diferentes tecidos (79). Vitamina D é um nome genérico e indica molécula composta por anéis com diferentes cadeias laterais, classificada quimicamente como seco-esteroide, pois os anéis são derivados do colesterol que tem a estrutura básica dos esteróides com um destes anéis clivados (80).

A vitamina D pode ser encontrada em duas formas, como ergocalciferol (vitamina D2) produzida pelas plantas e como colecalciferol (vitamina D3) produzida na pele humana pela ação da luz ultravioleta no 7-deidrocolesterol (81) (Figura 3).

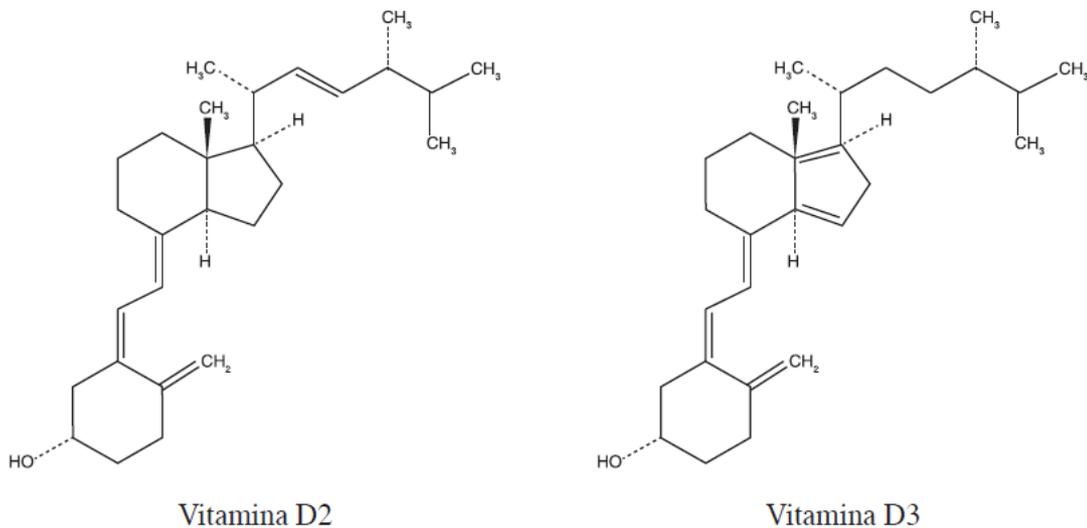


Figura 3. Estrutura química do ergocalciferol (vitamina D2) e do colecalciferol (vitamina D3) (81).

A maior parte da vitamina D necessária aos humanos é fornecida pela síntese na pele através da luz solar e por pequena quantidade complementar (10% a 20%) proveniente de fontes dietéticas (21).

No que se refere à alimentação, quando ingerida a vitamina é incorporada aos quilomícrons e absorvida pelo sistema linfático. A maior absorção ocorre no intestino delgado e a maior parte (80%) é absorvida, sem problemas quanto à biodisponibilidade. Pode ocorrer um prejuízo na absorção somente na presença de doenças que alteram o metabolismo lipídico (82,83). Não há grande variedade de alimentos fonte de vitamina D, sendo os de maior teor o salmão, sardinha, atum e óleo de fígado de peixe. Alimentos como carne vermelha, leite integral e manteiga possuem quantidades bem inferiores. Os cogumelos possuem boa quantidade de vitamina D quando comparados a outros alimentos de origem vegetal. Entretanto, tanto os peixes quanto os cogumelos não fazem parte do hábito alimentar da população brasileira, sendo a maior parte obtida pela síntese através da luz solar (21,84).

Para que a síntese da vitamina D aconteça na pele a luz solar deve ser direta e a radiação ultravioleta B (UVB - 290 e 315 nanômetros). A quantidade de raios UVB pode variar de acordo com as estações do ano e a latitude. No inverno e quanto maior a distância da Linha do Equador as quantidades de raios são menores (22). Grandes quantidades de melanina e o envelhecimento também são fatores que influenciam a síntese cutânea de vitamina D (85).

A vitamina D após a síntese cutânea entra na circulação unida à proteína ligante da vitamina D (DBP), sendo transportada para o fígado onde é hidroxilada resultando na 25-hidroxitamina D3 (25D), maior forma circulante da vitamina no organismo. A produção da forma hormonal da vitamina ocorre principalmente nos rins onde é metabolizada pela enzima 1α -hidroxilase (CYP27B1), formando a $1\alpha,25$ hidroxivitamina D3 (1,25D) conforme demonstrado na Figura 4 (86-88).

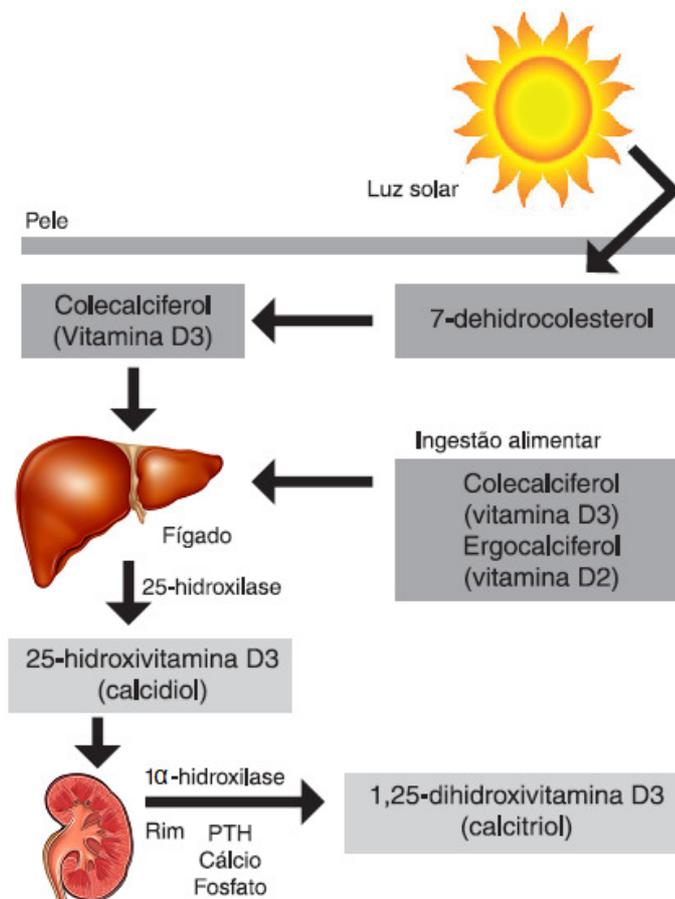


Figura 4. Síntese e metabolismo da vitamina D. Fonte: Fonte: Haussler et al, 2008 (86); Kimball et al, 2008 (87); Peters e Martini, 2014 (88).

A produção do calcitriol é regulada principalmente pelas concentrações da 1,25D, paratormônio (PTH), e concentrações séricas do cálcio e fosfato. Também unida a DBP, a 1,25D circula associando-se ao receptor de vitamina D (VDR), que é um fator de transcrição nuclear, formando um complexo que ligado ao receptor de ácido retinóico (RXR) forma heterodímeros dando início a cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos (86,87).

A função clássica da 1,25D é na homeostase do cálcio e no desenvolvimento de um esqueleto saudável pela sua ação no intestino, rins, ossos e na paratireoide. Entretanto, o VDR pode ser encontrado em diversos tecidos no organismo e outras funções são atribuídas a 1,25D.

As ações da 1,25D estão ligadas à modulação da expressão gênica nas células-alvo que possuem receptores para essa substância, com exceção apenas para os efeitos de curto prazo na absorção intestinal de cálcio. Foram identificados 2.776 sítios para ligação do VDR e 229 genes expressos por mudanças nas concentrações de vitamina D (24). O Quadro 1 mostra os tecidos nos quais os receptores da 1,25D foram identificados.

Quadro 1. Localização de receptores da 1,25D.

Esqueleto	Osteoblastos, condrócitos
Sistema linfático	Linfócitos ativados T e B, macrófagos, monócitos, baço, timo, amígdalas, linfonodos
Trato gastrointestinal	Células epiteliais intestinais, glândula parótida, cólon, estômago
Trato urinário	Rins (túbulos distal e proximal), bexiga
Músculos	Esquelético, cardíaco e liso
Sistema nervoso	Cérebro (muitos centros), gânglios sensoriais, medula espinhal
Sistema reprodutivo	Epidídimo, testículos, ovários, oviduto, útero, placenta, glândula mamária
Pele	Epiderme, fibroblasto, folículos de cabelo, queratinócitos, melanócitos, glândulas sebáceas
Sistema endócrino	Medula adrenal e córtex, pâncreas (células β), pituitária, tireoide, paratireoide

Fonte: Cominetti e Cozzolino, 2012 (89). Adaptado de Hannah e Norman, 1994 (90); Walters, 1992 (91).

Atualmente, a deficiência/insuficiência de vitamina D é considerada um importante problema de saúde pública com implicações no desenvolvimento de diversas doenças (87). Além da osteomalácea, caracterizada pela falha na mineralização da matriz orgânica dos ossos resultando em ossos fracos, a deficiência de vitamina D está associada à obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, entre outros (25-28).

Na obesidade, os possíveis mecanismos para baixas concentrações da vitamina são: baixa ingestão pela alimentação, síntese cutânea reduzida pelo menor tempo de exposição ao sol e alterações no metabolismo que envolvem a redução na ativação ou o sequestro de vitamina D pelo tecido adiposo (92).

Sob condições fisiológicas normais a concentração sérica de 1,25D é estritamente regulada, diferente do que ocorre na obesidade, tendo em vista que alguns trabalhos têm sugerido que em indivíduos obesos as concentrações 1,25D tendem a ser menores. Alguns trabalhos mostram que na obesidade há menor expressão das enzimas responsáveis pela 25 e

1 α hidroxilação da vitamina D, sugerindo a redução na ativação da vitamina (92,93). A deficiência da vitamina D na obesidade também pode estar ligada ao depósito da vitamina nos adipócitos, diminuindo a sua biodisponibilidade. Há correlação inversa entre vitamina D sérica, tecido adiposo total, visceral e subcutâneo, sugerindo que essa relação é independente do local de acúmulo de gordura (94).

A deficiência de vitamina D na resistência à insulina também é um achado comum. Estudos sugerem a associação entre a deficiência da vitamina e a resistência à insulina e em desarranjos da secreção de insulina, com consequente associação ao DM2, porém os mecanismos não estão compreendidos. A vitamina D pode agir direta e indiretamente na secreção de insulina. O efeito direto da vitamina na síntese e secreção de insulina é sugerido pela ligação de sua forma ativa nos receptores das células- β envolvendo elementos de resposta no gene promotor de insulina e sua transcrição pela vitamina. O efeito indireto parece ser mediado pelo fluxo de cálcio através da membrana celular. Entretanto, os dados disponíveis não são conclusivos e algumas vezes são confusos, havendo fortes evidências de que a obesidade e a resistência à insulina podem causar a deficiência da vitamina D, mas também sugerindo a possibilidade da deficiência da vitamina e o diabetes não estarem totalmente relacionados (95).

2 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação dos padrões de sono e das concentrações de vitamina D na obesidade e resistência à insulina através de metodologia utilizada na prática clínica.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as alterações que podem ocorrer em decorrência da privação do sono no consumo calórico, na distribuição dos nutrientes, nas preferências alimentares e na sensação de fome, por meio de uma revisão na literatura;
- Avaliar a relação da restrição do sono habitual (< 6 horas) na composição corporal e no consumo alimentar em uma amostra de indivíduos que varia da eutrofia à obesidade;
- Avaliar a relação dos padrões de sono habituais nos parâmetros bioquímicos e na composição corporal em uma amostra de indivíduos que varia da eutrofia à obesidade;
- Investigar o perfil metabólico de indivíduos com diferentes concentrações de vitamina D sérica, da deficiência à normalidade, e os principais fatores que a influenciam;
- Analisar a relação da vitamina D sérica com a obesidade, resistência à insulina, risco de evento cardiovascular e síndrome metabólica em diferentes fenótipos.

3 MÉTODOS

3.1 Participantes

Foi realizado um estudo transversal que incluiu indivíduos adultos, com idade entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos residentes na cidade de Campinas-SP ou região. Foram incluídos indivíduos de diferentes fenótipos quanto ao estado nutricional (eutróficos, sobrepeso e obesos grau I, II e III) e a presença ou ausência de resistência à insulina. Parte dos voluntários obesos era paciente do Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas da Unicamp, os demais voluntários eram também pacientes do hospital, do CECOM (Centro de Saúde da Comunidade – Unicamp) ou da comunidade acadêmica (alunos e funcionários da universidade).

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos somente indivíduos com valores normais de ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamiltransferase (GGT), indicando normalidade na função renal e hepática, importantes no metabolismo da vitamina D. Também foram incluídos indivíduos que faziam uso regular de medicamentos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e hipolipemiantes por via oral. Não foram incluídos aqueles que fizeram uso de medicamentos antibióticos e/ou anti-inflamatórios nos 15 dias que antecederam a participação na pesquisa. Os principais critérios de exclusão foram o uso de suplementação de vitamina D e cálcio, o uso de insulina, o diagnóstico de câncer, doença renal, hepática e/ou tireoidiana. Os demais critérios de exclusão foram: indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, indivíduos em programa de perda de peso, gestantes ou lactantes e indivíduos com baixo peso (índice de massa corporal $< 18,5 \text{ kg/m}^2$). Com relação ao sono os critérios de exclusão foram: trabalhadores noturnos, indivíduos que tinham viajado por diferentes fusos horários antes do estudo e indivíduos com ciclo de sono-vigília irregular.

3.3 Delineamento do Estudo

Os indivíduos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão foram convocados para participação na pesquisa. Todos foram informados sobre os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar deste estudo que foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas via Plataforma Brasil (Parecer CEP nº 483.905, CAAE: 21844313.5.000.5404). Foram coletados dados de identificação, dados socioeconômicos e sobre os hábitos de vida. Foi realizada avaliação clínica, antropométrica e bioquímica com os indivíduos em jejum. Também foram investigados os padrões de sono e o consumo alimentar. Todas as avaliações foram realizadas no mesmo dia. Foi oferecido um lanche após as avaliações. Os voluntários também receberam um resumo dos resultados e foram alertados sobre as alterações encontradas.

3.4 Avaliação Socioeconômica e dos Hábitos de vida

A investigação socioeconômica incluiu questões sobre renda e escolaridade. Foi considerada a renda média de toda a família no valor do salário mínimo no dia da avaliação. Os intervalos utilizados foram: < 1 salário mínimo; 1 a 5 salários mínimos; 6 a 10 salários mínimos e > 10 salários mínimos. Para escolaridade foram considerados: analfabeto (aquele que não sabe ler, nem escrever); ensino fundamental (séries básicas da educação, ou seja, 1ª a 8ª série); ensino médio (1ª a 3ª série); ensino superior (graduação); pós-graduação (especialização, mestrado, doutorado).

Foram investigados o uso de medicamentos, a presença de menopausa e os antecedentes familiares de doenças relacionadas à obesidade, como o DM2. Com relação aos medicamentos foi questionado o uso de anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e hipolipemiantes por via oral. A menopausa foi definida como término permanente das menstruações caracterizado por amenorreia por mais de 12 meses. Foram considerados antecedentes familiares parentes consanguíneos como pais e avós.

Os hábitos de vida avaliados foram o consumo de bebida alcoólica, o tabagismo e a prática de exercício físico. O consumo de bebida alcoólica foi avaliado de acordo com o número de doses consumidas ao mês. Uma dose correspondeu a uma taça de vinho (120 mL), um copo de cerveja (285 mL), uma dose de whisky, vodka ou cachaça (30 mL) ou uma taça

de coquetéis e licores (60 mL). Para o tabagismo foi considerada resposta afirmativa ao uso de cigarros, sendo classificados como tabagistas os indivíduos que fumavam e que fumaram mais de 100 cigarros durante a vida. Foram classificados como não fumantes aqueles que nunca fumaram ou que fumaram menos que 100 cigarros durante toda a vida e ex-fumantes aqueles que fumaram mais que 100 cigarros durante toda a vida e não fumavam mais. Com relação à prática de exercício físico os voluntários foram classificados em sedentários (aqueles que não praticavam nenhum exercício) ou em categorias que consideravam o tempo de exercício semanal: prática de exercício físico menor que 150 minutos semanais ou a prática maior ou igual a 150 minutos semanais (96).

3.5 Avaliação da Exposição ao Sol

A exposição ao sol foi avaliada pelo uso do Escore Semanal de Exposição ao Sol, referente à última semana, conforme demonstrado no Quadro 2. O escore considera a quantidade de tempo despendido ao ar livre todos os dias, variando de ≤ 5 min a ≥ 30 min, e a parte do corpo exposta ao sol. Os valores atribuídos ao tempo de exposição foram multiplicados pelos valores atribuídos à parte do corpo exposta ao sol resultando num valor diário. O escore final foi a soma dos valores dos dias da semana e do final de semana. O escore global varia entre 0 e 56 (97). O uso de protetor solar também foi avaliado.

Quadro 2. Avaliação da exposição ao sol (97).

Dias da semana	Tempo ao ar livre			Quantidade de pele exposta ao sol				Total Escore diário
	< 5 min	5-30 min	> 30 min	Mãos e face	Mãos, face e braços	Mãos, face e pernas	Roupa de banho	
Segunda-feira	0	1	2	1	2	3	4	
Terça-feira	0	1	2	1	2	3	4	
Quarta-feira	0	1	2	1	2	3	4	
Quinta-feira	0	1	2	1	2	3	4	
Sexta-feira	0	1	2	1	2	3	4	
Sábado	0	1	2	1	2	3	4	
Domingo	0	1	2	1	2	3	4	
Escore semanal								

3.6 Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica incluiu peso, altura, índice de massa corporal, circunferências e a determinação da composição corporal. O peso foi mensurado em quilogramas utilizando balança mecânica de precisão previamente calibrada (Welmi®). Os voluntários foram pesados sem calçado e vestindo roupas leves. A altura foi verificada utilizando estadiômetro subdividido em 0,1 cm. Para classificação do estado nutricional foi utilizado o índice de massa corporal (IMC) (98). Para as circunferências foi utilizada fita métrica flexível e inelástica. A circunferência da cintura foi medida com os indivíduos em pé, parados, com o diafragma relaxado e com o peso distribuído igualmente nos dois pés (99), foi padronizada a medida na cicatriz umbilical (100). A circunferência do pescoço foi realizada com os indivíduos eretos e com a cabeça posicionada no plano horizontal de *Frankfort*. A borda superior da fita métrica foi colocada logo abaixo da proeminência da laringe e aplicada perpendicularmente ao longo do eixo do pescoço (101). A composição corporal foi avaliada pelo teste de bioimpedância tetrapolar (Biodynamics Model 310®) após preparo que incluiu jejum de no mínimo 4 horas, bexiga vazia e mulheres fora do período menstrual. Os indivíduos também foram orientados a não realizar atividade física e não consumir bebidas alcoólicas no dia anterior ao exame. O uso dos eletrodos foi padronizado do lado direito do corpo. As pinças de conexão pretas foram conectadas nos eletrodos distais, sobre o dedo médio da mão e acima das articulações interfalângicas proximais dos dedos dos pés. As pinças vermelhas foram conectadas nos eletrodos proximais, na linha imaginária que divide a cabeça da ulna e se inicia no processo estiloide da ulna e na linha imaginária que divide os maléolos medial e lateral (Figura 5).

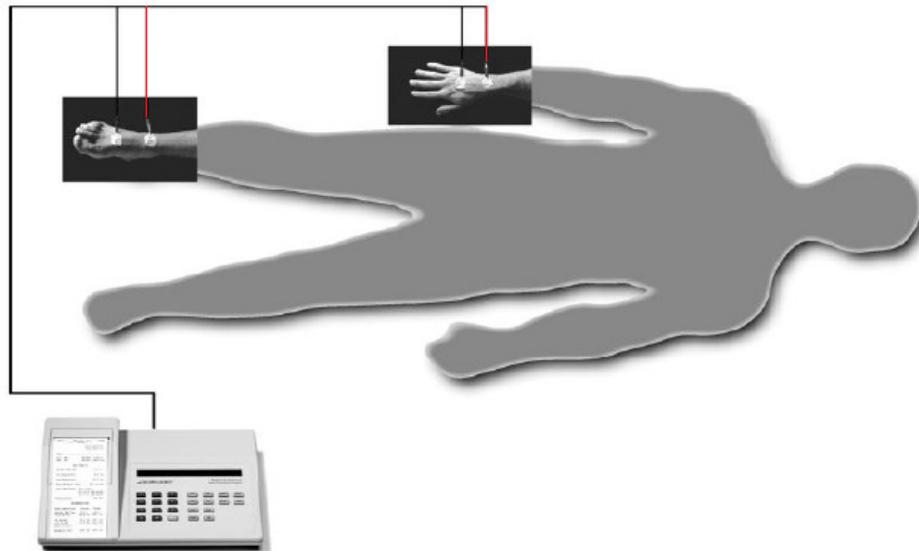


Figura 5. Avaliação da composição corporal por bioimpedância.

3.7 Avaliação Clínica

A pressão arterial foi aferida de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (102) utilizando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (OFTEC®). As medidas foram realizadas por um profissional devidamente treinado e após preparo dos voluntários que consistiu de repouso de 5 minutos em ambiente calmo. Todos foram orientados a não praticar atividade física antes da avaliação. Roupas, relógios e adornos foram removidos do braço e foi solicitado o silêncio durante a medida.

3.8 Análises Bioquímicas

As coletas de sangue foram realizadas com os indivíduos em jejum de 12 horas. As amostras foram armazenadas em freezer a -20°C . Foram analisados colesterol total (Cholesterol CHOD-PAP), triglicérides (Triglycerides GPO-PAP) e gama glutamiltransferase (GGT) por teste enzimático colorimétrico. Glicose (Glucu-quant Glucose/HK), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e ureia foram analisadas por teste UV. Hemoglobina glicada foi analisada por cromatografia líquida (HPLC), insulina

plasmática por imunoensaio quimioluminescente, proteína C-reativa (ultrassensível) pelo método nefelométrico, paratormônio por imunoensaio eletroquimioluminescente, 25(OH) vitamina D por imunoensaio quimioluminescente (CLIA - Diasorin Liason®), cálcio total por teste colorimétrico, cálcio ionizável por gasometria (ABL800 Flex - Radiometer), fósforo por teste fosfomolibdato UV, creatinina por teste cinético colorimétrico e TSH e tiroxina livre (T4) por imunoensaio eletroquimioluminescencia.

3.9 Avaliação dos Padrões de Sono

A avaliação do sono foi realizada por meio do número médio de horas de sono por noite, pelo preenchimento da Escala de Sonolência de *Epworth*, que avalia a sonolência diurna (103), e pelo Índice de Qualidade do Sono de *Pittsburgh*, também utilizado para a obtenção de dados dos padrões de sono e vigília (104). Os instrumentos foram traduzidos e validados para a população brasileira (105,106)

A sonolência diurna excessiva é caracterizada pelo aumento da propensão para dormir em circunstâncias consideradas inapropriadas. A Escala de Sonolência de *Epworth* é um questionário autoaplicável que avalia a probabilidade dos indivíduos adormecerem em oito situações envolvendo atividades cotidianas. O escore global varia de 0 a 24, sendo que os escores acima de 10 sugerem o diagnóstico da sonolência diurna excessiva (103,105).

O Índice de Qualidade do Sono de *Pittsburgh* fornece uma combinação de informações quantitativas e qualitativas sobre o sono. O questionário é composto por 19 questões autoaplicáveis e 5 questões respondidas pelos companheiros de quarto. As questões autoaplicáveis são agrupadas em 7 componentes com valores que variam de 0 a 3. Os componentes avaliam: qualidade subjetiva, latência, duração, eficiência habitual, distúrbios, uso de medicação para dormir e sonolência diurna. As pontuações dos componentes são somadas resultando num escore global que varia entre 0 e 21, quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Um escore global > 5 indica má qualidade do sono, quando os indivíduos apresentam grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes (104,106).

3.10 Avaliação do Consumo Alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio de recordatório 24 horas de um dia habitual da semana. Para auxiliar o relato e a precisão da informação foi utilizado Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos com imagens dos alimentos em medidas caseiras (107,108). Os dados dietéticos obtidos em medidas caseiras foram convertidos em gramas ou mililitros, e avaliados segundo a composição química por meio do programa de análise nutricional Avanutri®, versão 4.0. Para tanto foram utilizados dados de tabelas de composição de alimentos disponíveis no Brasil, com prioridade para a tabela a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (109). Após o cálculo foi aplicado o método do nutriente residual para controlar o efeito do consumo de energia nos nutrientes avaliados (110). Foram incluídos somente os dados de consumo maiores que 500 kcal/dia e menores que 5000 kcal/dia (111). As refeições foram determinadas pelo relato dos indivíduos, sendo consideradas: desjejum, colação, almoço, lanche, jantar e ceia. As refeições que não se enquadravam na determinação das refeições citadas foram consideradas lanche extra, independente do horário em que eram realizadas. As refeições realizadas com intervalos de até 30 minutos foram agrupadas e o horário em que ocorreu a primeira refeição foi utilizado nos cálculos (112). O consumo de café, suco industrializado adoçado e refrigerante comum foi computado. O consumo de café foi considerado independente do uso de açúcar ou adoçante com o objetivo de avaliar o consumo de cafeína. O objetivo na avaliação do consumo de bebidas industrializadas estava na análise do açúcar, portanto o consumo de suco industrializado e/ou refrigerante dietéticos foi desconsiderado.

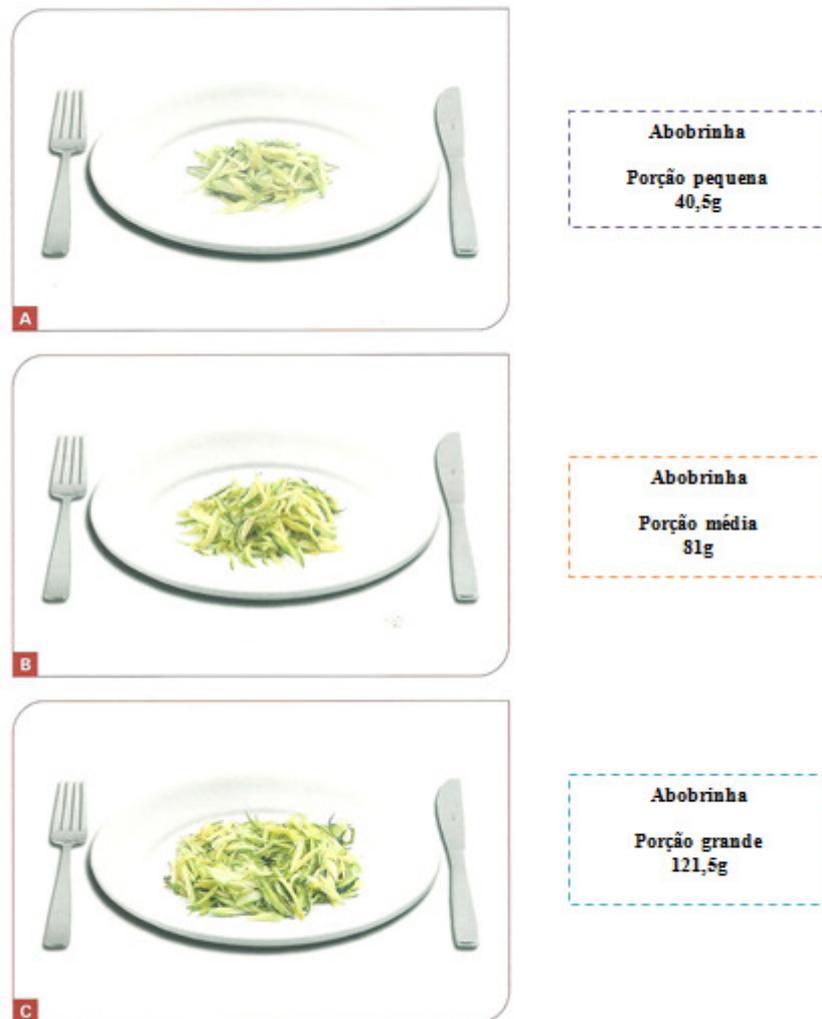


Figura 6. Ilustração de medidas caseiras de abobrinha refogada. Fonte: Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos (108).

3.11 Demais Variáveis

Foi utilizada a classificação de Holick e colaboradores (113) para vitamina D, considerando os seguintes valores: deficiência: < 20 ng/mL; insuficiência: 21 - 29 ng/mL; suficiência: 30 - 100 ng/mL. A tolerância à glicose foi avaliada pelos critérios da *American Diabetes Association* (114) que considera tolerância à glicose normal (70 a 99 mg/dL), tolerância reduzida (100 a 126 mg/dL) ou diabetes (> 126 mg/dL). A resistência à insulina foi avaliada pelo índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*) calculado pela fórmula $[(\text{insulina de jejum}) \times (\text{glicemia de jejum})] / 22,5$, onde insulina de jejum é dada em mU/l e a glicemia de jejum em mmol/l (115). Foram considerados resistentes à

insulina indivíduos com valores de HOMA-IR > 2,71, utilizado para a população Brasileira (116). O risco de evento cardiovascular em 10 anos foi calculado pelo Escore de *Framingham* (117) que fornece uma pontuação de acordo com o sexo, faixa etária, valores de pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, HDL-C, tabagismo e diagnóstico de diabetes. A síndrome metabólica (SM) foi classificada pelos critérios do *International Diabetes Federation – IDF* (118) que considera a circunferência abdominal alterada (≥ 94 cm para homens; ≥ 80 cm para mulheres) e a presença de mais 2 fatores: glicemia de jejum > 100 mg/dL incluindo DM; triglicérides ≥ 150 mg/dL ou uso de hipolipemiante; HDL-C < 40 mg/dL para os homens e < 50 mg/dL para as mulheres; e pressão arterial $\geq 130/85$ mm Hg ou uso de medicamento para hipertensão.

3.12 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada no programa *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) v.20 (119). Os dados das análises descritivas são apresentados em porcentagem e média \pm desvio padrão. Foram utilizados testes para dados sem distribuição normal. Para avaliação entre dois grupos foi utilizado o teste *Mann Whitney*. Para avaliação entre 3 ou mais grupos foi utilizado o teste *Kruskal-Wallis* e *Post hoc de Bonferroni*. Para as variáveis categóricas foi utilizado teste Qui-quadrado e quando necessário teste de *Fisher*. Para as associações foi utilizada correlação de *Spearman*. Para comparação de médias oriundas de grupos diferentes ao longo do tempo foi utilizado teste Anova. Regressão linear foi utilizada para avaliar os fatores que influenciam nas variáveis dependentes contínuas e regressão logística para avaliar os fatores que influenciam nas variáveis dependentes categóricas. O nível de significância adotado nesse estudo foi de 5%.

4 RESULTADOS

Foram incluídos 116 indivíduos (76,7% mulheres e 23,3% homens). As características estão na Tabela 1. O estudo foi realizado de dezembro de 2013 a maio de 2015, portanto os indivíduos foram avaliados em todas as estações do ano, sendo 35,2% no verão; 37,0% no outono; 8,3% no inverno e 19,4% na primavera. A maior parte dos indivíduos da amostra final (62,9%) apresentou deficiência/insuficiência de vitamina D. A maioria dos indivíduos não utilizava protetor solar (63%) no dia-a-dia. A média de vitamina D foi $28,32 \pm 7,89$ ng/mL, demonstrando insuficiência.

Quanto aos padrões de sono, a média de horas de sono foi $6,42 \pm 1,80$, inferior à recomendação da *National Sleep Foundation* de 7 a 9 horas de sono (44). A maioria dos indivíduos (63,3%) não apresentou sonolência diurna, porém a maioria (53,9%) apresentou uma má qualidade do sono pelo Índice de Qualidade do Sono de *Pittsburgh*.

A qualidade do sono apresentou correlação positiva com o IMC ($r: 0,27$; $p = 0,005$), ou seja, quanto pior a qualidade do sono maior o IMC. As concentrações de vitamina D apresentaram correlação inversa com o IMC ($r: -0,26$; $p = 0,007$).

Os resultados que atendem os objetivos serão expostos em 5 artigos independentes, e posteriormente será apresentada uma discussão, articulando-os.

Artigo 1: Efeito da privação do sono no consumo calórico, na sensação de fome e nas preferências alimentares em adultos

Artigo 2: Relação da restrição do sono com o elevado consumo de gordura saturada e de sucos industrializados adoçados em indivíduos adultos.

Artigo 3: Efeitos da restrição habitual do sono na composição corporal e no controle glicêmico

Artigo 4: Composição corporal como principal fator no *status* de vitamina D sérica em adultos.

Artigo 5: Influência da vitamina D na resistência à insulina em indivíduos adultos de diferentes fenótipos.

Tabela 1. Características dos indivíduos da amostra geral (n = 116).

Variável	Categoria	%	Média±DP
Idade	18 - 29	23,2	---
	30 - 39	24,1	---
	40 - 49	26,8	---
	50 - 60	25,9	---
IMC (kg/m ²)	18,5 – 24,9	31,3	---
	25,0 – 29,9	8,0	---
	30,0 – 34,9	16,1	---
	35,0 – 39,9	13,3	---
	≥ 40,0	31,3	---
Menopausa	Sim	23,5	---
	Não	76,5	---
Escore semanal exposição ao sol	---	---	19,40±11,35
Tolerância à glicose (ADA)	Normal (70 a 99 mg/dL)	65,2	---
	Reduzida (100 a 126 mg/dL)	6,3	---
	Diabetes (>126 mg/dL)	28,5	---
Síndrome Metabólica (IDF)	Sim	43,9	---
	Não	56,1	---
Escore de Framingham (%)	---	---	5,19±5,69
Vitamina D	≤ 20 ng/mL	14,8	---
	21 a 29 ng/mL	48,2	---
	>30 ng/mL	37,0	---
HOMA-IR	< 2,71	50	---
	>2,71	50	---

ARTIGO 1

Efeito da privação do sono no consumo calórico, na sensação de fome e nas preferências alimentares em adultos

Resumo

A redução no tempo de sono da população mundial vem ocorrendo nas últimas décadas devido às exigências e oportunidades da sociedade moderna. Esta redução nas horas de sono está associada ao risco de várias doenças como o diabetes tipo 2, hipertensão, doença cardiovascular e obesidade. Algumas doenças podem ocorrer devido à desregulação do controle neuroendócrino do apetite. No entanto, o efeito da privação do sono sobre o consumo alimentar é controverso, assim como as alterações hormonais e os mecanismos envolvidos no ganho de peso. Esta revisão teve como objetivo avaliar o consumo calórico, a sensação de fome, a distribuição dos nutrientes e as preferências alimentares na privação do sono. Estratégias de busca foram utilizadas para a pesquisa entre o ano 2000 e 2015. As palavras-chave utilizadas foram: *sleep deprivation, sleep duration, sleep restriction, diet, hunger, eating e food choice*. Foram investigadas somente fontes primárias indexadas no MedLine, resultando na inclusão de 15 estudos de intervenção. Os resultados mostraram que na privação parcial do sono ocorre o aumento predominante no consumo calórico sem associação clara entre a sensação de fome avaliada pelas concentrações hormonais (leptina, grelina e peptídeo YY) e pela escala analógica visual. A distribuição de macronutrientes foi alterada, observou-se maior consumo de carboidratos e lipídeos. Também foram fatores prevalentes na privação do sono o consumo calórico elevado durante a noite e a preferência por alimentos de alto teor calórico. Esses dados são importantes para a prática clínica e para ajudar na prevenção de doenças crônicas.

Palavras-chave: privação do sono, duração do sono, consumo alimentar, fome, escolhas alimentares.

1. Introdução

A redução do tempo de sono está entre as mudanças no estilo de vida que ocorreram nas últimas décadas devido às exigências e oportunidades da sociedade moderna. A *National Sleep Foundation* recomenda a adultos (18 a 64 anos) de 7 a 9 horas de sono (1). Esta era a realidade em 1960, quando a *American Cancer Society* mostrou através de uma pesquisa que a duração do sono era entre 8,0 e 8,9 horas (2). De 1985 até 2004, a porcentagem de indivíduos que relataram média ≤ 6 horas de sono aumentou em todos os grupos etários (3). Dados mais recentes demonstraram que 41,3% dos adultos nos Estados Unidos relataram sono insuficiente frequente, 1-13 dias nos últimos 30 dias, e 16,8% relataram sono insuficiente entre 14-29 dias no mesmo período (4).

Um dos primeiros estudos sugeriu que a restrição do sono pode aumentar a gravidade de doenças crônicas do envelhecimento (5). Estudos recentes demonstram que a redução do tempo de sono é um novo fator de risco para o diabetes tipo 2, resistência à insulina, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares (6,7) e obesidade (8-11). A relação entre a perda de sono, diabetes e obesidade pode ocorrer através de múltiplas vias, incluindo a regulação da glicose, resistência à insulina e a desregulação do controle neuroendócrino do apetite, que resultam num excessivo consumo alimentar e gasto energético reduzido (12).

A leptina é um dos hormônios que atuam no controle neuroendócrino. Liberada pelo tecido adiposo é um regulador do consumo alimentar pelo efeito inibitório neste e pelo aumento do gasto energético (13). Diversos estudos avaliaram as concentrações de leptina na privação parcial do sono, porém os resultados são controversos (9,14-18). A grelina, por outro lado, é um hormônio estimulante do apetite liberado pelas células do estômago (19). Diferenças na grelina e leptina podem aumentar o apetite, sendo esta uma possível explicação para o aumento de peso observado na curta duração do sono. No entanto, nem todos os estudos mostraram redução da leptina e aumento da grelina (9, 20), os efeitos na leptina e na grelina são controversos, podendo variar do aumento na leptina, sem alteração na grelina (15) até a manutenção das concentrações de leptina e grelina (17,18). Outro hormônio relacionado ao apetite é o peptídeo YY (PYY) e seu efeito também é controverso, havendo evidências de uma significativa redução em sua concentração associada à restrição do sono, ou seja, o sono restrito altera a regulação hormonal do apetite predispondo o aumento do consumo calórico (17). No entanto, também foi demonstrado que o PYY não é afetado pela duração do sono (20).

Os efeitos da privação do sono no consumo alimentar são controversos, assim como as alterações hormonais e os mecanismos envolvidos no ganho de peso. Embora já tenha sido demonstrado o aumento do consumo alimentar na privação do sono (15), a falta de associação entre estes foi observada em estudo de intervenção com adultos eutróficos (18). Já em um estudo transversal, a privação do sono foi relacionada ao baixo consumo calórico e de carboidratos entre adultos (21), e em um estudo com adolescentes a restrição do sono não foi associada ao balanço energético positivo (22). Os detalhes que envolvem a alimentação na curta duração do sono como a sensação de fome, a preferência por certos tipos de alimentos e se há um momento de maior consumo também não estão claros.

Considerando a falta de consenso entre os efeitos da privação do sono e sua relação com o aumento do consumo alimentar e, conseqüentemente obesidade, investigamos através de uma revisão se o consumo calórico é realmente afetado, se ocorrerem alterações na sensação de fome, na distribuição do consumo de nutrientes, nas preferências alimentares e nos horários de consumo de alimentos na privação do sono.

2. Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura com estratégias de busca que incluíram artigos de 2000 a 2015. Foram incluídos somente artigos de fontes primárias indexados na base de dados MedLine (via Pubmed). Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *sleep deprivation, sleep duration, sleep restriction, diet, hunger, eating e food choice*. Informações detalhadas sobre as combinações dos termos de busca utilizados em nossa estratégia de pesquisa estão no Suplemento 1.

A pesquisa foi restrita a estudos realizados em seres humanos. A privação do sono ("privação parcial do sono") foi considerada como a privação do sono em laboratório, com até 5 horas de duração (23). Portanto, foram critérios de inclusão estudos de intervenção realizados com adultos saudáveis que analisaram a ingestão alimentar, as escolhas alimentares e/ou a fome.

Os principais critérios de exclusão foram a presença de qualquer doença, programa de perda de peso, testes com drogas, estudos realizados com mulheres grávidas ou lactantes, crianças, adolescentes, trabalhadores noturnos e/ou trabalhadores de turnos e aqueles que abordaram privação total de sono, insônia, apneia obstrutiva do sono, entre outros. Todos os artigos elegíveis foram avaliados por duas pessoas em duas etapas: título e

resumo, e na sequência texto completo. A extração de dados incluiu informações sobre autores, ano, faixa etária, índice de massa corporal (IMC), tempo de privação do sono e procedimentos realizados.

3. Resultados

A busca resultou em 286 artigos, após a exclusão dos artigos duplicados 258 permaneceram. Após a triagem através dos resumos, 26 estudos foram considerados elegíveis. Somente 15 estudos de intervenção sobre a privação parcial do sono abordavam a ingestão alimentar, a fome e/ou as escolhas alimentares em adultos saudáveis e foram incluídos nesta revisão (Figura 1).

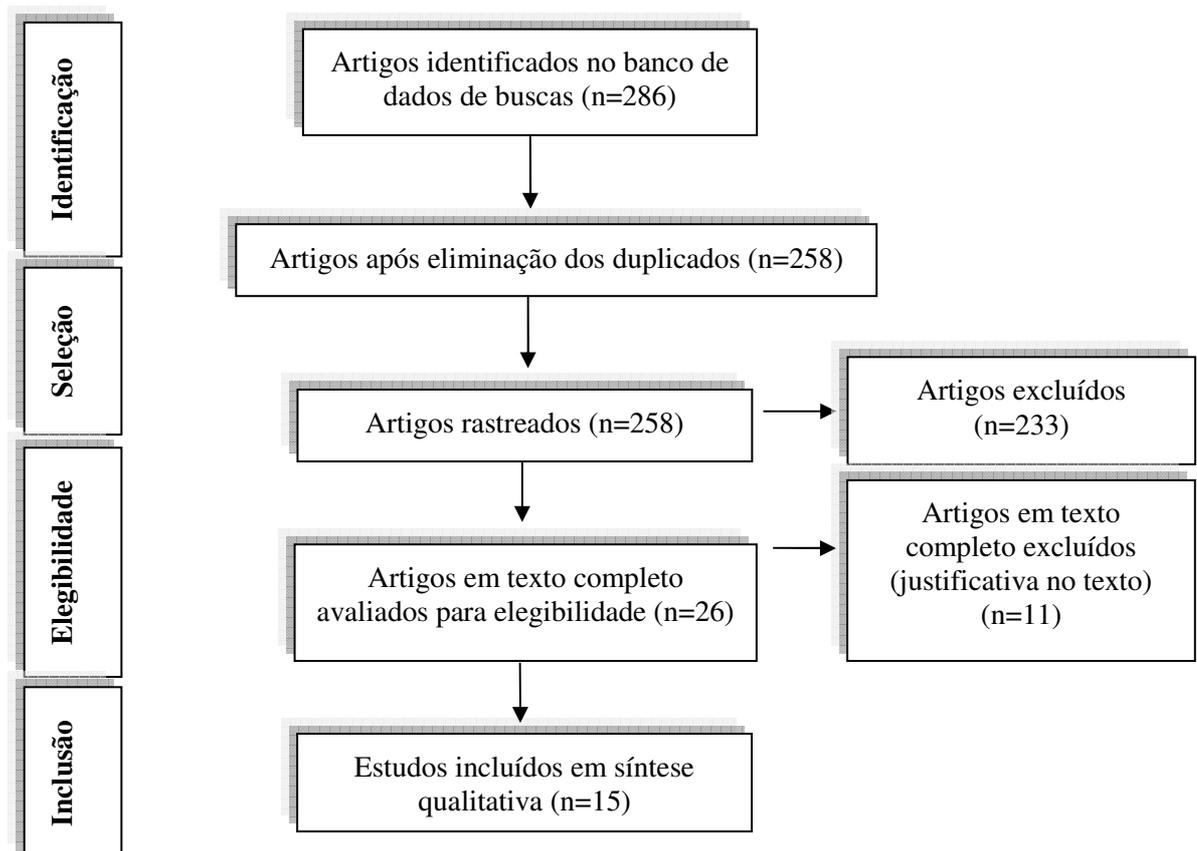


Figura 1. Diagrama dos estudos incluídos na revisão.

Em geral, os estudos tinham como critério de inclusão indivíduos que não faziam uso de nenhuma medicação (exceto contraceptivos orais em alguns estudos que incluíram mulheres), indivíduos que não trabalhavam em turnos ou trabalhadores noturnos, com duração

habitual do sono entre 7 e 9 h, sem dependência de drogas, não-fumantes, sem história de alcoolismo, sem doença aguda ou crônica, sem distúrbios alimentares e que não ingeriam café em excesso. A maioria dos estudos foi realizada com indivíduos com peso normal e alguns incluíram indivíduos com sobrepeso. Alguns estudos que incluíram obesos foram considerados nesta revisão porque estes eram a minoria, não prevalente.

A avaliação da ingestão alimentar foi o principal objetivo em alguns estudos, em outros não. No entanto, todos incluíram detalhes da alimentação na metodologia e respondiam ao menos uma questão desta revisão (Tabela 1).

Dois estudos foram realizados apenas com mulheres (15, 24), seis estudos foram realizados apenas com homens (18, 25-29) e 7 estudos com homens e mulheres (30-36).

Os participantes de onze estudos foram submetidos à polissonografia (18,25,26,28,30-34,36). Dois estudos utilizaram actigrafia (24,35). Um estudo utilizou diário do sono e escala visual analógica (EVA) para avaliar a duração e a qualidade do sono (27).

Em relação à ingestão alimentar, na maioria dos estudos a dieta foi *ad libitum*. Dois estudos foram conduzidos sob condições controladas de ingestão calórica, foi realizada no dia dos testes a infusão de glicose intravenosa constante por 24 h (5 g/kg de peso) sem outra fonte de calorias, portanto o consumo alimentar não foi avaliado (29,28). Dois estudos não avaliaram o consumo alimentar por ter sido mantido constante, controlado (26,36). As escolhas alimentares foram avaliadas em seis estudos (24,27,29,32,34,35). A sensação de fome e apetite foi avaliada utilizando escala analógica visual (15,18,26-30,32-34) e concentrações hormonais (15,18,24,26,29-31,34,36).

3.1 Consumo Calórico

Um aumento no consumo calórico foi observado tanto nos estudos em que a dieta foi controlada em uma parte do tempo e *ad libitum* em outra parte (31,33), quanto naqueles realizados com dieta *ad libitum* durante toda a intervenção (15,27,30). Um estudo avaliou a restrição do sono (5 h) vs. sono habitual (9 h) com dieta que atendia a necessidade calórica individual no período basal, seguida por dieta *ad libitum* que provia aproximadamente 130 – 150% calorias a mais. Durante a condição de 5 h de sono o consumo alimentar (avaliado por recordatório 24 h) foi aproximadamente 6% maior do que na condição 9 h de sono (31). Na restrição de sono de 4 h vs. sono regular (9 h), após um período basal com consumo alimentar controlado, seguido por dois dias com alimentos auto-selecionados, o consumo calórico foi

maior na condição de restrição do sono. As mulheres tiveram aumento de 15,3% e os homens de 9,2% no consumo calórico durante a restrição do sono (33).

Com o objetivo de avaliar o efeito do consumo calórico e do gasto energético no sono insuficiente equivalente a uma semana de trabalho, foi realizada restrição do sono crescente (7 h, 6 h, 6 h, e 4 h de sono/ noite). O consumo calórico aumentou aproximadamente 20% quando comparado com > 8 h sono. A alimentação foi registrada durante todo o estudo (15). O consumo energético também foi maior (22%) na condição de restrição de sono (4 h) do que na condição de sono normal (8 h), com 48 horas cada no estudo de Brondel e colaboradores (27). A alimentação foi *ad libitum* e os alimentos cuidadosamente pesados. Durante o segundo dia os indivíduos tiveram o consumo calórico maior do que no primeiro dia (4 h: + 46%; 8 h: + 15%). Em outro estudo com sono habitual vs. restrição do sono de dois terços do tempo do sono normal e ingestão alimentar *ad libitum*, resultou no aumento do consumo calórico somente no grupo com sono restrito. Houve aumento de 677 kcal/dia no consumo energético na restrição do sono quando comparada ao sono habitual (30).

Diferente de outros estudos que avaliaram o consumo energético total, o estudo realizado em laboratório por Nedeltcheva e colaboradores (34) avaliou o consumo de lanches e refeições separadamente. Os indivíduos completaram dois períodos de 14 dias (*crossover*) com 5,5 h ou 8,5 h de sono e dieta *ad libitum* (3 meses de pausa). O consumo ou distribuição das calorias das refeições entre as condições não apresentou diferença significativa. No entanto, a restrição do sono foi acompanhada pelo aumento do consumo calórico proveniente dos lanches.

Para avaliar as diferenças de sexo e raça na ingestão calórica e de macronutrientes Spaeth e colaboradores (35) realizaram estudo em laboratório com 2 noites basais (10 h ou 12 h) seguidas por 5 noites de restrição de sono (4 h). Os indivíduos selecionaram suas refeições e lanches escolhendo entre várias opções de um *menu*. Durante a restrição do sono houve aumento no consumo calórico. Homens consumiram mais calorias durante a restrição do sono quando comparados às mulheres. Não houve diferença na ingestão calórica para a raça.

A manutenção do consumo calórico foi observada por Schmid e colaboradores (18) em estudo *crossover* com 2 noites de sono regular (8 h) e sono restrito (4 h) com dieta *ad libitum*. O consumo energético total não foi diferente entre as condições. Resultado semelhante foi observado por Schmid e colaboradores (25) em estudo cujo principal objetivo foi avaliar a hipótese de que a perda de sono a curto prazo diminui a tolerância à glicose. A avaliação da alimentação foi secundária, tratou-se de estudo *crossover* com duas condições, 4

h e 8 h de sono, por 2 noites consecutivas. A dieta foi *ad libitum* com café da manhã padronizado e *buffet* para as demais refeições. Não houve diferença no consumo energético total na condição de restrição do sono a curto prazo.

3.2 Consumo de macronutrientes

Em apenas um estudo o consumo de macronutrientes manteve-se inalterado, embora o consumo calórico tenha aumentado (15). Em outros estudos houve alterações como o aumento no consumo de carboidratos na condição de restrição do sono. Em estudo *crossover*, 5 h vs. 9 h de sono, após a transição da condição de 5 h para 9 h de sono observou-se redução no consumo alimentar, especialmente dos lipídeos e carboidratos. O oposto ocorreu após a transição da condição de 9 h para 5 h de sono, os indivíduos mantiveram a ingestão alimentar elevada e o consumo de carboidratos aumentou (31).

Mudanças na ingestão de carboidratos também foram observadas nos lanches e não nas refeições. O consumo e a distribuição das calorias a partir das refeições não foram diferentes, e a quantidade de macronutrientes foi semelhante nas condições de 5,5 h e 8,5 h de sono. No entanto, houve aumento no consumo energético nos lanches na restrição do sono. Nesta condição, houve tendência ao maior consumo de carboidratos nos lanches (34).

O aumento no consumo de lipídeos na restrição do sono foi observado em alguns estudos realizados com restrição de 4 h em comparação a 8 h de sono (18,27,33). Este aumento no consumo ocorreu especialmente no jantar (27) e foi na ingestão de lipídeos totais e ácidos graxos saturados (33). A arquitetura do sono também apresentou associação com consumo de lipídeos. Isto foi observado em estudo de restrição do sono *crossover* com duas condições: sono curto (4 h) e habitual (9 h), com 5 noites cada. O sono foi avaliado por polissonografia realizada todas as noites e a dieta *ad libitum* avaliada no último dia. A porcentagem de tempo na fase 2 do sono mostrou associação significativa e inversa com a ingestão de lipídeos, assim como o sono de onda lenta (SWS – *slow wave sleep*) e sono REM (*rapid eye movement*). A porcentagem de tempo gasto no SWS foi significativamente inversa à ingestão de carboidratos (32).

No estudo de Spaeth e colaboradores (35) não houve interação significativa entre sexo e condição de sono para a porcentagem de calorias advindas das proteínas, carboidratos ou lipídeos. Houve interação entre raça vs. condição de sono. Afro-americanos consumiram

porcentagem inferior de calorias provindas das proteínas e maior porcentagem de calorias dos carboidratos quando comparados aos Brancos.

3.3 Preferências Alimentares

Preferências alimentares podem ser avaliadas pelo “gosto olfativo” (37), que foi analisado por 4 itens alimentares e aplicado imediatamente antes e depois do desjejum e almoço. Os alimentos cheirados foram manteiga derretida, maionese, mel e xarope. O "desejo" foi avaliado separadamente para 6 alimentos imediatamente após a avaliação dos "gosto olfativo": presunto, ovo frito, arroz, flocos de milho, maçã e iogurte. Apenas o gosto olfativo para maionese mostrou diferença estatística, foi maior na condição de restrição do sono. Durante o almoço, embora a mesma proporção de macronutrientes tenha sido consumida, os indivíduos comeram menos frango (-35%) e mais pão (+ 20%) na condição de restrição do sono (4 h) do que na condição de sono normal (27).

Omisad e colaboradores (24) avaliaram em mulheres o desejo para tipos específicos de alimentos na restrição do sono: doces, alimentos salgados (batatas fritas, oleaginosas salgadas), alimentos ricos em amido (batatas), frutas, legumes, carne, peixe, ovos e produtos lácteos. A pontuação do desejo não diferiu significativamente entre as condições (10 h vs. 3 h de sono). Spaeth e colaboradores (35) observaram efeito do sexo nas preferências alimentares. Homens ingeriram mais calorias advindas do consumo de pães, cereais, arroz branco e massas. Afro-americanos consumiram mais calorias de refrigerante sem cafeína e suco do que os Brancos no decorrer do estudo. Durante a restrição do sono houve maior consumo calórico advindo de pães, cereais, arroz branco, massas, condimentos, sobremesas, salgados, refrigerantes sem cafeína e suco quando comparado ao período basal. O consumo de lanches doces e salgados não diferiu entre as condições de 4 h e 8 h de sono no estudo de Schmid e colaboradores (18).

Foi observada relação entre as preferências alimentares e a arquitetura do sono. Perguntas sobre as preferências alimentares, tais como: "Quanto você gostaria de comer algum alimento doce agora?", foram feitas aos indivíduos e mostraram relação inversa significativa com os minutos de estágio 2 do sono e com a porcentagem de tempo total do sono no estágio 2. A resposta para a pergunta “Quanto você gostaria de comer algum alimento salgado agora?” também mostrou relação inversa significativa com os minutos de estágio 2 do sono (32).

Apenas um estudo não encontrou nenhuma diferença no desejo de comer frutas, legumes, algo doce, ou salgado. O consumo de fibras, açúcar e sódio não foi afetado pela duração do sono (33).

Para evitar flutuações na fome e saciedade relacionadas às refeições, foi realizado um protocolo diferente, tratou-se de estudo clínico randomizado *crossover* com 2 condições: restrição de sono (4 h) vs. extensão do sono (10 h), com 2 dias cada sob ingestão calórica controlada. Na segunda noite a ingestão calórica dos indivíduos consistiu de infusão de glicose intravenosa com taxa constante de 5 g/kg de peso corporal por 24 horas, sem outra fonte calórica. Para investigar a fome e o apetite para categorias de alimentos, os indivíduos completaram escalas visuais analógicas (0 a 10 cm) a cada hora entre 9:00 h e 21:00 h. As categorias foram: doces, salgados, alimentos ricos em amido, frutas e sucos de frutas, verduras, produtos lácteos, carnes, aves, peixes e ovos. O aumento do apetite na restrição do sono apresentou tendência a ser maior para os alimentos altamente calóricos e com alto teor de carboidratos. A preferência por doces e alimentos ricos em amido aumentou 33%, e por alimentos salgados aumentou 45%, porém sem diferença estatística entre estas. Em contraste, o apetite por legumes aumentou 21%. O apetite por frutas e alimentos ricos em proteínas (carnes, aves, peixes, ovos e laticínios) não foi significativo (29).

3.4 Fome e Saciedade

A avaliação da fome foi realizada por escala visual analógica na maioria dos estudos, somente dois estudos avaliaram a fome através de questionário. Antes e imediatamente após as refeições cada indivíduo preencheu o questionário para avaliar a fome pré-prandial. A pergunta utilizada foi "Quanta fome você sente neste momento?", respondida pela marcação em uma escala de 10 cm. A fome pré-prandial do desjejum foi maior na condição de restrição de sono (4 h) do que na condição de sono normal. Similarmente, considerando a fome pré-prandial durante a condição livre dos indivíduos, a fome foi maior no jantar na condição de restrição do sono (27).

A arquitetura do sono parece se relacionar com a sensação de fome, a sensação de apetite e saciedade dos indivíduos foi avaliada por escala de *Likert* (0 a 10) concluída a cada hora das 7:00 h às 22:00 h. Minutos de sono REM e a resposta da pergunta "Com quanta fome você está agora?" mostraram relação inversa significativa (32).

Sem flutuações das refeições na fome e saciedade, o apetite na restrição do sono aumentou 23% para todas as categorias de alimentos combinados em comparação a extensão do sono. A condição de restrição de sono também foi associada com o aumento 24% na fome. Este aumento da fome foi proporcional ao aumento da razão grelina-leptina ($r = 0,87$) (29). No estudo de Guyon e colaboradores (28) as refeições também foram substituídas por infusão de glicose constante com taxa de 5g/kg durante 24 horas e os resultados foram semelhantes, com aumento de 19% (14%; 45%) na fome e aumento de 16% (9%; 25%) no apetite avaliados pelas escalas após a privação de sono (4 h). Estes aumentos foram correlacionados com o aumento na concentração total de cortisol sérico.

No entanto, alguns estudos não encontram associação entre a fome e as concentrações de grelina e leptina. Isso ocorreu no estudo realizado por Bosy-Westphal e colaboradores (15) que avaliaram a sensação de fome e o apetite por meio da escala visual analógica (1 a 10) e amostras de sangue (obtidas após 8 horas de jejum) para analisar as concentrações de grelina e leptina. Não foi observada alteração na grelina, mas houve aumento na leptina basal plasmática (24%) e na razão leptina/gordura (29%). A fome e o apetite não foram alterados durante a privação do sono e não houve correlação significativa entre o consumo calórico, leptina e grelina. No estudo de Omisade e colaboradores (24) na restrição do sono (3 h) as concentrações de leptina da manhã apresentaram-se elevadas e as concentrações de cortisol da manhã reduzidas, com seu declínio do período da manhã ao período noite. A sensação de fome, avaliada por escalas de 10 cm, não diferiu significativamente e não houve correlações significativas com as mudanças nos valores hormonais. Outro estudo avaliou a fome por meio de escalas analógicas visuais 1,5 h após o despertar programado e a cada 2 h durante a vigília. As concentrações de leptina, grelina e PYY foram analisadas. As únicas diferenças encontradas foram ao comparar as condições de sono com os valores basais. Houve diminuição da grelina e aumento do PYY e da leptina (média de 24 horas). A fome também aumentou, mas apenas em comparação ao basal, não houve diferença entre as duas condições (31). A sensação de fome e apetite, bem como as concentrações de grelina e leptina (jejum e durante o dia) permaneceram inalteradas na restrição do sono aguda em estudo que avaliou a fome, apetite e saciedade por questionário semi-quantitativo e pelas determinações hormonais (18). Em outros estudos que avaliaram apenas as concentrações de grelina e leptina (da manhã e 24 horas) não houve diferença significativa (30,34).

Quando a ingestão de alimentos foi controlada durante a fase de laboratório, com consumo médio 2.000 kcal/dia, na restrição do sono não foram encontradas alterações no auto-relato da fome, apetite ou saciedade. A concentração de leptina foi 13,7% maior após a restrição do sono do que no tempo basal do estudo, e este aumento foi significativo. O objetivo deste estudo foi determinar o impacto da restrição de sono a curto prazo, particularmente no metabolismo da glicose, através da análise de vários hormônios. O ensaio consistiu de duas noites basais com 10 h de sono (B1, B2), seguidas por 5 noites com 4 h de sono (SR1-SR5) e uma noite de recuperação com 10 h de sono (R1). A fome, a saciedade e o apetite foram avaliados por escala visual analógica que foi concluída em B1 e SR5 (26).

Alguns estudos avaliaram a interação entre sexo e privação do sono. Escalas visuais analógicas (0 a 10) foram utilizadas para avaliar o apetite e a saciedade e o resultado mostrou o efeito do tempo de sono na sensação de fome, saciedade, ou plenitude e a interação sono *vs.* sexo na plenitude. Os homens relataram se sentirem menos saciados durante o sono curto do que durante o sono habitual (33). Em outro estudo com a ingestão de alimentos controlada durante a fase de laboratório, restrição do sono (4 h) *vs.* sono habitual (9 h), as concentrações de leptina e PYY de jejum, e as concentrações de leptina e PYY durante os períodos da manhã, tarde e noite não foram afetadas pela duração do sono em todos os participantes juntos ou em homens e mulheres separadamente. As concentrações de grelina de jejum não foram afetadas pelo sono quando os participantes foram agrupados, mas mostrou efeito do sexo. Apenas em homens houve aumento na grelina de jejum e da manhã (8:00-12:00) na restrição do sono (36).

3.5 Horário das Refeições

Um estudo com privação parcial do sono mostrou que o número de ocasiões para comer aumentou durante a restrição do sono em comparação ao sono habitual. Este aumento ocorreu em 20 dos 26 participantes e foi observado em homens e mulheres. Os indivíduos comiam significativamente mais vezes durante o sono curto do que durante o sono habitual (33).

Alguns estudos investigaram o consumo de cada refeição, a fim de avaliar se o aumento na ingestão dos alimentos ocorria em algum horário específico (18,25). Em um estudo a ingestão de alimentos no desjejum (*buffet* padronizado) foi idêntica na condição 4 h e 8 h de sono, sem qualquer diferença estatística para as calorias totais, carboidratos, lipídeos e

proteínas (18). Esses resultados não foram observados no estudo realizado por Markwald e colaboradores, pois na condição 5 h de sono os indivíduos consumiram desjejum menor. Eles também consumiram mais calorias à noite, após o jantar do que em qualquer refeição individual (31). No entanto, resultado diferente no desjejum foi observado por Brondel e colaboradores (27). Houve aumento no consumo energético no desjejum (45%) e no jantar (56%), mas não no almoço ou durante a tarde. A proporção de macronutrientes diferiu no jantar, houve elevado consumo de lipídios (+ 98%) na restrição de sono (4 h) quando comparado ao sono normal. No café da manhã a proporção de macronutrientes não diferiu porque a composição dos alimentos foi fixa.

O aumento no consumo calórico a partir de lanches durante a restrição de sono em um estudo aconteceu entre 19:00 h e 07:00 h, sem diferença na ingestão calórica nos lanches entre 7:00 h e 19:00 h (34).

Resultados semelhantes foram observados no estudo de Spaeth e colaboradores (35), durante a restrição do sono os indivíduos consumiram menos calorias e menor percentagem de calorias diárias entre 08:00 h e 14:59 h do que no período basal. O grande consumo calórico ocorreu entre 15:00 h e 21:59 h. No entanto, o percentual de ingestão calórica diária consumida durante este período não diferiu entre as condições. No que se refere ao sexo, houve efeito no consumo calórico entre 15:00 h e 21:59 h, os homens consumiram mais calorias do que as mulheres. Não houve significância na interação entre raça e condição de sono ou efeitos da raça para calorias consumidas entre 08:00 h e 14:59 h, e 15:00 h e 21:59 h.

4. Discussão

Em geral, os estudos publicados sustentam a associação entre privação parcial do sono e o aumento no consumo calórico total. Ocorre consumo elevado de carboidratos e lipídeos, aumento no consumo energético durante a noite e a preferência por pães, massas, cereais e doces. Há também interação entre a restrição do sono, sexo e a ingestão alimentar. O consumo do café da manhã e a sensação de fome na privação do sono ainda são controversos (Figura 2).

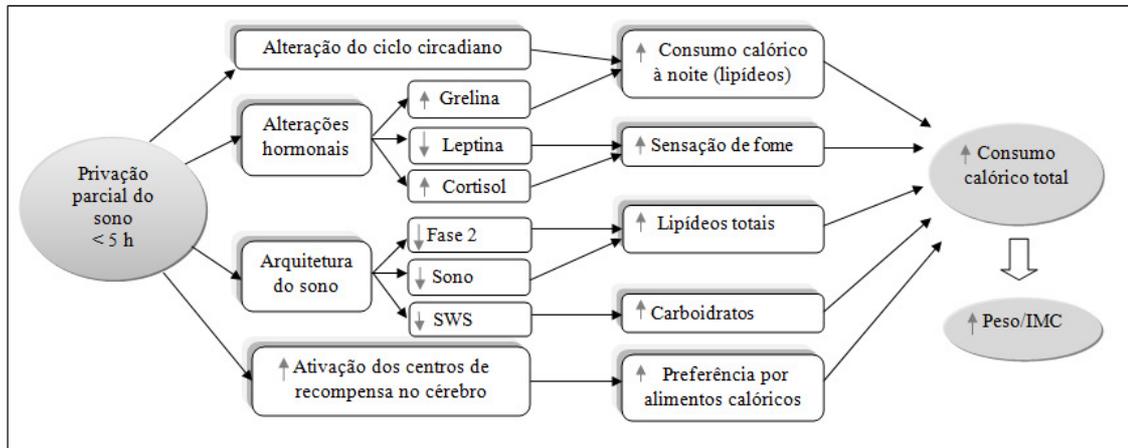


Figura 2. Resumo dos efeitos da privação parcial do sono no consumo alimentar

Estudos transversais encontraram resultados semelhantes aos dados demonstrados pelas intervenções incluídas na revisão. A associação entre arquitetura do sono e o consumo de lipídeos também foi observada por Crispim e colaboradores (38) em estudo transversal onde foram observadas diversas correlações entre o sono e as variáveis alimentares de acordo com o sexo. Nos homens, a correlação entre o padrão de sono e a alimentação noturna indicaram associação positiva entre o consumo noturno de lipídeos, a latência do sono, latência do sono REM, fase 2 do sono e na vigília após o início do sono (*WASO – Wake after sleep onset*). Houve associação negativa entre consumo noturno de lipídeos, a eficiência do sono e do sono REM. Nas mulheres, o percentual de lipídeos consumidos à noite foi positivamente correlacionado com a latência do sono, latência REM, fase 2 do sono e *WASO*. Houve associação negativa entre a ingestão noturna de lipídeos, a eficiência do sono e do sono REM. O percentual de ingestão calórica noturna foi positivamente correlacionado com a latência do sono e correlacionado negativamente com a eficiência do sono em mulheres.

Estudos transversais também observaram resultados semelhantes para outros dados relatados nos trabalhos de intervenção, como o aumento no consumo calórico total (39,40), a preferência por alimentos calóricos do que por frutas e legumes (27,40,41), diminuição na saciedade (42), aumento do consumo de carboidratos (40), e de ácidos graxos saturados (39).

A grande maioria dos estudos mostrou o aumento no consumo calórico na privação parcial do sono, confirmando os resultados de outras pesquisas (43,44). Apenas um estudo não observou o aumento no consumo calórico total (25), mas nos demais houve aumento, mesmo naqueles que foram limitados à análise de apenas um dia da alimentação (33).

O gasto energético foi avaliado em alguns estudos (15,27,30,31,34) por diferentes métodos e protocolos. A grande maioria observou manutenção, apenas o estudo conduzido por Markwald e colaboradores (31) mostrou maior gasto de energia, que pode ser atribuído à técnica utilizada. Este aumento foi observado em outros estudos (22,45) demonstrando que não há um consenso. Schmid e colaboradores (18) avaliaram a prática de atividade física e, embora tenham observado redução das atividades após a restrição do sono, este achado não pode ser necessariamente considerado como um indicador da redução do gasto energético. Em geral, os estudos não observaram mudanças no gasto energético, mas houve aumento no consumo de energia (15,27,30,33,34) e ganho de peso (15,30). Uma justificativa para a não ocorrência de diferenças no peso é a curta duração dos estudos, pois essa associação entre ganho de peso e sono foi encontrada por outros estudos (8,9,46-51) e parece ser clara.

Apesar do aumento do consumo calórico, não houve aumento da fome ou mudanças na grelina e leptina entre as condições do sono na maioria dos estudos, como observado em outras pesquisas (17,52). No entanto, o aumento da fome foi demonstrado por outros estudos (53,54), bem como aumento da grelina (9,52,54), e diminuição da leptina (9,55,56), como demonstrado por Spiegel e colaboradores (29). O aumento da leptina demonstrado em alguns estudos (15,24,26) também foi observado por Simpson e colaboradores (2010) (16). No estudo realizado por Bosy-Westphal e colaboradores (15), a razão para o aumento da leptina estava no ganho de peso, que pode ter ocorrido devido ao balanço energético positivo. No estudo em Reynolds e colaboradores (26), este aumento foi atribuído ao consumo adequado de energia, mas com redução do gasto energético. Além da falta de controle da dieta, atividade física e o ganho de peso, estes resultados divergentes também podem ser atribuídos a uma única coleta (basal) e a diferenças de protocolo incluindo o tempo de duração do sono, a duração total de privação em dias, composição de sexo e ao horário da coleta de manhã.

O aumento do consumo calórico no período da noite pode ser atribuído à alteração no ciclo circadiano (31) e ao aumento (28%) da grelina no período da tarde e no início da noite (12:00 horas – 21:00 horas) na restrição do sono (29).

Embora não tenha sido observado aumento na sensação de fome, a preferência por alimentos ricos em calorias ficou evidente. O maior consumo de lipídeos observado (18,27,33) também foi demonstrado em outros estudos (57,58). A correlação negativa entre a ingestão de carboidratos e a duração do sono foi demonstrada (58), confirmando os dados apresentados por alguns estudos (31,34). O desejo por doces demonstrado pelo aumento

significativo do apetite por doces e alimentos ricos em amido (29), bem como o consumo de refrigerantes (35) também foram observados em outro estudo onde jovens adultos com excesso de peso, e que dormiam habitualmente menos de 6,5 h, tiveram o tempo de sono estendido para 8,5 h por 2 semanas, quando o desejo por alimentos doces e salgados diminuiu 62% (59). Um estudo avaliou se a sacarose é mais intensa e agradável na privação de sono bem como as concentrações de grelina. Os resultados mostraram aumento nas concentrações plasmáticas de grelina em homens jovens saudáveis após uma noite de privação total de sono. No entanto, a percepção do sabor doce não foi afetada. Isto sugere que a percepção do sabor doce alterado é um mecanismo pouco provável pelo qual a privação total de sono pode aumentar a ingestão dos alimentos (54).

Embora as alterações nas concentrações de grelina e leptina (envolvidas no balanço energético) sejam controversas, e a percepção do sabor parece não ser alterada, a explicação para o papel da duração do sono no comportamento alimentar pode estar em mecanismos neurais e não somente nas concentrações hormonais. Hommel e colaboradores (60) investigaram a relevância funcional na expressão do receptor da leptina (Lepr) na área tegmental ventral (VTA) no mesencéfalo, que contém neurônios dopaminérgicos, importantes na modulação de comportamento, vício, e recompensa. Eles usaram ratos com redução nos níveis de mRNA Lepr (LEPR^{VTA}) e um controle (CTRL^{VTA}). Ratos LEPR^{VTA} alteraram a resposta ao alimento altamente palatável, quando oferecidas uma solução de sacarose e comida rica em lipídeos. Os ratos LEPR^{VTA} exibiram aumento da sensibilidade à sacarose, consumindo 50% mais solução de sacarose a 0,2% do que a água por si só. Ratos LEPR^{VTA} também aumentaram significativamente a ingestão de alimentos com dieta rica em lipídeos, enquanto que ratos CTRL^{VTA} não alteraram a ingestão alimentar. Os autores concluíram que a leptina pode regular a ingestão de alimentos, modulando diretamente a função dos neurônios dopaminérgicos na VTA.

Além dos resultados apresentados para o consumo de macronutrientes, outros autores verificaram que o número de ocasiões para comer aumentou durante a curta duração do sono em comparação ao sono habitual (33). Chapman e colaboradores (61) observaram que a perda de sono aguda altera o comportamento de compra de alimentos nos homens. Nesse trabalho 14 homens com peso normal foram instruídos a comprar tanto quanto eles poderiam de um total de 40 itens, incluindo 20 alimentos ricos em calorias e 20 alimentos de baixas calorias. Na privação total do sono os indivíduos compraram significativamente mais calorias e gramas de alimento do que depois de uma noite de sono, independente do tipo de

alimento oferecido e do preço. Hogenkamp e colaboradores (62) estudaram o tamanho das porções escolhidas após uma noite de sono e uma noite de privação total de sono. O tamanho das porções foi mensurado usando um programa de computador, em ambos os estados (jejum ou saciedade). Na condição de privação total de sono, os indivíduos selecionaram porções maiores do que no sono normal. Este efeito não foi específico para o tipo de alimento oferecido.

A explicação para este comportamento pode não estar no metabolismo, conforme demonstrado por Cedernaes e colaboradores (63), que observaram o aumento da impulsividade em resposta a estímulos alimentares após uma noite de privação total de sono vs. sono normal (8,5 h), sem diferenças significativas na glicemia. Eles usaram uma tarefa de associação “*go/ no-go*” com palavras alimentares e não-alimentares para avaliar a capacidade de inibir respostas. Os indivíduos cometeram significativamente mais erros na privação total de sono. Estes resultados sugerem que a privação total de sono prejudica o controle cognitivo também em resposta a estímulos alimentares em homens jovens saudáveis. Em uma investigação mais aprofundada St-Onge e colaboradores (64) realizaram estudo para determinar os efeitos da restrição parcial de sono (4 h) na ativação neuronal por ressonância magnética funcional em resposta a estímulos alimentares. Na restrição do sono a atividade neuronal global em resposta a estímulos alimentares foi maior do que no sono habitual (9 h). O aumento relativo da atividade cerebral também foi observado em áreas associadas com recompensa, incluindo o putâmen, núcleo accumbens, tálamo, ínsula e córtex pré-frontal em resposta a estímulos alimentares. St-Onge e colaboradores (65) após alguns anos mostraram que a restrição do sono aumentou a resposta neuronal à alimentação pouco saudável, através de ressonância magnética funcional houve ativação reforçada nos centros de recompensa no cérebro em resposta aos alimentos pouco saudáveis após o sono restrito (4 h), mas não no sono habitual (9 h). O córtex insular, bem como as áreas que podem estar envolvidas em funções hedônicas, tais como o córtex orbitofrontal e córtex dorsolateral pré-frontal, apresentaram a ativação mais expressiva. Estes resultados sugerem um modelo de mecanismos neuronais relacionados à curta duração do sono na obesidade.

Há limitações metodológicas nesta revisão que devem ser consideradas. Embora os critérios de inclusão e exclusão fossem rígidos e semelhantes, os protocolos dos estudos diferiam entre si, por exemplo, na duração de privação de sono.

5. Perspectivas Futuras

Acreditava-se que o aumento do consumo calórico poderia ocorrer na privação do sono devido ao aumento da oportunidade para se alimentar e às alterações hormonais, entretanto essas alterações, assim como o aumento da sensação de fome não ficam claras. O aumento do consumo calórico se dá por múltiplas vias, sendo uma destas vias a ativação dos centros de recompensa no cérebro.

Estudos de intervenção são necessários para ampliar a compreensão dos mecanismos pelos quais ocorre esse aumento do consumo calórico e de determinados nutrientes em períodos específicos. Com relação às refeições, enquanto mais estudos são necessários para investigar se ocorre ou não um aumento no consumo calórico no jejum, há evidências suficientes sobre o aumento do consumo calórico no período da noite, entretanto as razões ainda são desconhecidas.

Quanto à sensação de fome e a preferência por alimentos calóricos observadas na privação do sono, há a necessidade da investigação da alimentação, da sensação de fome e de dosagens hormonais durante toda a vigília para aprofundar o entendimento dos mecanismos neuroendócrinos envolvidos na privação do sono. Outros hormônios relacionados à saciedade, como o GLP-1, também devem ser investigados.

6. Conclusão

Em conclusão, os resultados demonstram aumento predominante no consumo calórico na privação parcial de sono, sem associação clara entre a sensação de fome avaliada por escala visual analógica e pelas concentrações hormonais. Ocorrem mudanças na preferência de macronutrientes observadas pelo elevado consumo de carboidratos e lipídeos, relacionados à arquitetura do sono. O elevado consumo calórico ocorre durante a noite, havendo preferência por alimentos de alto teor calórico, e preferência por pães, massas, cereais e doces. Há também interação entre a restrição do sono, sexo e a ingestão alimentar. O consumo do café da manhã e a sensação de fome na privação do sono ainda são controversos.

O presente estudo destaca as mudanças que ocorrem no consumo calórico dos indivíduos que dormem menos tempo com alterações na composição da dieta. Diante do exposto recomenda-se que a duração do sono seja investigada nas consultas de rotina realizadas por profissionais de saúde. Estes resultados servem como alerta, especialmente para

nutricionistas, auxiliam na realização de inquéritos alimentares e na prescrição da orientação nutricional.

Tabela 1. Resumo dos artigos incluídos na revisão.

Estudo	Delineamento	População	Consumo Calórico	Consumo de Macronutrientes	Preferências Alimentares	Fome
Bosy-Westphal e colaboradores (15)	Estudo de intervenção – 2 noites de sono adequado (>8 h) seguido por 4 noites de aumento gradativo da privação do sono (7 h/6 h / 6 h e 4 h) seguido por 2 noites de recuperação do sono (> 8h) – Dieta <i>ad libitum</i> - Escala analógica visual e dosagens hormonais	14 mulheres - 27,5±5,3 anos; 25,8±5,8 kg/m ²	Após a privação do sono o consumo calórico aumentou significativamente (20%; p < 0,05)	Não houve aumento no consumo de macronutrientes	NA	Fome e apetite se mantiveram inalterados na privação do sono e não apresentaram associação com o consumo calórico, concentrações leptina e grelina
Schmid e colaboradores (18)	Estudo de intervenção <i>crossover</i> – Sono regular (8 h) vs. privação do sono (4 h) – 2 noites cada - Dieta <i>ad libitum</i> – Questionário semi-quantitativo e dosagens hormonais	15 homens – 27,1±1,3 anos; 22,9±0,3 kg/m ²	O consumo alimentar permaneceu inalterado	Indivíduos consumiram relativamente mais lipídeos na privação do sono (35,7±1,1 vs. 34,0±1,35% 8 h; p = 0,05)	NA	Fome e apetite permaneceram inalterados

Estudo	Delineamento	População	Consumo Calórico	Consumo de Macronutrientes	Preferências Alimentares	Fome
Omisade e colaboradores (24)	Estudo de intervenção – Privação do sono (3 h) vs. condição de descanso (9 h) – 2 noites cada – Indivíduos selecionaram as refeições num <i>menu</i> – Dosagens hormonais	15 mulheres; 21,6±2,13 anos; 24,47±8,09 kg/m ²	NA	NA	Desejo por tipos específicos de alimentos não significativamente diferente entre as condições	Privação do sono elevou a leptina da manhã e reduziu o cortisol com um declínio deste ao longo do dia. A fome não foi significativamente diferente
Schmid e colaboradores (25)	Estudo de intervenção <i>crossover</i> - Privação do sono (4h) vs. sono regular (8h) - 2 noites cada - Dieta <i>ad libitum</i>	15 homens - 27,1±1,3 anos; 22,9±0,3 kg/m ²	Consumo calórico total permaneceu inalterado (p = 0,70)	NA	NA	NA
Reynolds e colaboradores (26)	Estudo de intervenção – 2 noites 10 h sono seguidas por 5 noites 4 h sono e 10 h recuperação sono – Alimentação controlada – EVA - dosagens hormonais	14 homens – 27,4±3,8 anos; 23,5±2,9 kg/m ²	NA	NA	NA	Não houve alterações na fome pelo auto-relato, entretanto a concentração de leptina foi 13,7% superior após a privação do sono

Estudo	Delineamento	População	Consumo Calórico	Consumo de Macronutrientes	Preferências Alimentares	Fome
Brondel e colaboradores (27)	Estudo de intervenção <i>crossover</i> – Privação do sono (4 h) vs. sono regular (8 h) –48 h cada - Dieta <i>ad libitum</i> – Avaliação da fome por escala analógica visual	12 homens - 22±3 anos; 22,30±1,83 kg/m ²	Indivíduos consumiram 22% mais calorias após a privação do sono (p = 0,01)	Na privação do sono os indivíduos apresentaram maior consumo de lipídeos	Não houve diferença significativa no “gosto olfativo”	Após a privação do sono a fome pré-prandial foi maior no desjejum (p = 0,001)
Guyon e colaboradores (28)	Estudo de intervenção <i>crossover</i> - Privação do sono (4 h) vs. condição de descanso (10 h) - 2 noites cada - Infusão de glicose constante a uma taxa de 5 g/Kg /24h - Escala visual analógica	13 homens; 21 (20; 23) anos; 24.6 (21; 25) kg/m ²	NA	NA	NA	Após a privação do sono houve um aumento na fome (mediana 19%) e apetite (mediana 16%)

Estudo	Delineamento	População	Consumo Calórico	Consumo de Macronutrientes	Preferências Alimentares	Fome
Spiegel e colaboradores (29)	Estudo de intervenção <i>crossover</i> – Privação do sono (4 h) vs. extensão do sono (10 h) – 2 dias cada - Ingestão calórica realizada por infusão de glicose intravenosa (5 g/kg de peso) por 24 h- Escala analógica visual e dosagens hormonais	12 homens, 22±2 anos; 23,6±2,0 kg/m ²	NA	NA	Na privação do sono houve uma tendência na preferência por doces e alimentos ricos em amido aumentou 33%, e por alimentos salgados aumentou 45% (p = 0,06)	A privação do sono foi associada com o aumento da fome (24%; P < 0,01) e apetite (23%; P = 0,01)
Calvin e colaboradores (30)	Estudo de intervenção randomizado - Privação do sono (dois terços do sono habitual) vs. sono habitual – Privação 8 noites - Dieta <i>ad libitum</i> – Dosagens hormonais	17 indivíduos (homens e mulheres) idade entre 18 e 40 anos, eutróficos	Consumo calórico aumentou na privação do sono (+559±706 kcal/d, p = 0,006) e diminuiu no grupo controle (-118±386 kcal/d, p = 0,51)	NA	NA	As concentrações de grelina e leptina não foram alteradas entre os grupos e o tempo

Estudo	Delineamento	População	Consumo Calórico	Consumo de Macronutrientes	Preferências Alimentares	Fome
Markwald e colaboradores (31)	Estudo de intervenção <i>crossover</i> – Privação do sono (5 h) vs. sono adequado (9 h) – 5 dias de sono restrito – Dieta <i>ad libitum</i> – Escala analógica visual e dosagens hormonais	16 indivíduos (8 mulheres) – 22,4±4,8 anos; 22,9±2,4 kg/m ²	Consumo calórico foi ~6% maior durante a privação do sono (P < 0,05)	Indivíduos consumiram mais carboidratos na privação do sono (394,5±119 vs. 356,5±109 g 9 h)	NA	Não houve diferença na fome nas duas condições
Shechter e colaboradores (32)	Estudo de intervenção <i>crossover</i> – Privação do sono (4 h) vs. sono habitual (9 h) – 5 noites de sono restrito - Avaliaram arquitetura do sono - Dieta <i>ad libitum</i> – Escala de <i>Likert</i>	14 homens e 13 mulheres – 35,3±5,2 anos; 23,5±1,1 kg/m ²	O tempo no estágio 2 do sono foi inversamente associado ao consumo calórico (p = 0,024)	O tempo no estágio 2 do sono (p = 0,005), sono de onda lenta (p = 0,008), e sono REM (p = 0,048) foram inversamente associados ao consumo de lipídeos. Sono de onda lenta (p = 0,040) foi inversamente associado ao consumo de carboidratos	Houve associação inversa entre a duração do estágio 2 do sono e apetite para alimentos doces (p = 0,015) e salgados (p = 0,046)	Associação inversa foi observada entre os minutos de sono REM e a sensação de fome (p = 0,031)

Estudo	Delineamento	População	Consumo Calórico	Consumo de Macronutrientes	Preferências Alimentares	Fome
St-Onge e colaboradores (33)	Estudo de intervenção – Privação do sono (4 h) vs. sono habitual (9 h) 5 noites cada – Dieta <i>ad libitum</i> no 5º dia – Escala analógica visual	15 homens e 15 mulheres – Homens: 36,6±5,6 anos; 24,1±1,1 kg/m ² – Mulheres: 33,9±4,3 anos; 23,0±1,1 kg/m ²	Mulheres tiveram um aumento de 15,3% no consumo calórico na privação do sono (p = 0,07) e homens tiveram um aumento de 9,2% (p = 0,14) comparado ao sono habitual	Houve um aumento no consumo de lipídeos (20,7±37,4 g; p = 0,01) e ácidos graxos saturados (8,7±20,4 g; p = 0,038) na privação do sono	NA	Houve um efeito significativo do tempo de sono na sensação de fome, saciedade e plenitude, e uma interação sono vs. sexo na plenitude
Nedeltcheva e colaboradores (34)	Estudo de intervenção <i>crossover</i> - Privação do sono (5,5 h) vs. sono regular (8,5 h) – 14 dias cada - Dieta <i>ad libitum</i> – Dosagens hormonais	11 indivíduos (5 mulheres e 6 homens) - 39±5 anos; 26,5 ± 1,5kg/m ²	O consumo calórico das refeições se manteve inalterado (p = 0,51). Na privação do sono houve maior consumo calórico dos lanches (1087±541 vs. 866±365 kcal/d 8,5 h; p = 0,026)	O consumo de macronutrientes foi similar entre as condições	Na privação do sono ocorreu o aumento do consumo de lanches contendo carboidratos (65% vs. 61% 8,5 h; p = 0,04)	Não houve diferenças significativas na grelina e leptina entre as duas condições

Estudo	Delineamento	População	Consumo Calórico	Consumo de Macronutrientes	Preferências Alimentares	Fome
Spaeth e colaboradores (35)	Estudo de intervenção – 2 noites basais 10 ou 12 h sono, seguidas por 5 noites 4 h de sono – Indivíduos escolheram as refeições em um menu de opções	44 indivíduos (21 mulheres) – 32,7±8,7 anos; 25,2±3,5 kg/m ²	Durante a privação do sono houve um aumento no consumo calórico (p < 0,001)	Durante a privação do sono os indivíduos consumiram mais lipídeos (p = 0,024)	Durante a privação do sono os indivíduos consumiram mais calorias de lanches condimentados, salgados e de sobremesas (p < 0,05)	NA
St-Onge e colaboradores (36)	Estudo de intervenção <i>crossover</i> – Privação do sono (4 h) vs. sono habitual (9 h) – 6 noites cada – Dieta controlada – Dosagens hormonais	27 indivíduos (14 homens; 13 mulheres); 35±1,0 anos; 23,6±0,2 kg/m ²	NA	NA	NA	Leptina não foi alterada pela duração do sono relativa ao sono habitual. Grelina aumentou na curta duração do sono nos homens

NA: não avaliado no artigo original.

Material Suplementar

Suplemento 1 – Estratégia de busca

7. Referências

1. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1:40–43.
2. Kripke D, Simons R, Garfinkel L, Hammond E. Short and long sleep and sleeping pill. Is increased mortality associated? *Arch. Gen. Psychiatry*. 1979;36:103-116.
3. National Center for Health Statistics. QuickStats: Percentage of adults who reported an average of ≤ 6 hours of sleep per 24-hour period, by sex and age group - United States, 1985 and 2004. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:933.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perceived Insufficient Rest or Sleep Among Adults—United States, 2008. *JAMA*. 2009;302:2532-2539.
5. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435-9.
6. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005; 99:2008-19.
7. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med*. 2010;71:1027–36.
8. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol*. 2006;164:947-54.
9. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1:210-7.
10. Cournot M, Ruidavets JB, Marquie JC, Esquirol Y, Baracat B, Ferrieres J. Environmental factors associated with body mass index in a population of Southern France. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:291-7.
11. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:131–136.
12. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Ver*. 2007;11:163-78.
13. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature*. 2002;418:595–7.
14. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal

- balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5762-71.
15. Bosy-Westphal A, Hinrichs S, Jauch-Chara K, Hitze B, Later W, Wilms B, Settler U, Peters A, Kiosz D, Muller MJ. Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes Facts.* 2008;1(5):266-73.
 16. Simpson NS, Banks S, Dinges DF. Sleep Restriction Is Associated With Increased Morning Plasma Leptin Concentrations, Especially in Women. *Biol Res Nurs.* 2010;12(1):47-53.
 17. Magee CA, Huang X, Iverson DC, Caputi P. Acute sleep restriction alters neuroendocrine hormones and appetite in healthy male adults. *Sleep Biol Rhythms.* 2009;7(2):125-127.
 18. Schmid MS, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1476-82.
 19. Cummings DE, Foster KE. Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1532-5.
 20. St-Onge MP, O'Keefe M, Roberts AL, RoyChoudhury A, Laferrère B. Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women. *Sleep.* 2012;35(11):1503-1510.
 21. Parvaneh K, Poh BK, Hajifaraji M, Ismail MN. Sleep deprivation is related to obesity and low intake of energy and carbohydrates among working Iranian adults: a cross sectional study. *Asia Pac J Clin Nutri.* 2014;23(1):84-90.
 22. Klingenberg L, Chaput J, Holmback U, Jennum P, Astrup A, Sjodin A. Sleep restriction is not associated with a positive energy balance in adolescent boys. *Am J Clin Nutr.* 2012; 6:240-8.
 23. Elmenhorst EM, Elmenhorst D, Luks N, Maass H, Vejvoda M, Samel A. Partial sleep deprivation: impact on the architecture and quality of sleep. *Sleep Med.* 2008;9(8):840-850.
 24. Omisade A, Buxton OM, Rusak B. Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol Behav.* 2010;99(5):651-6.
 25. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Lehnert H, Born J, Schultes B. Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. *Sleep.* 2011;34(3): 371-7.

26. Reynolds AC, Dorrian J, Liu PY, Van Dongen HP, Wittert GA, Harmer LJ, Banks S. Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PLoS One*. 2012;7(7):e41218.
27. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1551-9.
28. Guyon A, Balbo M, Morselli LL, Tasali E, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Spiegel K. Adverse effects of two nights of sleep restriction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2861-8.
29. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter EV. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(11):846-851.
30. Calvin AD, Carter RE, Adachi T, Macedo PG, Albuquerque FN, Walt C, et al. Effects of experimental sleep restriction on caloric intake and activity energy expenditure. *Chest*. 2013; 144(1):79-86.
31. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *PNAS*. 2013;110(14):5695-5700.
32. Schechter A, O'Keeffe M, Roberts AL, Zammit GK, RoyChoudhury A, St-Onge M. Alterations in sleep architecture in response to experimental sleep curtailment are associated with signs of positive energy balance. *Am J Physiol Regul Comp Physiol*. 2012;303(9):883-889.
33. St-Onge M, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O'Keeffe M, RoyChoudhury A, Jones PJH. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:410-6.
34. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:126-33.
35. Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Sex and race differences in caloric intake during sleep restriction in healthy adults. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(2):559-66.
36. St-Onge MP, O'Keeffe M, Roberts AL, RoyChoudhury A, Laferrère B. Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women. *Sleep*. 2012;35(11):1503-10.
37. Berridge, K. C. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20:1-25.

38. Crispim CA, Zimberg IZ, Reis BG, Diniz RM, Tufik S, Mello MT. Relationship between food intake and sleep pattern in healthy individuals. *J. Clin. Med.* 2011;7(6):659-64.
39. Grandner MA, Nicholas J, Gerstner JR, Knutson KL. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite.* 2013;64:71-80.
40. Haghghatdoost F, Karimi G, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Sleep deprivation is associated with lower diet quality indices and higher rate of general and central obesity among young female students in Iran. *Nutrition.* 2012;28:1146-1150.
41. Baron KG, Kathryn JR, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity.* 2011;19:1374-1381.
42. McNeil J, Drapeau V, Gallant AR, Tremblay A, Doucet E, Chaput J-P. Short sleep duration is associated with a lower mean satiety quociente in overweight and obese men. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:1328-1330.
43. Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake, and meal timing in healthy adults. *Sleep.* 2013;36(7):981-990.
44. Beebe DW, Simon S, Summer S, Hemmer S, Strotman D, Dolan LM. Dietary intake following experimentally restricted sleep in adolescents. *Sleep.* 2013;36(6):827-834.
45. Jung CM, Melanson EL, Frydendal EJ, Perreault L, Eckel RH, Wright KP. Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J Physiol.* 2011; 589:235–244.
46. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep.* 2004;27:661-6.
47. Vorona R, Winn M, Babineau T, Eng B, Feldman H, Ware J. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med.* 2005;165:25-30.
48. Kohatsu ND, Tsai R, Young T, Vangilder R, Burmeister LF, Stromquist AM, et al. Sleep duration and body mass index in a rural population. *Arch Intern Med.* 2006;166:1701-5.
49. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. The association between sleep duration and weight gain in adults: a 6-year prospective study from the Quebec Family Study. *Sleep.* 2008;31:517–23.
50. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. 2011. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med.* 2011;364:2392–2404.

51. Hung HC, Yang YC, Ou HY, Wu JS, Lu FH, Chang CJ: The Association Between Self-Reported Sleep Quality and Overweight in A Chinese Population. *Obesity*. 2013; 21(3):486-492.
52. Benedict C, Hallschmid M, Lassen A, et al. Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:1229–36.
53. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res*. 2008;17:331–4.
54. Hogenkamp OS; Nilsson E; Chapman CD; Cedernaes J; Vogel H; Dickson SL; Broman JE; Schiöth HB; Benedict C. Sweet taste perception not altered after acute sleep deprivation in healthy young men. *Somnologie (Berl)*. 2013;17(2):111-114.
55. Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol*. 2003;15:851–4.
56. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:253–61.
57. Fang Z, Spaeth AM, Ma N, Zhu S, Hu S, Goel N, Detre JA, Dinges DF, Rao H. Altered salience network connectivity predicts macronutrient intake after sleep deprivation. *Sci Rep*. 2015;3;5:8215.
58. Doo M, Kim Y. Association between sleep duration and obesity is modified by dietary macronutrients intake in Korean. *Obes Res Clin Pract*. 2015.
59. Tasali E, Chapotot F, Wroblewski K, Schoeller D. The effects of extended bedtimes on sleep duration and food desire in overweight young adults: a home-based intervention. *Appetite*. 2014;80:220-4.
60. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*. 2006;51(6):801-10.
61. Chapman CD, Nilsson EK, Nilsson VC, Cedernaes J, Rångtall FH, Vogel H, Dickson SL, Broman JE, Hogenkamp PS, Schiöth HB, Benedict C. Acute sleep deprivation increases food purchasing in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):E555-60.
62. Hogenkamp PS, Nilsson E, Nilsson VC, Chapman CD, Vogel H, Lundberg LS, Zarei S, Cedernaes J, Rångtall FH, Broman JE, Dickson SL, Brunstrom JM, Benedict C, Schiöth HB. Acute sleep deprivation increases portion size and affects food choice in young men. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1668-74.

63. Cedernaes J, Brandell J, Ros O, Broman JE, Hogenkamp PS, Schiöth HB, Benedict C. Increased impulsivity in response to food cues after sleep loss in healthy young men. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(8):1786-91.
64. St-Onge MP, McReynolds A, Trivedi ZB, Roberts AL, Sy M, Hirsch J. Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(4):818-24.
65. St-Onge MP, Wolfe S, Sy M, Shechter A, Hirsch J. Sleep restriction increases the neuronal response to unhealthy food in normal-weight individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(3):411-6.

Material Suplementar

Suplemento 1 – Estratégia de busca

Total: 286

Após remoção dos artigos duplicados: 259

MedLine (via Pubmed) – 234 artigos

((sleep deprivation OR deprivation, sleep OR deprivations, sleep OR sleep deprivation OR rem sleep deprivation OR deprivation, rem sleep OR deprivations, rem sleep OR rem sleep deprivation sleep deprivation, rem OR sleep deprivation, rem OR sleep fragmentation OR fragmentation, sleep OR fragmentations, sleep OR sleep fragmentation OR insufficient sleep syndrome OR insufficient sleep syndrome OR syndrome, insufficient sleep OR syndromes, insufficient sleep OR "sleep restriction" OR "sleep duration")) AND ((diet OR diets OR eating OR food intake OR intake, food OR ingestion)) Filters: Journal Article; Clinical Trial; Clinical Study; Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31; Humans; Adult: 19-44 years

MedLine (via Pubmed) – 43 artigos

((sleep deprivation OR deprivation, sleep OR deprivations, sleep OR sleep deprivation OR rem sleep deprivation OR deprivation, rem sleep OR deprivations, rem sleep OR rem sleep deprivation sleep deprivation, rem OR sleep deprivation, rem OR sleep fragmentation OR fragmentation, sleep OR fragmentations, sleep OR sleep fragmentation OR insufficient sleep syndrome OR insufficient sleep syndrome OR syndrome, insufficient sleep OR syndromes, insufficient sleep OR "sleep restriction" OR "sleep duration")) AND hunger Filters: Journal Article; Clinical Study; Clinical Trial; Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31; Humans; Adult: 19-44 years

MedLine (via Pubmed) – 9 artigos

((sleep deprivation OR deprivation, sleep OR deprivations, sleep OR sleep deprivation OR rem sleep deprivation OR deprivation, rem sleep OR deprivations, rem sleep OR rem sleep deprivation sleep deprivation, rem OR sleep deprivation, rem OR sleep fragmentation OR fragmentation, sleep OR fragmentations, sleep OR sleep fragmentation OR insufficient sleep syndrome OR insufficient sleep syndrome OR syndrome, insufficient sleep OR syndromes, insufficient sleep OR "sleep restriction" OR "sleep duration")) AND food choice Filters: Journal Article; Clinical Trial; Clinical Study; Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31; Humans; Adult: 19-44 years

ARTIGO 2

Relação da restrição do sono com o elevado consumo de gordura saturada e de sucos industrializados adoçados em indivíduos adultos

Resumo

A redução das horas de sono é uma das alterações no estilo de vida ocorridas nas últimas décadas. Estudos experimentais e clínicos sugerem que a duração do sono ou a sua qualidade podem afetar a sensação de fome e o comportamento alimentar, sendo considerados novos fatores de risco para diversas doenças, entre elas a obesidade. Entretanto, os resultados obtidos são controversos e estudos com indivíduos que têm normalmente sono curto são escassos. O principal objetivo deste estudo foi avaliar a relação da duração do sono com a composição corporal, consumo nutricional, distribuição dos macronutrientes nas refeições, horários destas e consumo de bebidas adoçadas em indivíduos que dormem habitualmente < 6 horas. Este estudo transversal incluiu 82 indivíduos (63 mulheres e 19 homens) divididos em dois grupos: < 6 horas e \geq 6 horas de sono/ noite. Foi realizada avaliação antropométrica e avaliação do consumo alimentar de 24 horas. A avaliação do sono foi realizada por meio da Escala de Sonolência de *Epworth* e pelo Índice de Qualidade do Sono de *Pittsburgh*. Os resultados demonstraram que na restrição do sono (< 6 horas) há menor porcentagem de massa magra, acúmulo de gordura corporal, pior qualidade do sono, consumo elevado de lipídeos no jantar, consumo elevado de gordura saturada e de suco industrializado adoçado em 24 horas ($p < 0,05$). Houve correlação inversa entre horas de sono e o consumo de refrigerante comum ($r = -0,520$; $p = 0,047$) e consumo de suco industrializado ($r = -0,474$; $p = 0,015$). A duração do sono reduzida foi fator importante para o consumo elevado de calorias ($\beta = -167,269$; $p = 0,045$), sendo a qualidade do sono fator importante para o IMC ($\beta = 1,028$; $p = 0,004$). A restrição habitual do sono está relacionada com alterações na composição corporal e na alimentação que devem ser consideradas na prevenção/ tratamento da obesidade.

Palavras-chave: sono, qualidade do sono, consumo alimentar, obesidade.

1. Introdução

A obesidade alcançou proporções epidêmicas na sociedade moderna. No Brasil, está presente em 16,5% dos homens e 22,1% das mulheres (1). Uma das justificativas para esse grande aumento está nas grandes mudanças nos hábitos de vida que ocorreram nas últimas décadas, entre elas o comportamento sedentário, o tempo prolongado assistindo TV (2), o aumento no consumo de *fast foods* (3,4) e o declínio da média de horas de sono da população, cuja influência na saúde passou a ser extensamente pesquisada. Em 1960 a duração do sono era de 8 a 8,9 horas (5), porém a média ≤ 6 horas de sono em 24 horas aumentou em todos os grupos etários (6).

Pesquisas demonstram que alterações nos padrões de sono são um novo fator de risco para diversas doenças, entre elas a resistência à insulina, diabetes tipo 2 e a obesidade (7-12). Estudos observaram que cada hora de sono perdida aumenta as chances de sobrepeso ou obesidade (13) e que indivíduos que dormem menos de 6 horas por noite tendem a ter maior peso corporal, índice de massa corporal (IMC), porcentagem de gordura e circunferência abdominal quando comparados a indivíduos que dormem de 7 a 8 horas de sono por noite (14,15).

Nos últimos anos evidências experimentais e clínicas sugerem que a duração do sono ou sua qualidade podem afetar a sensação de fome e o comportamento alimentar. Estudos de intervenção demonstram aumento no consumo de lipídeos (16,17) e carboidratos (18,19) depois de restrição parcial do sono. Um estudo transversal também mostrou aumento na ingestão de carboidratos em indivíduos que dormem menos de 6 horas/ noite. Entretanto, não foi observado, por exemplo, aumento no consumo de lipídeos na curta duração do sono (20). Portanto, não há um consenso sobre a distribuição do consumo de macronutrientes na restrição do sono e também da distribuição nas refeições ao longo do dia.

A grande maioria das pesquisas sobre o sono é de intervenção e além de resultados controversos, apresentam limitações como: amostras pequenas, a realização em laboratório e o curto período de privação do sono, deixando dúvidas se estes resultados podem ser extrapolados. Já os trabalhos transversais incluem trabalhadores noturnos (13,21,22) ou não apresentam parâmetros antropométricos em detalhes, como as circunferências (23). Existe, portanto, a necessidade de estudos transversais com indivíduos que têm normalmente sono curto para avaliação da alimentação e da composição corporal. Neste trabalho avaliamos a relação da duração do sono com a composição corporal, consumo de macronutrientes e

calorias, e sua distribuição nas refeições realizadas em 24 horas, horários das refeições e consumo de bebidas adoçadas em indivíduos que dormem habitualmente < 6 horas.

2. Métodos

2.1 Participantes

Foi realizado um estudo transversal conduzido com 82 indivíduos (63 mulheres e 19 homens) com idade entre 18 e 60 anos. Todos os indivíduos eram provenientes de Campinas – SP (latitude 22 graus Sul). Os principais critérios de exclusão foram a presença de diabetes, hipotireoidismo, câncer e outras doenças crônicas (cirrose, hepatite, doença renal). Outros critérios também foram considerados para a exclusão como: indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, indivíduos em programa de perda de peso, mulheres gestantes ou lactantes e indivíduos com baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$). Não foram incluídos trabalhadores noturnos e nenhum indivíduo que tenha viajado por diferentes fusos horários antes do estudo.

2.1 Delineamento do Estudo

Todos os participantes que atendiam os critérios de inclusão e exclusão foram convocados e divididos em dois grupos de acordo com a duração do sono: < 6 horas e ≥ 6 horas de sono/ noite (24). As avaliações foram realizadas no mesmo dia. Foi realizada investigação dos padrões de sono, avaliação antropométrica e do consumo alimentar. Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar deste estudo que foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Parecer CEP nº 483.905).

2.3 Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica incluiu peso, altura, IMC e circunferência da cintura. O peso foi mensurado em quilogramas utilizando balança mecânica de precisão, previamente

calibrada (Welmi®). Os voluntários foram pesados sem calçado e vestindo roupas leves. A altura foi verificada utilizando um estadiômetro subdividido em 0,1 cm. Para classificação do estado nutricional foi utilizado o IMC (25). A circunferência da cintura foi medida com os indivíduos em pé, parados, com o diafragma relaxado e com o peso distribuído igualmente nos dois pés (26), foi padronizada a medida na cicatriz umbilical (27). A composição corporal foi avaliada pelo teste de bioimpedância tetrapolar (Biodynamics Model 310®) após preparo que incluiu jejum, bexiga vazia e mulheres fora do período menstrual. Os indivíduos também foram orientados a não realizar atividade física e não consumir bebidas acoólicas no dia anterior ao exame.

2.4 Avaliação do Consumo Alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por recordatório 24 horas de um dia habitual da semana. Para auxiliar o relato e a precisão da informação foi utilizado Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos com imagens dos alimentos em medidas caseiras (28,29). Os dados dietéticos obtidos em medidas caseiras foram convertidos para gramas e mililitros, e avaliados segundo a composição química por meio do programa de análise nutricional Avanutri®, versão 4.0. Após o cálculo foi aplicado o método do nutriente residual para controlar o efeito do consumo de energia nos nutrientes avaliados (30). Foram incluídos somente os dados de consumo maiores que 500 kcal/ dia e menores que 5000 kcal/ dia (31). O consumo de nutrientes e fibras também foi avaliado por refeições determinadas pelo relato dos indivíduos, sendo considerados: desjejum, colação, almoço, lanche, jantar e ceia. As refeições que não se enquadravam na determinação das refeições citadas foram consideradas lanche extra, independente do horário em que foram realizadas. As refeições ocorridas com intervalos de até 30 minutos foram agrupadas e o horário em que ocorreu a primeira refeição foi utilizado nos cálculos (32). O consumo de café, suco industrializado adoçado e refrigerante comum foi computado. O consumo de café foi considerado independente do uso de açúcar ou adoçante, já o consumo de suco industrializado e/ou refrigerante dietéticos foi desconsiderado por ser realizado por uma parcela muito pequena da população estudada.

2.5 Avaliação dos Padrões de Sono

A avaliação do sono foi realizada por meio do número médio de horas de sono por noite, pelo preenchimento da Escala de Sonolência de *Epworth*, que avalia a sonolência diurna (33), e pelo Índice de Qualidade do Sono de *Pittsburgh* (34), sendo todos traduzidos e validados para a população brasileira.

2.6 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Product and Service Solutions* v.20 (35). Os dados da análise descritiva foram apresentados em média \pm desvio padrão. Para avaliar as diferenças na composição corporal, nos padrões de sono e no consumo nutricional total foi realizado o teste *Mann Whitney*. Para avaliar as diferenças no consumo nutricional nas refeições e no horário destas foi realizado teste *Anova*. Diferenças no consumo de macronutrientes no almoço e jantar intra-grupo foram avaliadas por teste *T-pareado*. Para avaliar a relação entre ceia e latência; consumo de bebidas e horas de sono foi realizada correlação de *Spearman*. Regressão linear foi utilizada para avaliar as variáveis que influenciam no consumo de calorias totais e no IMC. O nível de significância adotado nesse estudo foi de 5%.

3. Resultados

A amostra final foi constituída por 77 indivíduos, sendo 76,6% do sexo feminino. O grupo < 6 h de sono apresentou maior porcentagem de gordura corporal, menor porcentagem de massa magra e maior idade quando comparado ao grupo \geq 6 h de sono (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos indivíduos de acordo com a avaliação antropométrica (média±desvio padrão).

Variáveis	Grupo < 6 h	Grupo ≥ 6 h	p
n	21	56	
Idade (anos)	43,81±10,43	36,32±11,33	0,012
Gordura corporal (kg)	39,73±17,68	29,15±15,91	0,025
Gordura corporal (%)	39,84±12,76	32,43±9,55	0,009
Massa magra (kg)	55,78±14,38	55,55±12,18	0,766
Massa magra (%)	60,16±12,76	67,57±9,55	0,009
Circunferência da cintura (cm)	111,08±22,86	101,11±22,38	0,076
IMC (kg/m ²)	35,96±10,43	31,05±9,30	0,074

O grupo < 6 h de sono dormia 4,56±0,85 horas e o grupo ≥ 6 h de sono 7,25±0,97 horas (p = 0,001). Os grupos dormiam no mesmo horário, porém o grupo < 6 h de sono acordava mais cedo (p = 0,021). O grupo < 6 h de sono apresentava pior qualidade do sono (Tabela 2).

Tabela 2. Características dos grupos de acordo com os padrões de sono, escore de sonolência diurna e qualidade do sono (média±desvio padrão).

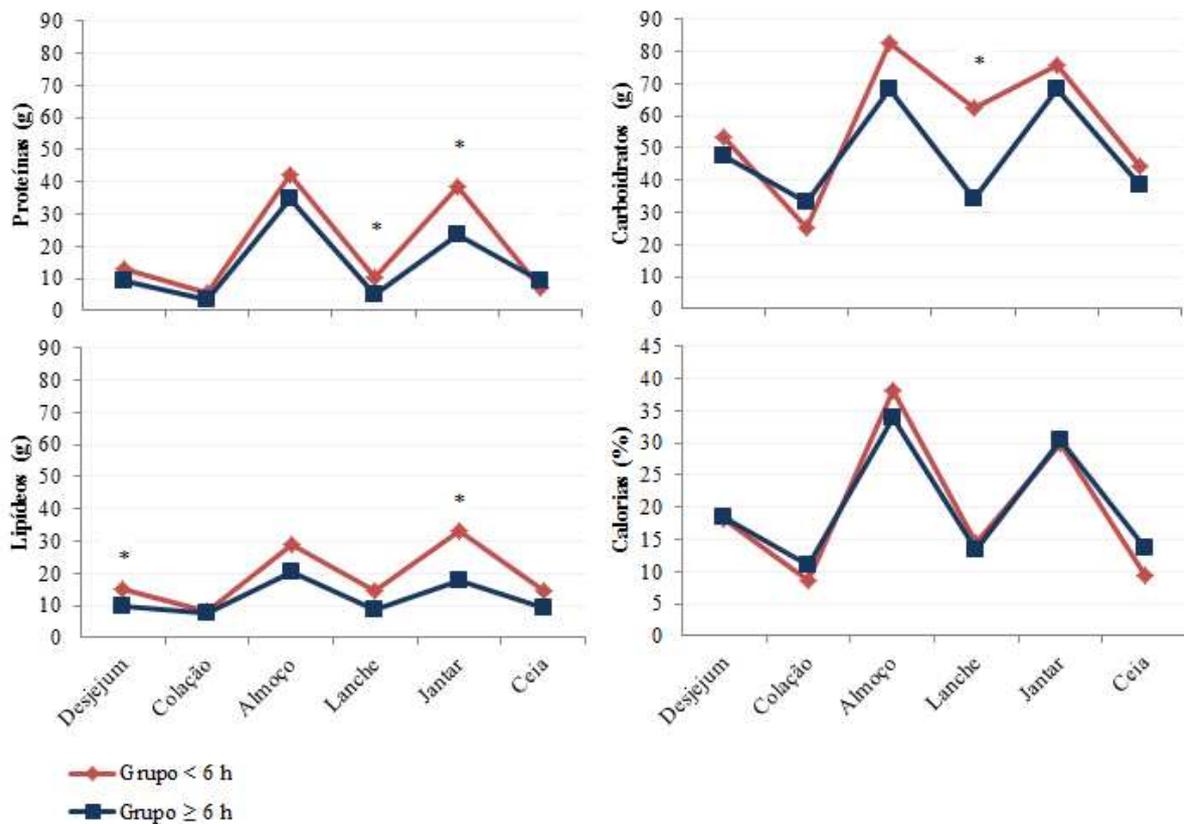
Variáveis	Grupo < 6 h	Grupo ≥ 6 h	p
Horário de dormir	23:31±1:24	23:09±1:09	0,253
Latência (minutos)	46,57±81,63	24,86±34,19	0,386
Horário de acordar	5:55±1:04	6:48±1:36	0,021
Escore de Sonolência Diurna	8,90±4,35	8,57±4,84	0,801
Escore de Qualidade do Sono	10,05±4,41	5,00±3,44	0,001

A análise do recordatório 24 horas revelou diferença no consumo de gordura saturada total, sendo mais consumida pelo grupo < 6 h de sono (p = 0,043). Apesar de apresentarem média maior no consumo de proteínas totais (g) e calorias, não houve diferença estatística (Tabela 3). O número de refeições realizadas em 24 horas foi 4,29±0,90 pelo grupo < 6 h de sono e 4,45±1,20 pelo grupo ≥ 6 h de sono (p = 0,587).

Tabela 3. Consumo de nutrientes, fibras e calorias pelos grupos (média±desvio padrão).

Variáveis	Grupo < 6 h	Grupo ≥ 6 h	p
Proteínas totais (g)	90,94±22,65	82,34±18,27	0,080
Carboidratos totais (g)	253,61±114,49	258,44±37,51	0,314
Lipídeos totais (g)	76,81±29,50	68,52±14,41	0,314
Colesterol (mg)	252,76±104,36	223,79±100,53	0,125
Gordura saturada (g)	22,41±8,22	19,75±6,32	0,043
Gordura polinsaturada (g)	8,78±6,40	10,19±5,18	0,150
Gordura monoinsaturada (g)	19,65±7,59	19,09±7,83	0,493
Fibras (g)	19,59±6,13	16,82±5,49	0,457
Calorias totais (kcal)	2345,19±1328,83	1759,59±566,89	0,074

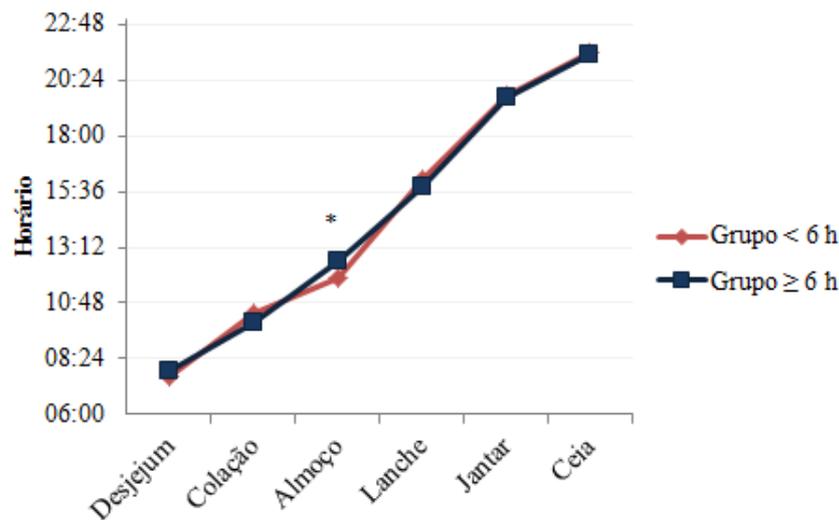
Ao analisar o consumo de macronutrientes nas refeições realizadas em 24 horas pelos indivíduos observou-se maior consumo de proteínas no lanche da tarde no jantar pelo grupo < 6 h de sono. Este grupo também consumia mais carboidratos no lanche da tarde, mais lipídeos no desjejum e jantar. Apesar da maior média do consumo de lipídeos no almoço pelo grupo < 6 h de sono (28,79±22,61g) comparado ao grupo ≥ 6 h de sono (20,35±13,63 g), não houve diferença estatística ($p = 0,052$). A porcentagem de calorias consumida em cada refeição foi semelhante entre os grupos ($p > 0,05$), tendo a maior concentração no almoço em ambos (grupo < 6 h 38,14±14,20%; grupo ≥ 6 h 33,97±11,95%). Os dados são apresentados na Figura 1. Quanto ao lanche extra, houve diferença somente no consumo de proteínas. O grupo < 6 h de sono consumia maior quantidade de proteínas nessa refeição.



*Significância estatística

Figura 1. Consumo de macronutrientes e porcentagem de calorias nas refeições realizadas em 24 horas pelos indivíduos.

Foram analisadas as quantidades de macronutrientes (g) consumidas no almoço e jantar intra-grupo. O grupo < 6 h de sono consumia quantidade semelhante de proteínas, carboidratos e lipídeos no almoço e jantar. O grupo ≥ 6 h de sono apresentou diferença somente para o consumo de proteínas, sendo maior no almoço ($34,84 \pm 17,08$ g) quando comparado ao jantar ($23,66 \pm 14,09$ g; $p = 0,0001$). A porcentagem total de macronutrientes também não diferiu no grupo < 6 h vs. ≥ 6 h, respectivamente: proteínas $18,87 \pm 4,89$ vs $17,24 \pm 4,49\%$ ($p = 0,165$); carboidratos $48,29 \pm 10,19$ vs. $53,49 \pm 9,19\%$ ($p = 0,078$); lipídeos $32,84 \pm 10,20$ vs. $29,27 \pm 7,48\%$ ($p = 0,320$). O horário das refeições foi analisado e foi observada diferença somente para o almoço, realizado mais cedo pelo grupo < 6 h de sono (Figura 2).



*Significância estatística

Figura 2. Horário das refeições realizadas em 24 horas.

Foi realizada análise com relação a pular refeições. O grupo < 6 h de sono pulava mais a colação (85,71%) quando comparado ao grupo ≥ 6 h de sono (57,14%; $p = 0,019$). A omissão das demais refeições foi semelhante entre os grupos. O intervalo de tempo entre o consumo da ceia e o horário de dormir foi analisado e não apresentou associação com a latência. A porcentagem de calorias consumidas na ceia também não se relacionou com a latência.

O consumo de bebidas foi avaliado, a maioria de ambos os grupos consumia café diariamente (grupo < 6 h: 76,19%; grupo ≥ 6 h 67,86%), e embora porcentagem maior de indivíduos do grupo < 6 h de sono ingeria café, a quantidade consumida foi igual entre os grupos < 6 h vs. ≥ 6 h, respectivamente: $83,12 \pm 43,93$ mL vs. $132,11 \pm 98,08$ mL ($p = 0,090$). Porcentagem maior de indivíduos do grupo < 6 h de sono ingeria suco industrializado adoçado (42,86%), quando comparado ao grupo ≥ 6 h de sono (30,36%); e o consumo em mL também foi maior nos grupos < 6 h vs. ≥ 6 h, respectivamente: $686,67 \pm 448,55$ vs. $330,00 \pm 220,76$ mL ($p = 0,039$). A porcentagem de indivíduos que consumia refrigerante comum foi semelhante, grupo < 6 h 19,06% e grupo ≥ 6 h 19,64%, e apesar de apresentarem média maior de consumo ($800,00 \pm 567,16$ mL) o grupo < 6 h de sono não diferiu do grupo ≥ 6 h de sono ($357,72 \pm 210,94$ mL; $p = 0,056$). Houve correlação inversa entre as horas de sono e o consumo de suco industrializado adoçado ($r: -0,474$; $p = 0,015$) e o consumo de refrigerante

comum (r : - 0,520; p = 0,047). Não houve correlação entre as horas de sono e consumo de café (r : 0,038; p = 0,786) nessa amostra.

Foram analisados os fatores relacionados ao consumo de calorias totais. A regressão linear univariada revelou o IMC, a circunferência da cintura, as horas de sono e a qualidade do sono como fatores independentes para o consumo de calorias. Somente a duração do sono se manteve na análise multivariada (β : -167,269; IC – 95%: -330,400 – -4,139; p = 0,045), demonstrando ser um fator importante para o consumo calórico (Tabela 4).

Tabela 4. Regressão linear dos fatores relacionados ao consumo calórico total.

Variáveis	Análise Univariada		
	β	IC – 95%	p
Idade (anos)	7,777	-9,598 – 25,151	0,375
IMC (kg/m ²)	31,245	12,003 – 50,486	0,002
Sexo (feminino vs. masculino)	268,154	-200,446 – 736,754	0,258
Circunferência da cintura (cm)	12,441	3,847 – 21,034	0,005
Gordura corporal (%)	13,725	-5,238 – 32,688	0,153
Horas de sono	-187,206	-312,036 – -62,376	0,004
Escore do Índice de Qualidade do Sono	48,691	3,613 – 93,769	0,035

IMC: índice de massa corporal.

Também foram analisados os fatores relacionados ao IMC (Tabela 5). A regressão linear univariada mostrou somente o escore do índice de qualidade do sono como fator independente para o IMC, e foi o único fator que se manteve na análise multivariada (β : 1,028; IC – 95%: 0,347 – 1709; p = 0,004).

Tabela 5. Regressão linear dos fatores relacionados ao IMC.

Variáveis	Análise Univariada		
	β	IC – 95%	p
Idade (anos)	0,148	-0,045 – 0,341	0,130
Sexo (feminino vs. masculino)	-3,016	-8,264 – 2,231	0,256
Menopausa (não vs. sim)	4,894	-1,081 – 10,868	0,107
Horas de sono	-1,337	-2,784 – 0,109	0,069
Escore do Índice de Qualidade do Sono	0,898	0,421 – 1,376	0,001

4. Discussão

Os resultados apresentados mostraram que na restrição habitual do sono (< 6 h) os indivíduos apresentam menor porcentagem de massa magra, maior acúmulo de gordura corporal, pior qualidade do sono, consumo elevado de lipídeos no jantar, consumo elevado de gordura saturada e de suco industrializado adoçado em 24 horas. A duração do sono reduzida foi fator importante para o consumo elevado de calorias e a qualidade do sono foi fator importante para o IMC.

A porcentagem de massa magra reduzida no grupo < 6 h de sono pode ser atribuída ao possível papel que o sono desempenha no metabolismo das proteínas musculares, já que o consumo de proteínas totais foi semelhante entre os grupos. Alterações na duração do sono podem influenciar a síntese e degradação de proteínas mediadas pelo hormônio do crescimento (GH), pelo fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), testosterona e insulina, que atuam sobre o aumento ou reestabelecimento da fibra muscular (36).

A relação entre restrição do sono e aumento de gordura corporal observada também foi encontrada por outros autores (14,15). Esse acúmulo de massa gorda pode ser explicado pelo elevado consumo calórico e de gorduras na alimentação. A porcentagem total de lipídeos e os gramas de lipídeos consumidos não diferiu entre os grupos, sendo divergente a outros estudos que demonstraram consumo elevado de gorduras na restrição do sono quando comparado o sono regular (37,17). Entretanto, aqui foi observado maior consumo de lipídeos no jantar, também observado em outros estudos (16,18), sendo uma provável justificativa para

o acúmulo de gordura corporal devido à proximidade do horário de repouso. Ainda sobre os lipídeos, o consumo de gordura saturada foi maior no grupo < 6 h de sono, resultado semelhante foi observado por St-Onge e colaboradores (17). É válido ressaltar que as concentrações séricas de colesterol e triglicérides se elevam em função do consumo alimentar aumentado de ácidos graxos saturados.

Não foram observadas diferenças no consumo total dos demais macronutrientes analisados e das fibras, diferente do que foi observado em outro estudo onde os indivíduos que dormiam < 6 h consumiam mais carboidratos, menos proteínas e fibras quando comparados com aqueles que dormiam > 8 h (20). Estudo realizando com amostra representativa observou que os indivíduos que dormiam entre 5 e 6 horas apresentavam maior consumo de macronutrientes, mas não de fibras, entretanto os indivíduos que dormiam < 5 h apresentavam consumo inferior de todos os macronutrientes e fibras quando comparados ao sono habitual (7 – 8 h) (38). Portanto, o consumo dos macronutrientes pode variar de acordo com a restrição do sono.

Embora o consumo total dos macronutrientes e suas porcentagens tenham sido semelhantes entre os grupos, o grupo < 6 h de sono apresentou maior consumo em determinadas refeições quando comparado ao grupo ≥ 6 h de sono. O consumo de macronutrientes no almoço e jantar foi similar intra-grupo. Apesar da distribuição de calorias nas refeições assemelhar-se entre os grupos e do consumo calórico não apresentar diferença estatística, a média de consumo do grupo < 6 h de sono foi consideravelmente superior e a duração do sono foi fator importante no consumo calórico ajustado para idade e sexo. O elevado consumo de calorias na restrição do sono foi observado em outros estudos, um deles foi conduzido com mulheres estudantes. Aquelas que dormiam menos que 6 h apresentaram maior consumo calórico quando comparadas às que dormiam > 8 h (2406 ± 825 vs. 2092 ± 700 kcal/d; $p = 0.01$) (20). Outro estudo, realizado via *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), os indivíduos foram divididos em categorias: sono muito curto (<5 h), sono curto (5 – 6 h), sono normal (7 – 8 h) e sono longo (≥ 9 h). Houve variação no consumo energético entre as categorias, os indivíduos com sono curto apresentaram maior consumo calórico (2201 ± 1074 kcal) quando comparados aos indivíduos com sono normal (2151 ± 950 kcal; $p = 0,001$) (38).

Algumas hipóteses podem ser apontadas para a associação entre restrição do sono e o maior consumo calórico. O tamanho das porções foi avaliado em estudo e os indivíduos submetidos a uma noite de privação total de sono escolheram porções maiores dos alimentos

quando comparados a indivíduos com sono normal (39). A restrição do sono também pode influenciar no comportamento de compra dos alimentos. Um estudo avaliou as compras de homens adultos que foram instruídos a comprar o quanto quisessem de 40 itens disponíveis (20 alimentos ricos em calorias e 20 alimentos de baixas calorias). Na privação total do sono a compra dos indivíduos continha mais calorias do que a compra realizada após uma noite de sono, independente do tipo de alimento oferecido e condição de preço (40). Na privação do sono também pode ocorrer um aumento da impulsividade em resposta a estímulos alimentares conforme demonstrado por Cedernaes e colaboradores (41) com a utilização de uma tarefa de associação com palavras alimentares e não-alimentares. Os resultados deste estudo sugerem que a privação total de sono prejudica o controle cognitivo em resposta a estímulos alimentares.

No que se refere ao consumo calórico nas refeições, os dados sobre o desjejum são divergentes. Markwald e colaboradores (18) observaram menor consumo calórico no desjejum na condição de 5 h de sono, sendo o maior consumo no período da noite, já Brondel e colaboradores (16) observaram aumento no consumo calórico no desjejum. No presente estudo a porcentagem de calorias consumidas no desjejum não diferiu entre os grupos, mesmo com o grupo < 6 h apresentando maior consumo de lipídeos. Dados semelhantes foram observados em estudos onde o consumo no desjejum foi idêntico na restrição do sono (4 h) e no sono habitual (8 h), sem diferença no consumo calórico e de macronutrientes (37,42).

Alguns estudos observaram maior consumo calórico nos lanches e não nas refeições principais. Estudo conduzido em laboratório avaliou o consumo de lanches e refeições principais separadamente em duas condições: 5,5 h ou 8,5 h de sono com alimentação *ad libitum*. O consumo e a distribuição das calorias nas refeições principais foram similares entre as duas condições, porém na restrição do sono houve aumento do consumo calórico nos lanches (19). No presente estudo os resultados referentes à colação e lanche da tarde foram divergentes. Os grupos consumiam calorias parecidas nos lanches, entretanto a quantidade de proteínas e carboidratos foi maior no grupo < 6 h.

A porcentagem de omissão da colação foi maior no grupo < 6 h de sono, essa talvez seja a hipótese para o almoço ser realizado mais cedo nesse grupo. Quanto ao número de refeições, o agrupamento dos episódios de alimentação realizados com intervalos de 30 minutos não interferiu no resultado final, pois poucos foram os indivíduos que consumiam alimentos fora das refeições pré-determinadas, e quando ocorriam, eram caracterizados pelo consumo de bebidas como suco e refrigerante. O número de refeições foi similar entre os

grupos, diferente do que foi observado em estudo de intervenção onde o número de ocasiões para comer aumentou durante a restrição do sono em comparação com o sono habitual (17).

Em concordância com os resultados observados por Baron e colaboradores (32) onde o consumo de bebidas cafeinadas não foi diferente e o consumo de refrigerante foi maior entre os indivíduos que dormiam tarde, aqui observamos semelhança no consumo de café, uma tendência ao maior consumo de refrigerante e maior consumo de sucos industrializados adoçados no grupo < 6 h de sono. Houve associação inversa entre o consumo de refrigerante comum e as horas de sono. Estudo avaliando se o sabor da sacarose era mais agradável na privação total do sono, observou que a percepção do sabor doce não foi afetada, sugerindo que a alteração na percepção do sabor doce é um mecanismo pouco provável para o aumento do consumo destes alimentos (39). Uma das hipóteses para o maior consumo de alimentos adoçados pode estar na ativação de áreas neuronais em resposta ao estímulo pelo alimento. St-Onge e colaboradores (43) conduziram estudo para determinar os efeitos na ativação neuronal por ressonância magnética na restrição parcial de sono (4 h) comparado ao sono habitual (9 h). Na restrição do sono a atividade neuronal global em resposta a estímulos alimentares foi maior do que no sono habitual (9 h). Houve aumento relativo na atividade cerebral, observado em áreas associadas com a recompensa. Esse aumento da resposta neuronal a estímulos alimentares aconteceu especialmente para alimentos menos saudáveis (pizza de pepperoni, *donuts*, barras de chocolate e doces) quando comparados a alimentos saudáveis (cenoura, iogurte, aveia e uvas) (44).

Como limitação esse estudo tem a análise de somente um dia da alimentação pela utilização do recordatório 24 horas, entretanto foi considerado um dia habitual da alimentação e a sua utilização permitiu a análise dos horários.

Em conclusão, a restrição habitual do sono (< 6 h) está associada com alterações na composição corporal como redução de massa magra e aumento de massa gorda, enquanto a qualidade do sono está relacionada à obesidade pelo aumento do IMC. A redução nas horas de sono contribui para o elevado consumo calórico, demonstrado pela análise de regressão, maior consumo de lipídeos no jantar; e de gordura saturada e sucos industrializados adoçados em 24 horas.

5. Referências

1. World Health Statistics. World Health Organization, 2013.
2. Hu, F. B. Sedentary Lifestyle and Risk of Obesity and Type 2 Diabetes. *Lipids*. 2003;38:103–108.
3. Bauer KW, Larson NI, Nelson MC, Story M, Neumark-Sztainer D. Fast food intake among adolescents: secular and longitudinal trends from 1999 to 2004. *Prev Med*. 2009;48:284-287.
4. Anderson B, Rafferty AP, Lyon-Callo S, Fussman C, Imes G. Fast-food consumption and obesity among Michigan adults. *Prev Chronic Dis*. 2011;8(4):A71.
5. Kripke D, Simons R, Garfinkel L, Hammond E. Short and long sleep and sleeping pill. Is increased mortality associated? *Arch. Gen. Psychiatry*. 1979; 36:103-116.
6. National Center for Health Statistics. QuickStats: Percentage of adults who reported an average of ≤ 6 hours of sleep per 24-hour period, by sex and age group - United States, 1985 and 2004. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:933
7. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005;99:2008-19.
8. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med*. 2010;71:1027–36.
9. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol*. 2006;164:947-54.
10. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1:210-7.
11. Cournot M, Ruidavets JB, Marquie JC, Esquirol Y, Baracat B, Ferrieres J. Environmental factors associated with body mass index in a population of Southern France. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11:291-7.
12. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(2):131–136.
13. Parvaneh K, Poh BK, Hajifaraji M, Ismail MN. Sleep deprivation is related to obesity and low intake of energy and carbohydrates among working Iranian adults: a cross sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(1):84-90.

14. McNeil J, Drapeau V, Gallant AR, Tremblay A, Doucet E, Chaput J-P. Short sleep duration is associated with a lower mean satiety quociente in overweight and obese men. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:1328-1330.
15. Chaput JP, Tremblay A. Insufficient sleep as a contributor to weight gain: an update. *Curr Obes Rep.* 2012;1:245–256
16. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:1551-9.
17. St-Onge M, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O’Keeffe M, RoyChoudhury A, Jones PJH. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:410–6.
18. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP. Impact of insuficiente sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *PNAS.*2013;110(14):5695-5700.
19. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to Recurrent Sleep Restriction in the Setting of High Caloric Intake and Physical Inactivity Results in Increased Insulin Resistance and Reduced Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3242–3250.
20. Haghghatdoost F, Karimi G, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Sleep deprivation is associated with lower diet quality índices and higher rate of general and central obesity among young female students in Iran. *Nutrition.*2012;28:1146-1150.
21. Mota MC, De-Souza DA, Rossato LT, Silva CM, Araújo MB, Tufik S, de Mello MT, Crispim CA. Dietary Patterns, Metabolic Markers and Subjective Sleep Measures in Resident Physicians. *Chronobiol Int.* 2013;30(8):1032-41.
22. Imaki M, Hatanaka Y, Ogawa Y, Yoshida Y, Tanada S. An Epidemiological Study on Relationship Between the Hours of Sleep and Life Style Factors in Japanese Factory Workers. *J Physiol Anthropol.*2002;21(2):115-120.
23. Hung HC, Yang YC, Ou HY, Wu JS, Lu FH, Chang CJ. The association between self-reported sleep quality and overweight in a Chinese population. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(3):486-92.
24. Dew MA, Hoch CC, Buysse DJ, Monk TH, Begley AE, Houck PR, et al. Healthy older adults’ sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosom Med.* 2003;65(1):63–73.
25. World Wealth Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* Genebra,1997.
26. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign: Human Kinetics Pub; 1988.

27. Van Der Kooy KVD, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 1993; 17:187-96.
28. Zabotto CB, Veanna RPT, Gil MF. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Goiânia: Nepa-Unicamp; 1996.
29. Monego ET, Peixoto MRG, Santiago RAC, Gil, M F, Cordeiro MM, Campos MIV, et al. Alimentos brasileiros e suas porções: um guia para avaliação do consumo alimentar. Rio de Janeiro: Rubio; 2013.
30. Willett W, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiological analyses. In: Willett W. *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
31. Weinstein SJ, Vogt TM, Gerrior SA. Healthy Eating Index scores are associated with blood nutrient concentrations in the Third Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(4):576-84.
32. Baron KG, Kathryn JR, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity*. 2011;19:1374-1381.
33. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-83.
34. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, Barreto SS. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12(1):70-5.
35. SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Chicago.
36. Piovezan RD, Abucham J, Dos Santos RV, Mello MT, Tufik S, Poyares D. The impact of sleep on age-related sarcopenia: Possible connections and clinical implications. *Ageing Res Ver*. 2015;23:210-20.
37. Schmid MS, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, Born J, Schultes B. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1476-82.
38. Grandner, M. A.; Nicholas, J.; Gerstner, J. R.; Knutson, K. L. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite*. 2013;64:71-80.
39. Hogenkamp PS, Nilsson E, Nilsson VC, Chapman CD, Vogel H, Lundberg LS, Zarei S, Cedernaes J, Rångtall FH, Broman JE, Dickson SL, Brunstrom JM, Benedict C,

- Schiöth HB. Acute sleep deprivation increases portion size and affects food choice in young men. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1668-74.
40. Chapman CD, Nilsson EK, Nilsson VC, Cedernaes J, Rångtall FH, Vogel H, Dickson SL, Broman JE, Hogenkamp PS, Schiöth HB, Benedict C. Acute sleep deprivation increases food purchasing in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):E555-60.
41. Cedernaes J, Brandell J, Ros O, Broman JE, Hogenkamp PS, Schiöth HB, Benedict C. Increased impulsivity in response to food cues after sleep loss in healthy young men. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(8):1786-91.
42. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Lehnert H, Born J, Schultes B. Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. *Sleep*. 2011;34(3):371-7.
43. St-Onge MP, McReynolds A, Trivedi ZB, Roberts AL, Sy M, Hirsch J. Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(4):818-24.
44. St-Onge MP, Wolfe S, Sy M, Shechter A, Hirsch J. Sleep restriction increases the neuronal response to unhealthy food in normal-weight individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(3):411-6.

ARTIGO 3

Efeitos da restrição habitual do sono na composição corporal e no controle glicêmico

Resumo

Nas últimas décadas ocorreram mudanças nos padrões de sono e estas são atribuídas à obesidade. As alterações hormonais que ocorrem podem afetar o consumo alimentar resultando em distúrbios metabólicos. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos dos padrões de sono habituais na composição corporal e no perfil metabólico de indivíduos da eutrofia à obesidade. Tratou-se de um estudo transversal que incluiu 82 indivíduos (63 mulheres e 19 homens) com idade entre 18 e 60 anos, sem diabetes. Estes foram divididos em dois grupos de acordo com a duração habitual do sono: < 6 horas e ≥ 6 horas de sono. A qualidade do sono foi avaliada pelo Índice de Qualidade do Sono de *Pittsburgh* e a sonolência diurna pela Escala de Sonolência de *Epworth*. A avaliação antropométrica incluiu peso, altura, circunferências da cintura e do pescoço. A gordura corporal e a massa magra foram avaliadas pelo teste de bioimpedância tetrapolar. A avaliação bioquímica incluiu glicemia, insulina, hemoglobina glicada, triglicérides, colesterol total e frações. A resistência à insulina foi avaliada pelo índice HOMA-IR. Houve correlação positiva entre a qualidade do sono e circunferência da cintura, circunferência do pescoço, gordura corporal, proteína C-reativa, hemoglobina glicada, glicemia, insulina e HOMA-IR; e correlação negativa com a massa magra. IMC, circunferência da cintura, gordura corporal e glicemia elevados foram atribuídos a curta duração do sono (< 6 horas). Não houve alteração em outros fatores como triglicérides, colesterol total e frações. O índice de qualidade do sono, que também avalia a duração do sono, foi um fator importante para a glicemia de jejum, independente da obesidade. Em conclusão, a curta duração do sono e a sua má qualidade estão associados a mudanças na composição corporal (como o aumento da gordura e redução da massa magra) e ao perfil glicêmico alterado.

Palavras-chave: duração do sono, qualidade do sono, composição corporal, controle glicêmico.

1. Introdução

A redução na duração do sono é mais uma modificação no estilo de vida que ocorreu em decorrência das demandas da vida moderna. Décadas atrás a duração do sono era de 8,0 a 8,9 horas (1), porém com o passar do tempo a média de ≤ 6 horas de sono em 24 horas aumentou em todos os grupos etários (2).

A restrição do sono pode levar a distúrbios metabólicos como diabetes e obesidade, como já demonstrado (3). No que se refere ao diabetes, estudos em laboratório demonstraram que na restrição do sono ocorre a ativação do sistema nervoso simpático (SNS), a diminuição da tolerância à glicose e o aumento da concentração de cortisol (4). Algumas dessas vias alteradas na restrição ou má qualidade do sono já se encontram desreguladas no diabetes, por isso esta associação é um achado comum. Entretanto, na ausência de diabetes os dados são conflitantes. A falta de alteração na glicemia de jejum ou na resistência à insulina em indivíduos sem diabetes foi observada em alguns estudos (5,6).

Na redução do sono ocorrem outras alterações hormonais, estudos demonstraram a redução da leptina e o aumento da grelina (7,8). Essas diferenças nas concentrações de grelina e leptina podem aumentar o apetite. Estudos de intervenção observaram alterações no consumo alimentar como o aumento da ingestão de lipídeos (9,10), e carboidratos (11,12) após a restrição parcial do sono. Estudos transversais também demonstraram aumento na ingestão de carboidratos em indivíduos que dormiam menos de 6 horas/ noite (13) e maior ingestão calórica após às 20 h entre os indivíduos que dormiam tarde (14). As escolhas alimentares também podem ser influenciadas pelos padrões de sono. Indivíduos que dormiam menos de 5 horas/ noite consumiam menor variedade de alimentos (15), que pode resultar em uma alimentação menos nutritiva. Indivíduos que dormiam tarde consumiam menos frutas e legumes, e mais alimentos altamente calóricos como refrigerantes e *fast-food* (14). Todas essas mudanças no consumo alimentar podem resultar tanto na obesidade quanto em alterações nas concentrações de triglicérides, colesterol, entre outros.

Entretanto, grande parte dos estudos de intervenção sobre privação do sono incluem indivíduos magros e com regular duração habitual do sono (9,12,16,17). Entre as limitações estão amostras reduzidas e a curta duração da intervenção, muitas vezes insuficiente para observar alterações no metabolismo e na composição corporal. Além dos diferentes protocolos que dificultam a comparação dos resultados, a restrição do sono (geralmente 4 h) é diferente do que é observado na vida real. Muitos estudos transversais

incluem trabalhadores noturnos (18,19), outros estudos não incluem marcadores metabólicos (13,15,20), ou possuem os marcadores mas não apresentam parâmetros antropométricos em detalhes como as circunferências (21).

Considerando a possível influência das alterações do sono no consumo alimentar, há a necessidade de estudos transversais com indivíduos eutróficos e obesos que habitualmente possuem sono curto para avaliar o perfil metabólico. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos dos padrões de sono habituais na composição corporal e no perfil metabólico de indivíduos da eutrofia à obesidade, na ausência de diabetes.

2. Métodos

2.1 Participantes

Foi realizado um estudo transversal que incluiu oitenta e dois indivíduos (63 mulheres e 19 homens) com idades entre 18 e 60 anos e índice de massa corporal (IMC) da eutrofia (18,5 a 24,9 kg /m²) à obesidade (> 25 kg/m²) (22). Os principais critérios de exclusão foram a presença de diabetes, hipotireoidismo, câncer e outras doenças crônicas (cirrose, hepatite). Outros critérios de exclusão foram: indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica, indivíduos em programa de perda de peso, com baixo peso (IMC <18,5 kg/m²), gestantes ou lactantes, indivíduos que faziam uso de insulina e medicamentos orais para controle da glicose e colesterol. Não foram incluídos trabalhadores noturnos, indivíduos que tenham viajado por diferentes fusos horários antes do estudo e indivíduos com ciclo de sono-vigília irregular.

2.2 Delineamento do Estudo

O preenchimento dos questionários e as avaliações, bioquímica e antropométrica, foram realizadas no mesmo dia. Foram analisados colesterol total e frações, triglicérides, proteína C-reativa, hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia e insulina de jejum. Todos os indivíduos foram classificados e divididos em dois grupos de acordo com a duração do sono < 6 horas ou ≥ 6 horas de sono (23). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Parecer CEP nº 483.905). Todos foram informados

sobre os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar do estudo.

2.3 Avaliação dos Padrões de Sono

A avaliação do sono foi realizada por meio do número médio de horas de sono por noite, pelo Índice de Qualidade do Sono de *Pittsburgh* (PSQI) (24) e pela Escala de Sonolência de *Epworth* (ESS) que avalia a sonolência diurna (25). Todos os instrumentos foram traduzidos e validados para a população brasileira. O PSQI também foi utilizado para obter dados dos padrões de sono e vigília.

2.4 Avaliação Antropométrica

As medidas antropométricas incluíram peso, altura e circunferências da cintura e do pescoço. O peso foi mensurado em quilogramas utilizando balança mecânica de precisão previamente calibrada (Welmi®). Os indivíduos foram pesados sem calçado e vestindo roupas leves. A altura foi verificada utilizando estadiômetro subdividido em 0,1 cm. Para classificação do estado nutricional foi utilizado o IMC. Para as circunferências foi utilizada fita métrica flexível e inelástica. A circunferência da cintura foi medida ao nível da cicatriz umbilical, e a circunferência do pescoço logo abaixo da proeminência da laringe e aplicado perpendicularmente ao eixo longo do pescoço. A composição corporal foi avaliada pelo teste de bioimpedância tetrapolar (Biodinâmica Modelo 310).

2.5 Demais Variáveis

Foi aplicado um questionário com questões sobre os hábitos de vida para investigar a prática de exercício físico (minutos por semana), tabagismo (sim ou não) e o consumo de bebida alcoólica (número de doses/mês) (26). A resistência à insulina foi avaliada pelo índice HOMA-IR calculado pela fórmula $[(\text{insulina de jejum}) \times \text{glicemia de jejum}]/22,5$ (27 Matthews et al, 1985). Foram considerados resistentes à insulina indivíduos com valores de HOMA-IR > 2,71, utilizado para a população Brasileira (28).

2.6 Análises Bioquímicas

As coletas de sangue foram realizadas com os indivíduos em jejum de 12 horas. As amostras foram armazenadas em freezer a -20°C . Foram analisados colesterol total (Cholesterol CHOD-PAP) e triglicérides (Triglycerides GPO-PAP) por teste enzimático colorimétrico. Glicose (Gluco-quant Glucose/HK) foi analisada por teste UV. Hemoglobina glicada foi analisada por cromatografia líquida (HPLC), insulina plasmática por imunoenensaio quimioluminescente e proteína C-reativa (método ultrasensível) pelo método nefelométrico.

2.7 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences* v. 20 (29) Os dados das análises descritivas são apresentados em média \pm desvio padrão ou porcentagens, no caso das variáveis categóricas. Para comparar os padrões de sono entre os grupos e o perfil bioquímico de acordo com o tempo de sono foi realizado o teste de *Mann-Whitney* para as variáveis numéricas. Para o estudo da relação dos padrões de sono com o perfil bioquímico foi utilizada a correlação de *Spearman*. Para as variáveis categóricas foi realizado o teste do Qui-quadrado. Para identificar os fatores que influenciam na glicemia foi realizada regressão linear univariada e multivariada. O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%.

3. Resultados

Os grupos não diferiram para tabagismo ($p = 0,156$), consumo de álcool ($p = 0,796$) e exercício físico ($p = 0,791$). Em ambos os grupos, a maioria dos indivíduos era não-fumante (< 6 h: 77,3%; ≥ 6 h: 91,7%), não consumia álcool (< 6 h: 68,3%; ≥ 6 h: 53,3%) e não praticava exercício físico (< 6 h: 59,1%; ≥ 6 h: 61,7%). No que diz respeito às características do sono, o grupo < 6 h de sono apresentou pior qualidade. 90,9% destes apresentaram má qualidade do sono vs. 38,3% do grupo ≥ 6 h de sono. Os indivíduos de ambos os grupos dormiam no mesmo horário, porém o grupo < 6 h de sono acordava mais cedo (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos indivíduos de acordo com os padrões de sono, qualidade do sono e sonolência diurna.

Variáveis	< 6 horas	≥ 6 horas	p
n	22	60	-----
Horário de dormir	23:25±1:29	23:01±1:19	0,549
Latência (minutos)	45,82±79,74	26,87±35,56	0,444
Horário de acordar	06:01±1:08	06:45±1:36	0,045
Duração do sono (horas)	4,54±0,84	7,22±0,97	< 0,001
Escore de Sonolência Diurna	8,59±4,49	8,82±5,01	0,883
PSQI	10,18±4,35	5,23±3,76	< 0,001

PSQI: Índice de qualidade do sono de *Pittsburgh*.

Ao analisar os componentes do PSQI foi observado que o grupo < 6 h de sono apresentava valores superiores para qualidade subjetiva do sono (< 6 h 1,77±0,81 vs. ≥ 6 h 0,98±0,81; p < 0,001), duração do sono (< 6 h 2,41±0,50 vs. ≥ 6 h 0,77±0,72; p < 0,001), eficiência habitual do sono (< 6 h 1,59±1,1 vs. ≥ 6 h 0,20±0,58; p < 0,001) e distúrbio do sono (< 6 h 1,45±0,91 vs. ≥ 6 h 0,98±0,79; p = 0,040). Latência do sono (p = 0,212) e sonolência diurna (p = 0,724) não apresentaram diferenças estatísticas, em concordância aos dados já apresentados, assim como uso de medicação para dormir (p = 0,290).

Os indivíduos que dormiam habitualmente < 6 h apresentaram maiores valores de IMC, circunferência da cintura, porcentagem de gordura corporal e glicemia, e menor porcentagem de massa magra (Tabela 2). Houve diferença para idade entre os grupos, porém uma regressão logística mostrou que em nosso estudo a idade não foi fator de risco para má qualidade do sono (OR 1,039; IC 95% 0,998 – 1,081; p = 0,059). A hemoglobina glicada apresentou somente tendência à significância estatística entre os grupos, porém houve correlação inversa significativa entre esta e a duração do sono (r= - 0,030; p = 0,007).

Tabela 2. Características antropométricas e bioquímicas dos indivíduos de acordo com a duração do sono.

Variáveis	< 6 horas	≥ 6 horas	p
Idade (anos)	42,91±11,02	36,62±11,31	0,032
IMC (kg/m ²)	36,66±10,70	30,85±9,32	0,035
Circunferência cintura (cm)	112,94±23,95	100,10±22,25	0,028
Circunferência pescoço (cm)	38,99±5,08	37,15±4,29	0,197
Gordura corporal (%)	40,32±12,60	32,34±10,04	0,005
Massa magra (%)	59,68±12,61	67,66±10,04	0,005
Colesterol total (mg/dL)	173,24±38,80	185,78±36,60	0,192
HDL- C (mg/dL)	49,19±9,00	54,35±12,78	0,104
LDL-C (mg/dL)	104,67±33,28	108,75±30,47	0,522
VLDL-C (mg/dL)	19,38±10,90	22,67±12,90	0,307
Triglicérides (mg/dL)	97,05±54,33	112,41±64,10	0,339
Proteína C-reativa (mg/dL)	0,77±0,98	0,48±0,71	0,080
HbA1c (%)	5,51±0,45	5,31±0,46	0,059
Glicemia (mg/dL)	87,26±7,36	82,42±11,71	0,005
Insulina (uUI/mL)	11,42±6,03	12,93±13,30	0,472
HOMA-IR	2,48±1,40	2,67±2,92	0,294

HbA1c: hemoglobina glicada.

A glicemia de jejum do grupo < 6 h de sono foi maior, entretanto, este grupo também apresentou IMC maior. Modelos de regressão linear foram usados para avaliar a associação entre a glicemia de jejum e alguns fatores confundidores (Tabela 3). Na análise univariada foram fatores independentes para a glicemia de jejum: índice de qualidade do sono, porcentagem de gordura corporal, circunferência da cintura e IMC. Porém na análise multivariada somente o índice de qualidade do sono se manteve, demonstrando ser um fator para a glicemia de jejum independente dos parâmetros antropométricos.

Tabela 3. Regressão linear dos fatores relacionados à glicemia de jejum.

Variáveis	Univariada			Multivariada		
	β	IC 95%	p	β	IC 95%	p
PSQI	0,758	0,243 – 1,272	0,004	0,558	0,049 – 1,067	0,032
Circ. cintura (cm)	0,165	0,69 – 0,261	0,001	0,177	-0,157 – 0,511	0,295
% Gordura	0,377	0,194 – 0,560	< 0,001	0,176	-0,111 – 0,463	0,226
IMC (kg/m ²)	0,382	0,155 – 0,610	0,001	-0,227	- 0,975 – 0,521	0,546

PSQI: Índice de qualidade do sono de *Pittsburgh*.

Os resultados da análise de associação entre os padrões de sono, os dados antropométricos e os parâmetros bioquímicos mostraram correlação entre a má qualidade do sono e a porcentagem de gordura corporal, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, proteína C-reativa, hemoglobina glicada, glicemia, insulina e HOMA-IR; e correlação negativa com a porcentagem de massa magra. Houve correlação positiva entre a latência e a porcentagem de gordura, insulina, glicemia e HOMA-IR; correlação negativa com a porcentagem de massa magra (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação entre padrões do sono e os parâmetros antropométricos e bioquímicos.

Variáveis	PSQI		Horário de dormir		Latência	
	r	p	r	P	r	p
IMC (kg/m ²)	0,393	< 0,001	0,092	0,412	0,107	0,337
Circunferência cintura (cm)	0,374	0,001	0,130	0,259	0,167	0,146
Circunferência pescoço (cm)	0,248	0,028	0,182	0,109	0,041	0,721
Gordura corporal (%)	0,529	< 0,001	0,056	0,625	0,269	0,017
Massa magra (%)	- 0,529	< 0,001	- 0,056	0,625	- 0,269	0,017
Colesterol total (mg/dL)	0,041	0,718	- 0,035	0,754	- 0,108	0,336
HDL-C (mg/dL)	- 0,102	0,365	- 0,143	0,204	- 0,013	0,204
LDL-C (mg/dL)	0,094	0,409	0,034	0,766	- 0,081	0,472
VLDL-C (mg/dL)	0,098	0,389	- 0,054	0,633	- 0,030	0,795
Triglicérides (mg/dL)	0,118	0,296	- 0,047	0,676	- 0,010	0,930
Proteína C-reativa (mg/dL)	0,329	0,005	- 0,038	0,754	0,138	0,249
HbA1c (%)	0,304	0,007	0,043	0,705	0,125	0,271
Glicemia (mg/dL)	0,395	> 0,001	- 0,119	0,288	0,269	0,015
Insulina (uUI/mL)	0,303	0,009	- 0,041	0,731	0,258	0,027
HOMA-IR	0,336	0,003	- 0,040	0,738	0,281	0,015

PSQI: Índice de qualidade do sono de *Pittsburgh*. HbA1c: hemoglobina glicada.

4. Discussão

As análises mostraram correlação positiva entre a qualidade do sono e circunferência da cintura, circunferência do pescoço, porcentagem de gordura, proteína C-reativa, HbA1c, glicemia, insulina e HOMA-IR; e correlação negativa com a porcentagem de massa magra. IMC, circunferência da cintura, porcentagem de gordura corporal e glicemia elevados foram atribuídos a curta duração do sono (< 6 horas).

A associação entre IMC e padrões de sono parece ser uma associação clara na literatura, demonstrada por vários estudos (8,15,30). A duração do sono pode ser um fator importante que contribui na sua qualidade. Em nosso estudo houve correlação positiva entre a duração e a qualidade do sono ($r = - 0,599$, $p < 0,001$), dados não mostrados.

O IMC é amplamente utilizado apesar de não mensurar a massa gorda e o percentual de gordura. Em nosso estudo o excesso de gordura foi associado à qualidade do sono. Houve associação entre o excesso de gordura e latência; e este excesso também foi observado naqueles que dormiam < 6 horas. Uma possível justificativa é o maior consumo alimentar. Alguns estudos observaram maior ingestão de lipídeos na restrição do sono em comparação ao sono regular (10,16). Esse aumento no consumo de lipídeos na restrição do sono ocorre no período da noite (9,11), e foi positivamente associado com a latência do sono e negativamente com a eficiência para dormir (31).

O acúmulo de gordura abdominal foi associado com a qualidade do sono. McNeil e colaboradores (20) avaliaram maus dormidores *vs.* bons dormidores e não observaram diferença nos valores de circunferência da cintura, porém nesse estudo foram incluídos somente indivíduos com sobrepeso e obesos. Um estudo realizado com policiais mostrou que aqueles que dormiam menos que 5 horas foram 97% mais propensos à obesidade abdominal do que aqueles que dormiam entre 7 e 7,9 horas (IC 95%: 1:08 - 03:57). O mesmo não ocorreu em relação à qualidade do sono (32).

Além do excesso de gordura, aqui também observamos associação negativa entre massa magra, qualidade e latência do sono. O sono pode estar relacionado com o metabolismo das proteínas musculares. Alterações na duração do sono e na qualidade deste podem influenciar a síntese e degradação de proteínas mediadas pelo hormônio do crescimento (GH), pelo fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), testosterona e insulina, que atuam sobre o aumento ou no reestabelecimento da fibra muscular. Estas alterações, quando associadas à idade podem resultar em mudanças na composição corporal e aumentar o risco de resistência à insulina (33). Em nosso estudo os indivíduos que dormiam menos de seis horas eram mais velhos. Esta associação entre a idade e a duração do sono foi estabelecida em outro estudo e ocorreu juntamente com a diminuição da massa muscular e ação da insulina ineficiente (34).

Nossos dados evidenciaram a associação entre a glicemia de jejum e HOMA-IR com a qualidade do sono e da glicemia alterada com a duração do sono. Estudos de intervenção demonstraram redução da sensibilidade à insulina, que resulta em tolerância à glicose reduzida e aumento do risco de diabetes. Spiegel e colaboradores (7) analisaram a associação entre glicose e insulina em diferentes condições de duração do sono (4 h e 12 h sono) por 6 dias. Os perfis hormonal e glicêmico foram investigados por coletas de sangue com intervalos frequentes durante 24 horas. Após o consumo do desjejum, as glicemias

durante os primeiros 90 minutos foram maiores no grupo submetido à restrição do sono quando comparado à extensão. Apesar das concentrações de insulina terem sido ligeiramente elevadas, não foram significativas. Observou-se HOMA-IR elevado (+56%) após o café da manhã. Nedeltcheva e colaboradores (35) realizaram estudo randomizado com 11 indivíduos saudáveis em duas condições de sono: 5,5 ou 8,5 horas por 14 dias. A restrição do sono recorrente resultou em tolerância reduzida à glicose oral (2 h valor de glicose), na sensibilidade à insulina e no aumento da eficácia da glicose.

A sensibilidade à insulina já foi avaliada por clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico e também se mostrou reduzida após a restrição do sono (37). Conforme já citado, na restrição do sono ocorre a ativação do sistema nervoso simpático (SNS), a diminuição da tolerância à glicose e o aumento da concentração de cortisol (4). A supressão das ondas lentas do sono também pode afetar a sensibilidade à insulina. Foi demonstrado que a supressão quase total de sono de ondas lentas por perturbação acústica de 3 noites, sem alterar a duração total de sono, reduziu a sensibilidade e a resposta aguda à insulina (37).

Aqui observamos associação positiva entre qualidade do sono habitual e proteína C-reativa. Estudos que avaliaram os efeitos da privação aguda do sono observaram aumento da secreção de proteína C-reativa, interleucina-6 (IL-6) ou fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que são citocinas pró-inflamatórias (38,39). A ativação da via inflamatória também pode desempenhar papel importante na associação entre padrões de sono e metabolismo da glicose.

O consumo de álcool foi avaliado e não foi observada nenhuma diferença com relação às horas de sono (dados não mostrados). No estudo de Hung e colaboradores (21), a *odds ratio* não foi significativa para o álcool e o tabagismo. No entanto, resultado diferente foi observado por Galli e colaboradores (40), onde o consumo de álcool em gramas foi inversamente relacionado com a duração do sono. Este estudo também observou elevada ingestão de lipídeos na restrição do sono.

Nosso estudo teve algumas limitações como o número limitado de indivíduos avaliados, o uso de questionários para avaliar os padrões de sono e o uso de índice HOMA-IR para avaliar a resistência à insulina. No entanto, mesmo com estas limitações encontramos associações com a composição corporal e o metabolismo da glicose, consistentes com outros estudos.

Em resumo, os fatores associados à má qualidade do sono foram IMC, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, gordura corporal, proteína C-reativa, HbA1c, glicemia, insulina e HOMA-IR elevados e massa magra reduzida. Indivíduos que

dormem < 6 h apresentam IMC e glicemia de jejum maior quando comparados aos indivíduos que dormem \geq 6 h. Não houve alteração em outros fatores como triglicérides, colesterol total e frações. O índice de qualidade do sono, que também avalia a duração do sono, foi fator importante para a glicemia de jejum, independente da obesidade. Portanto, a curta duração do sono e sua má qualidade estão associadas a mudanças na composição corporal (como aumento da gordura e redução de massa magra) e do perfil glicêmico, não tendo nenhuma relação com os outros parâmetros avaliados.

5. Referências

1. Kripke D, Simons R, Garfinkel L, Hammond E. Short and long sleep and sleeping pill. Is increased mortality associated? *Arch. Gen. Psychiatry.* 1979;36:103-116.
2. National Center for Health Statistics. QuickStats: Percentage of adults who reported an average of \leq 6 hours of sleep per 24-hour period, by sex and age group - United States, 1985 and 2004. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:933.
3. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Ver.* 2007;11(3):163-78.
4. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999; 354, 1435-9.
5. Knutson KL, Van Cauter E, Zee P, Liu K, Lauderdale DS. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1171-6.
6. Rafalson L, Donahue RP, Stranges S, Lamonte MJ, Dmochowski J, Dorn J, Trevisan M. Short sleep duration is associated with the development of impaired fasting glucose: the Western New York Health Study. *Ann Epidemiol.* 2010;20(12):883-9.
7. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5762-71.
8. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1:210-7.
9. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1551-9.

10. St-Onge M, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O’Keeffe M, RoyChoudhury A, Jones PJH. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:410–6.
11. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *PNAS.* 2013;110(14):5695-5700.
12. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:126–33.
13. Haghghatdoost F, Karimi G, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Sleep deprivation is associated with lower diet quality indices and higher rate of general and central obesity among young female students in Iran. *Nutrition.* 2012;28:1146-1150.
14. Baron KG, Kathryn JR, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity.* 2011;19:1374-1381.
15. Grandner MA, Nicholas J, Gerstner JR, Knutson KL. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite.* 2013;64:71-80.
16. Schmid MS, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, Born J, Schultes B. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1476–82.
17. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Lehnert H, Born J, Schultes B. Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. *Sleep.* 2011;34(3): 371-7.
18. Parvaneh K, Poh BK, Hajifaraji M, Ismail MN. Sleep deprivation is related to obesity and low intake of energy and carbohydrates among working Iranian adults: a cross sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014;23(1):84-90.
19. Mota MC, De-Souza DA, Rossato LT, Silva CM, Araújo MB, Tufik S, de Mello MT, Crispim CA. Dietary Patterns, Metabolic Markers and Subjective Sleep Measures in Resident Physicians. *Chronobiol Int.* 2013; 30(8):1032-41.
20. McNeil J, Drapeau V, Gallant AR, Tremblay A, Doucet E, Chaput J-P. Short sleep duration is associated with a lower mean satiety quotient in overweight and obese men. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:1328-1330.
21. Hung HC, Yang YC, Ou HY, Wu JS, Lu FH, Chang CJ. The association between self-reported sleep quality and overweight in a Chinese population. *Obesity.* 2013;21(3):486-92.

22. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, 1997.
23. Dew MA, Hoch CC, Buysse DJ, Monk TH, Begley AE, Houck PR, et al. Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosom Med.* 2003;65(1):63–73.
24. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, Barreto SS. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.
25. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.
26. Ford ES, Kohl III HW, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary Behavior, Physical Activity, and the Metabolic Syndrome among U.S. Adults. *Obes Res.* 2005;13(3):608-14.
27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412–419
28. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:281–287.
29. SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Chicago.
30. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol.* 2006;164:947-54.
31. Crispim CA, Zimberg IZ, Reis BG, Diniz RM, Tufik S, Mello MT. Relationship between food intake and sleep pattern in healthy individuals. *J. Clin. Med.* 2011;7(6):659-64.
32. Chang JH, Huang PT, Lin YK, Lin CE, Lin CM, Shieh YH, Lin YC. Association between sleep duration and sleep quality, and metabolic syndrome in Taiwanese police officers. *Int J Occup Med Environ Health.* 2015;28(6):1011-23.
33. Piovezan RD, Abucham J, Dos Santos RV, Mello MT, Tufik S, Poyares D. The impact of sleep on age-related sarcopenia: Possible connections and clinical implications. *Ageing Res Ver.* 2015;23:210-20.
34. Trenell MI, Marshall NS, Rogers NL. Sleep and metabolic control: waking to a problem? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34:1-9.

35. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3242-50.
36. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, AdLer GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes.* 2010;59(9):2126-33.
37. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *PNAS.* 2008;105:1044–1049
38. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:678–83
39. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2119-2126.
40. Galli G, Piaggi P, Mattingly MS, de Jonge L, Courville AB, Pinchera A, Santini F, Csako G, Cizza G. Inverse relationship of food and alcohol intake to sleep measures in obesity. *Nutr Diabetes.* 2013;3(1):e58.

ARTIGO 4

Composição corporal como principal fator no *status* de vitamina D sérica em adultos

Resumo

A deficiência de vitamina D é atribuída a diversas doenças como obesidade e diabetes. A maior parte da vitamina D necessária aos humanos é fornecida pela síntese na pele através da luz solar. Entretanto, há controvérsia nos dados disponíveis sobre as alterações metabólicas que podem ocorrer na sua deficiência. O objetivo deste estudo foi investigar o perfil metabólico de indivíduos com diferentes concentrações de vitamina D sérica, da deficiência à normalidade, e os principais fatores que a influenciam. Foram avaliados 106 indivíduos adultos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, divididos em três grupos de acordo com as concentrações de vitamina D: Deficiência: < 20 ng/mL; Insuficiência: 21 - 29 ng/mL e Suficiência: 30 - 100 ng/mL. Hábitos de vida e perfil socioeconômico foram investigados. A avaliação antropométrica incluiu peso, altura e circunferências. Massa gorda e massa magra foram avaliadas pelo teste de bioimpedância tetrapolar. Também foram realizadas avaliação clínica e bioquímica. A resistência à insulina foi calculada pelo índice HOMA-IR. Resultados: Não foram observadas diferenças socioeconômicas e nos hábitos de vida entre os grupos. As principais alterações dos indivíduos com deficiência de vitamina D foram valores elevados de triglicérides, VLDL-C, insulina, HbA1c, IMC, porcentagem de gordura corporal, porcentagem de massa magra, circunferência da cintura, HOMA-IR, número de fatores da síndrome metabólica e menor exposição ao sol quando comparados ao grupo Suficiência vitamina D ($p > 0,05$). O IMC ($\beta = - 0,197$; $p = 0,008$), a porcentagem de gordura corporal ($\beta = - 0,197$; $p = 0,007$), a porcentagem de massa magra ($\beta = 0,197$; $p = 0,007$), e a circunferência da cintura ($\beta = -0,088$; $p = 0,005$), foram fatores independentes para as concentrações de vitamina D. Em conclusão, os parâmetros antropométricos são os principais fatores que influenciam as concentrações de vitamina D.

Palavras-chave: vitamina D, composição corporal, obesidade.

1. Introdução

A maior parte da vitamina D necessária aos humanos é fornecida pela síntese na pele através da luz solar e por uma quantidade complementar (10% a 20%) de fontes dietéticas (1). Para a síntese na pele a luz solar deve ser direta com radiação ultravioleta B (UVB - 290 e 315 nanômetros). A quantidade de raios UVB pode variar de acordo com as estações do ano e a latitude. No inverno e quanto maior a distância da Linha do Equador as quantidades de raios são menores (2). Grandes quantidades de melanina e o envelhecimento também são fatores que influenciam a produção cutânea da vitamina D (3).

Embora a radiação solar seja abundante em muitos países, atualmente a deficiência de vitamina D é uma condição altamente prevalente, considerada um problema de saúde pública. Revisão que incluiu seis regiões do mundo mostrou que dependendo da população estudada a deficiência de vitamina D pode acometer mais de 90% dos indivíduos (4). Entre as justificativas estão as grandes mudanças que ocorreram nas últimas décadas com relação aos hábitos de vida, entre elas a menor exposição ao sol ou a exposição em horários de radiação com menor intensidade. Um estudo realizado com 398 universitários de Teresina – Piauí observou-se que 66,8% destes preferiam se expor ao sol nos horários de menor intensidade de radiação (5), sendo positivo na prevenção do câncer de pele.

No que diz respeito ao metabolismo, após a síntese cutânea a vitamina D entra na circulação unida à proteína ligante da vitamina D (DBP), sendo transportada para o fígado onde é hidroxilada resultando na 25-hidroxivitamina D₃ (25D), maior forma circulante da vitamina no organismo. A produção da forma hormonal desta vitamina ocorre principalmente nos rins onde é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase (CYP27B1), formando a 1 α ,25hidroxivitamina D₃ (1,25D), que é regulada pela ação do paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos. Unida à DBP circula associando-se ao receptor de vitamina D (VDR), que é um fator de transcrição nuclear, formando um complexo que ligado ao receptor de ácido retinóico (RXR) forma heterodímeros dando início a uma cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos (6,7).

A descoberta da alta afinidade do receptor da vitamina D mudou o foco das pesquisas, com a identificação de 2.776 sítios para ligação do VDR e 229 genes expressos por mudanças nas concentrações de vitamina D. A vitamina passou a ser considerada um hormônio esteroide com significativa influência no metabolismo e proliferação celular (8). O papel da vitamina D que era atribuído ao metabolismo osteomineral, em especial do cálcio, atualmente é atribuído também a diversas doenças como obesidade e diabetes (9-12). Alguns

estudos demonstraram associação inversa entre as concentrações de vitamina D e a porcentagem de gordura corporal (13,14), enquanto outros não encontraram resultado semelhante (15). O mesmo ocorre com os fatores da síndrome metabólica (SM). Alguns estudos observaram associação inversa entre a vitamina e o número de fatores da SM (16), enquanto outros não obtiveram os mesmos resultados (17,18).

Considerando as diversas alterações metabólicas que podem ocorrer na deficiência de vitamina D, este estudo teve como objetivo avaliar as características bioquímicas e antropométricas de indivíduos, da deficiência à normalidade da vitamina.

2. Métodos

2.1 Participantes

Foi realizado estudo transversal que incluiu 116 indivíduos de ambos os sexos, provenientes de Campinas –SP (latitude 22 graus Sul), com idade entre 18 e 60 anos e com diferentes fenótipos: (eutróficos, obesos grau I, II e III), normoglicêmicos ou resistentes à insulina. Foram incluídos somente indivíduos com valores normais de ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamiltransferase (GGT), indicando normalidade na função renal e hepática, importantes no metabolismo da vitamina D. Também foram incluídos indivíduos que faziam uso regular de medicamentos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e hipolipemiantes por via oral. Os principais critérios de exclusão foram o uso de suplementação de vitamina D e cálcio, uso de insulina, presença de doença renal, doença hepática, hipotireoidismo, câncer, gestação ou lactação. Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar deste estudo que foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Parecer CEP nº 483.905).

2.2 Delineamento do Estudo

Todos os participantes que atendiam os critérios de inclusão e exclusão foram convocados e as avaliações foram realizadas no mesmo dia. Foi realizada avaliação clínica (pressão arterial), antropométrica (peso, altura, circunferências e percentual de gordura) e

bioquímica que incluiu glicemia, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total e frações, triglicérides, vitamina D, paratormônio (PTH), cálcio total e ionizável, fósforo e proteína C-reativa (PCR). Também foram coletados dados socioeconômicos (renda e escolaridade) e sobre os hábitos de vida (tabagismo, consumo de bebida alcoólica, prática de exercício físico e uso de protetor solar). Os indivíduos foram divididos em três grupos de acordo com as concentrações de vitamina D séricas: Deficiência: < 20 ng/mL; Insuficiência: 21 - 29 ng/mL e Suficiência: 30 - 100 ng/mL (19).

2.3 Avaliação Clínica e Antropométrica

A pressão arterial foi aferida de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010) (20) utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (OFTEC®). A avaliação antropométrica incluiu peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura e do pescoço. O peso foi mensurado em quilogramas utilizando balança mecânica de precisão previamente calibrada (Welmi®). Os voluntários foram pesados sem calçado e vestindo roupas leves. A altura foi verificada utilizando estadiômetro subdividido em 0,1 cm. Para classificação do estado nutricional foi utilizado o IMC (21). As circunferências foram medidas com os indivíduos em pé, parados, com o diafragma relaxado e com o peso distribuído igualmente nos dois pés (22). Foi utilizada fita métrica flexível e inelástica. A circunferência da cintura foi padronizada na medida na cicatriz umbilical (23). A circunferência do pescoço foi realizada com os indivíduos eretos, com a cabeça posicionada no plano horizontal de *Frankfort*. A borda superior da fita métrica foi colocada logo abaixo da proeminência da laringe e aplicada perpendicularmente ao longo do eixo do pescoço (24). A composição corporal foi avaliada pelo teste de bioimpedância tetrapolar (Biodynamics Model 310®) após preparo que incluiu jejum, bexiga vazia e mulheres fora do período menstrual. Os indivíduos também foram orientados a não realizar atividade física e não consumir bebidas alcoólicas no dia anterior ao exame.

2.4 Demais Variáveis

A investigação socioeconômica incluiu questões sobre renda e escolaridade. Entre os hábitos de vida avaliados estão: tabagismo (sim ou não), o consumo de bebida alcoólica

(número de doses/mês), a prática de exercício físico (minutos por semana) (25) e o uso de protetor solar (sim ou não). O estudo foi realizado de 2013 a 2015 incluindo todas as estações do ano. A exposição ao sol foi avaliada pelo uso de escores baseados na última semana considerando a parte do corpo exposta ao sol (26). A resistência à insulina foi avaliada pelo índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin*) calculado pela fórmula [(insulina de jejum) x glicemia de jejum]/22,5 (27) e pelos critérios da *American Diabetes Association* (28). Foram considerados resistentes à insulina indivíduos com valores de HOMA-IR > 2,71, utilizado para a população Brasileira (29). O risco de evento cardiovascular foi calculado pelo Escore de *Framingham* (30). A síndrome metabólica foi classificada pelos critérios da *International Diabetes Federation* (IDF) que considera a circunferência abdominal alterada (≥ 94 cm para os homens; ≥ 80 cm para mulheres) e presença de mais 2 fatores: glicemia de jejum > 100 mg/dL incluindo DM, triglicérides ≥ 150 mg/dL ou uso de hipolipemiante, HDL-C < 40 mg/dL para os homens e < 50 mg/dL para as mulheres e pressão arterial $\geq 130/85$ mm Hg ou uso de medicamento para hipertensão (31).

2.5 Análises Bioquímicas

As coletas de sangue foram realizadas com os indivíduos em jejum de 12 horas. As amostras permaneceram em freezer a -20°C . Foram analisados colesterol total (Cholesterol CHOD-PAP) e triglicérides (Triglycerides GPO-PAP) por teste enzimático colorimétrico. A glicose (Gluco-quant Glucose/HK) foi analisada por teste UV. Hemoglobina glicada foi analisada por cromatografia líquida (HPLC), insulina plasmática por imunoensaio quimioluminescente, proteína C-reativa (ultrassensível) pelo método nefelométrico, paratormônio por imunoensaio eletroquimioluminescente, 25(OH) vitamina D por imunoensaio quimioluminescente (CLIA - Diasorin Liason®), cálcio total por teste colorimétrico, cálcio ionizável por gasometria (ABL800 Flex - Radiometer) e fósforo por teste fosfomolibdato UV.

2.6 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Product and Service Solutions* v.20 (32). Os dados da análise descritiva foram apresentados em porcentagens, os demais por média \pm desvio padrão. As variáveis categóricas foram analisadas

pelo teste Qui-quadrado. Para avaliar o perfil metabólico entre os grupos foi realizado teste *Kruskal-Wallis* e *Post hoc de Bonferroni*. Foi utilizada regressão linear para avaliar as variáveis que influenciam nas concentrações de vitamina D. O nível de significância adotado nesse estudo foi de 5%.

3. Resultados

Os indivíduos foram recrutados e avaliados em todas as estações do ano, sendo 34,9% no verão; 36,8% no outono; 8,5% no inverno e 19,8% na primavera. A amostra final foi composta por 106 indivíduos (76,4% mulheres), a maior parte dos indivíduos (64,2%) apresentou deficiência/insuficiência de vitamina D. Na amostra final 35,8% eram eutróficos; 17% obesos grau I; 14,2% obesos grau II e 33% obesos grau III. Após a divisão o grupo Deficiência vitamina D foi composto por 15 indivíduos, o grupo Insuficiência vitamina D por 53 indivíduos e o grupo Suficiência vitamina D por 38 indivíduos. A grande maioria dos três grupos possuía ensino médio, renda entre 1 e 5 salários, não fumava, não consumia bebida alcoólica, não utilizava protetor solar e não praticava atividade física ($p > 0,05$). Diferente dos demais grupos, a grande maioria do grupo Deficiência Vitamina D apresentou diabetes pelos critérios de tolerância à glicose da ADA e síndrome metabólica ($p < 0,05$). Os dados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil socioeconômico, de saúde e hábitos de vida dos voluntários.

Variáveis	Categoria	Deficiência Vitamina D (≤ 20 ng/mL) n (%)	Insuficiência Vitamina D (21 a 30 ng/mL) n (%)	Suficiência Vitamina D (>31 ng/mL) n (%)	p
Sexo	Masculino	3 (20)	12 (22,6)	10 (26,3)	0,865
	Feminino	12 (80)	41 (77,4)	28 (73,7)	
Menopausa	Sim	3 (25)	29 (29,3)	3 (10,7)	0,185
	Não	9 (75)	12 (70,7)	25 (89,3)	
Escolaridade	Ensino Fundamental	2 (13,3)	9 (17)	6 (15,8)	0,947
	Ensino Médio	8 (53,3)	29 (54,7)	18 (47,4)	
	Ensino Superior	5 (33,3)	13 (24,5)	12 (31,6)	
	Pós-graduação	-	2 (3,8)	2 (5,3)	
Renda	Entre 1 e 5 salários	14 (93,3)	39 (73,6)	27 (71)	0,340
	Entre 6 e 10 salários	1 (6,7)	10 (18,9)	10 (26,3)	
	>10 salários	-	4 (7,5)	1 (2,6)	
Etilismo	< 1 dose por mês	10 (66,7)	38 (71,7)	20 (52,6)	0,360
	1 a 4 doses por mês	1 (6,7)	9 (17)	7 (18,4)	
	5 a 7 doses por mês	1 (6,7)	2 (3,8)	2 (5,3)	
	7 doses por mês	3 (20)	4 (7,5)	9 (23,7)	
Tabagismo	Não fumante	11 (73,3)	47 (88,7)	32 (84,2)	0,677
	Fumante	3 (20)	4 (7,5)	4 (10,5)	
	Ex-fumante	1 (6,7)	2 (3,8)	2 (5,3)	
Atividade Física	Sedentário	9 (60)	33 (62,3)	23 (60,5)	0,816
	< 150 minutos/semana	4 (26,7)	8 (15,1)	6 (15,8)	
	≥ 150 minutos/semana	2 (13,3)	12 (22,6)	9 (23,7)	
Tolerância à glicose (ADA)	Normal (70 a 99 mg/dL)	6 (40)	31 (58,5)	31 (81,6)	0,045
	Reduzida (100 a 126 mg/dL)	2 (13,3)	4 (7,5)	1 (2,6)	
	Diabetes (>126 mg/dL)	7 (46,7)	18 (34)	6 (15,8)	
Síndrome Metabólica (IDF)	Sim	11 (78,6)	25 (47,2)	11 (28,9)	0,005
	Não	3 (21,4)	28 (52,8)	11 (71,1)	
Uso protetor solar	Sim	4 (26,7)	23 (43,4)	11 (28,9)	0,266
	Não	11 (73,3)	30 (56,6)	27 (71,1)	

ADA: American Diabetes Association. IDF: International Diabetes Federation.

Os grupos não diferiram quanto à idade. As grandes diferenças foram observadas entre o grupo Deficiência Vitamina D e Suficiência Vitamina D. O grupo Deficiência Vitamina D apresentou maiores valores de triglicérides, VLDL-C, insulina, HbA1c, IMC,

porcentagem de gordura corporal, porcentagem de massa magra, circunferência da cintura, HOMA-IR, número de fatores da síndrome metabólica alterados e menor exposição ao sol quando comparados ao grupo Suficiência Vitamina D. Já o grupo Insuficiência Vitamina D apresentou maiores valores de glicemia, HbA1c e número de fatores da SM alterados; e menores valores de PTH e escore de sol em comparação ao grupo Suficiência Vitamina D (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil metabólico (média±desvio padrão) de acordo com a classificação da concentração de vitamina D.

Variáveis	Deficiência Vitamina D (≤ 20 ng/mL)	Insuficiência Vitamina D (21 a 30 ng/mL)	Suficiência Vitamina D (>31 ng/mL)	p
Idade (anos)	39,27±10,17 ^a	41,91±11,35 ^a	37,39±11,36 ^a	0,177
Vitamina D (ng/mL)	17,50±2,75	25,07±2,31	36,42±5,34	0,001
Cálcio total (mg/dL)	9,47±0,31 ^a	9,41±0,34 ^a	9,34±0,32 ^a	0,460
Cálcio ionizável (mmol/L)	1,19±0,020 ^a	1,19±0,038 ^a	1,18±0,03 ^a	0,172
Fósforo (mg/dL)	3,14±1,23	2,51±1,49	1,74±1,41	0,034
Colesterol total (mg/dL)	193,07±49,66 ^a	182,53±33,81 ^a	177,05±34,11 ^a	0,507
HDL-C (mg/dL)	45,00±9,79 ^a	48,38±11,62 ^a	52,78±12,53 ^a	0,065
LDL-C (mg/dL)	118,71±41,24 ^a	108,51±32,06 ^a	104,95±28,51 ^a	0,527
VLDL (mg/dL)	30,38±17,07 ^a	25,47±14,52 ^{a,b}	19,35±9,44 ^b	0,029
Triglicérides (mg/dL)	170,29±107,71 ^a	127,08±72,65 ^{a,b}	96,73±47,06 ^b	0,016
Glicemia (mg/dL)	99,80±25,61 ^{a,b}	99,11±31,82 ^{a,b}	83,87±13,89	0,002
Insulina (uUI/mL)	20,74±11,43	13,73±8,54 ^b	10,93±7,26 ^b	0,012
HbA1c (%)	6,03±0,97 ^a	5,89±1,02 ^a	5,35±0,57	0,004
PCR (mg/dL)	0,55±0,43 ^a	0,70±0,92 ^a	0,56±0,63 ^a	0,641
Paratormonio (pg/mL)	61,66±23,42 ^a	47,27±14,02 ^b	48,60±21,65 ^{a,b}	0,035
PAS (mmHg)	122,78±7,87 ^a	124,30±12,25 ^a	123,29±20,00 ^a	0,469
PAD (mmHg)	84,11±7,79 ^a	82,13±10,73 ^a	81,68±13,42 ^a	0,599
IMC (kg/m ²)	38,98±8,75 ^a	34,91±10,26 ^{a,b}	30,64±9,33 ^b	0,019
Gordura Corporal (%)	41,18±6,67 ^a	36,54±11,76 ^{a,b}	32,12±9,88 ^b	0,013

Massa Magra (%)	61,35±13,12 ^a	56,49±14,87 ^{a,b}	54,39±11,96 ^b	0,013
Circ. Cintura (cm)	119,93±19,96 ^a	110,29±24,48 ^{a,b}	100,43±21,13 ^b	0,015
Circ. Pescoço (cm)	39,96±3,68	39,02±5,26	37,39±5,30	0,063
HOMA-IR	5,08±2,70 ^a	3,56±2,66 ^{a,b}	2,34±1,74 ^b	0,005
Escore <i>Framingham</i> (%)	5,53±5,12 ^a	5,98±6,078 ^a	4,08±5,37 ^a	0,112
Número fatores SM	3,14±1,23 ^a	2,51±1,49 ^{a,b}	1,74±1,41 ^b	0,004
Escore semanal de exposição ao sol	13,80±10,76	19,75±11,08	21,63±11,50	0,038

Valores seguidos pela mesma letra não diferem entre si pelo teste *Post Hoc de Bonferroni*. HbA1c: hemoglobina glicada. PCR: proteína C-reativa. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. Cir. Cintura: circunferência da cintura. Circ. Pescoço: circunferência do pescoço. SM: síndrome metabólica.

Regressão linear foi realizada para analisar as variáveis metabólicas que podem influenciar nas concentrações de vitamina D sérica. Apresentaram significância estatística na análise univariada somente IMC, porcentagem de gordura corporal e porcentagem de massa magra. Sendo estes, portanto, fatores isolados relacionados às concentrações de vitamina D (Tabela 3). No modelo multivariado a porcentagem de gordura e massa magra foram analisadas separadamente por serem variáveis linearmente dependentes. Nenhuma variável permaneceu na análise multivariada.

Tabela 3. Regressão linear das variáveis metabólicas que influenciam na concentração de vitamina D plasmática.

Variáveis	β	Análise Univariada	
		IC - 95%	p
Sexo (feminino vs. masculino)	1,364	-2,140 – 4,868	0,442
Idade (anos)	- 0,113	-0,244 – 0,018	0,900
Menopausa (sim vs. não)	- 2,850	-6,900 – 1,200	0,165
IMC (kg/m ²)	- 0,197	-0,341 – -0,053	0,008
Gordura corporal (%)	- 0,197	-0,338 – -0,056	0,007
Massa magra (%)	0,197	0,056 – 0,338	0,007
Circunferência da cintura (cm)	-0,088	-0,150 – -0,027	0,005
Escore de exposição ao sol	0,129	0,023 – 0,280	0,117

IMC: índice de massa corporal.

4. Discussão

Neste trabalho o grupo com deficiência da vitamina D apresentou maiores alterações metabólicas quando comparado aos grupos com insuficiência e suficiência da vitamina. As principais alterações na deficiência da vitamina D foram elevados valores de triglicérides, VLDL-C, insulina, HbA1c, IMC, porcentagem de gordura corporal, porcentagem de massa magra, circunferência da cintura, HOMA-IR, número de fatores da síndrome metabólica alterados e menor exposição ao sol quando comparados a suficiência da vitamina. IMC, porcentagem de gordura corporal, porcentagem de massa magra e circunferência da cintura foram fatores independentes para as concentrações de vitamina D.

No grupo Insuficiência Vitamina D observamos a glicemia de jejum elevada e como consequência a HbA1c também elevada quando comparado ao grupo Suficiência Vitamina D. O PTH e a insulina ainda se encontram inferiores nesse grupo quando comparado ao grupo Deficiência Vitamina D, no entanto esses dados sugerem o início à resistência à insulina, já estabelecida no grupo Deficiência Vitamina D.

A associação entre vitamina D e resistência à insulina foi observada em outros estudos com diferentes populações (33-35). Algumas hipóteses são apontadas para que ocorra essa relação entre vitamina D e resistência à insulina, entre elas está a presença de receptores

de vitamina D (VDR) nas células- β e das proteínas ligadoras de cálcio dependente de vitamina D (DBP) no pâncreas (36); a ativação da vitamina D que pode ocorrer nas células- β pela enzima 1 alfa-hidroxilase (37); a estimulação da expressão de receptor de insulina pela vitamina D, aumentando a capacidade de resposta à insulina para o transporte de glicose (38); o papel da vitamina D na manutenção do influxo normal de cálcio, uma vez que a secreção de insulina é mediada por mecanismo cálcio dependente; e pela ativação da transcrição do gene da insulina humana e, assim, desempenhar papel essencial na secreção de insulina (39).

Outros estudos observaram associação entre vitamina D e HbA1c (15,40,41). Não há, entretanto, relação direta no metabolismo da vitamina D. Valores elevados de HbA1c podem ser resultado de alterações na secreção de insulina e na captação de glicose no tecido muscular e adiposo estimulada pela insulina, por esta ser um marcador de longa duração da homeostase da glicose.

Os parâmetros antropométricos encontraram-se mais elevados no grupo Deficiência Vitamina D em relação ao grupo Suficiência Vitamina D e foram fatores independentes para as concentrações da vitamina na análise de regressão linear. A associação entre vitamina D e alta porcentagem de gordura pode ser explicada pelo armazenamento da vitamina no tecido adiposo, havendo correlação inversa entre vitamina D sérica e tecido adiposo total, e suas frações (42,43). A elevada circunferência da cintura observada no grupo Deficiência Vitamina D pode ser atribuída ao papel ativo que a vitamina D desempenha no tecido adiposo, modulando a inflamação, adipogênese e secreção de adipócitos (44). Uma meta-análise que incluiu grupos de diferentes idades mostrou associação entre a deficiência de vitamina D e a obesidade, independente da idade, latitude, ponto de corte da deficiência da vitamina e do Índice de Desenvolvimento Humano do local de estudo (45). Já os valores de massa magra observados divergem dos dados apresentados em outros estudos, onde houve correlação positiva entre vitamina D e massa magra (46,47). A porcentagem elevada de massa magra no grupo Deficiência Vitamina D pode ter ocorrido devido a fatores diferentes da prática de atividade física que foi semelhante entre os grupos. A porcentagem de massa magra foi um fator isolado para as concentrações de vitamina D pela análise de regressão linear, e há fortes evidências do papel da vitamina D na interconexão biológica de tecido muscular e ósseo. Estudos sobre mecanismos demonstram uma gama de efeitos genômicos e também efeitos da vitamina D sobre a diferenciação celular, mineralização óssea e o tamanho da fibra muscular (48).

O número de fatores da SM alterados foi maior nos indivíduos do grupo Deficiência Vitamina D, essa associação ainda é controversa, pois alguns estudos não observaram relação entre estes (17,18), entretanto outros demonstraram correlação inversa entre a vitamina D e os fatores da SM (16,49,50). Essa divergência entre os achados envolvendo a vitamina D e a SM pode ocorrer devido a diferenças entre os critérios de classificação da SM, entre raças, IMC, glicemia, entre outros.

Nossos dados comprovam a menor exposição ao sol entre os indivíduos que apresentam deficiência da vitamina D, sendo esta uma das justificativas para a ocorrência de deficiência/insuficiência de vitamina D no Brasil (51), pois aqui foram incluídos indivíduos em fase produtiva e que na sua maioria trabalham em ambientes fechados, se expondo ao sol somente quando necessário. O protetor solar não pode ser considerado um fator devido ao baixo uso pela maioria de todos os grupos.

A alta prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D tem sido um achado comum nos estudos de diversas partes do mundo (4), que parece não ocorrer no Brasil devido à sua localização, com incidência de irradiação solar abundante. Entretanto, observamos que 64,2% dos indivíduos do nosso estudo apresentaram deficiência/insuficiência de vitamina D. Outros estudos realizados no estado de São Paulo demonstraram resultados semelhantes. Peters e colaboradores (52) observaram prevalência de insuficiência de vitamina D em 60% dos adolescentes e entre os idosos a taxa de deficiência/insuficiência foi de 57,3% (53). Em outro trabalho que avaliou adolescentes brasileiras, porém da região sul, foi observada 54,3% de insuficiência e 36,3% de deficiência da vitamina D. O objetivo do estudo foi investigar se a distribuição genotípica dos polimorfismos BsmI, ApaI e TaqI do gene VDR estão associados com as concentrações de vitamina D. Os resultados mostraram que o BsmI, ApaI e TaqI variantes do gene VDR foram associados a concentrações reduzidas de vitamina D, sugerindo que os polimorfismos do gene do VDR podem estar ligados a maior susceptibilidade à deficiência da vitamina (54).

Muitos polimorfismos já foram relatados para o gene VDR (FokI, além dos já citados BsmI, ApaI e TaqI). Alguns destes polimorfismos estão associados ao diabetes tipo 2 e à secreção de insulina (55,56). Há também uma interação entre polimorfismos do gene do VDR e os componentes da síndrome metabólica, como a secreção e a resistência à insulina, e a redução do HDL-C (57), podendo ser outra razão para a alta prevalência de alterações metabólicas na deficiência de vitamina D.

Em conclusão, na deficiência da vitamina D ocorrem maiores alterações metabólicas como triglicérides, VLDL-C, insulina, HbA1c, PTH, porcentagem de gordura, porcentagem de massa magra, circunferência da cintura, HOMA-IR e número de fatores da SM elevados. IMC, circunferência da cintura, porcentagem gordura corporal e porcentagem massa magra foram fatores que contribuem para as concentrações de vitamina D.

5. Referências

1. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66(10 Suppl 2):S182-94.
2. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:373-8.
3. Hickey L, Gordon CM. Vitamin D deficiency: new perspectives on an old disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2004;11:18-25.
4. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. IOF Committee of Scientific Advisors. (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20:1807–1820.
5. Didier, FBCW; Brum, LFS; Aerts DRGC. Hábitos de exposição ao sol e uso de fotoproteção entre estudantes universitários de Teresina, Piauí. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2014;23(3):487-496.
6. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh J-C, Slater S, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev.* 2008;66:S98-S112.
7. Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45(4):339-414.
8. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, et al. A chIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res.* 2010;20:1352-1360.
9. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, McBride C. Prevalence of vitamina D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg.* 2008;18(2):145-150.

10. Rodriguez-Rodriguez E, Navia B, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamina D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. *Obesity*. 2009;17(4):778-782.
11. Tsur A, Feldman BS, Feldhammer I, Hoshen MB, Leibowitz G, Balicer RD. Decreased sérum concentrations of 25-Hydroxycholecalciferol are associated with increased risk of progression to impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(5):1361-7.
12. Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, Billings LK, Meigs JB. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:524-30.
13. Ceglia L, Nelson J, Ware J, Alysandratos KD, Bray GA, Garganta C, Nathan DM, Hu FB, Dawson-Hughes B, Pittas AG. Association between body weight and composition and plasma 25-hydroxyvitamin D level in the Diabetes Prevention Program. *Eur J Nutr*. 2015.
14. Han SS, Kim M, Lee SM, Lee JP, Kim S, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kim DK. Association between body fat and vitamin D status in Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(1):65-75.
15. McGill A, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutrition Journal*. 2008;7:4.
16. Yoon H, Kim GS, Kim SG, Moon AE. The relationship between metabolic syndrome and increase of metabolic syndrome score and serum vitamin D levels in Korean adults: 2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;57(1):82–87.
17. Khader YS, Batiha A, Jaddou H, Batiha Z, El-Khateeb M, Ajlouni K. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome among Jordanian adults. *Nutr Res Pract*. 2011;5:132–139.
18. Hjelmsaeth J, Hofsø D, Aasheim ET, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:7.
19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.

21. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, 1997.
22. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Pub; 1988.
23. Van Der Kooy KVD, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 1993; 17:187-96.
24. Fitch KV, Stanley TL, Looby SE, Rope AM, Grinspoon SK. Relationship between neck circumference and cardiometabolic parameters in HIV-infected and non- HIV-infected adults. *Diabetes Care*. 2011;34(4):1026-31.
25. Ford ES, Kohl III HW, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary Behavior, Physical Activity, and the Metabolic Syndrome among U.S. Adults. *Obes Res*. 2005;13(3):608-14.
26. Hanwell HE, Vieth R, Cole DE, Scillitani A, Modoni S, Frusciante V, Ritrovato G, Chiodini I, Minisola S, Carnevale V. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):334-7.
27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(suppl. 1):S67-74.
29. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:281–287.
30. Dawber, TR. The Framingham study. The epidemiologic of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
31. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF. Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*. 2005.
32. SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Chicago.
33. Bachali S, Dasu K, Ramalingam K, Naidu JN. Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance in Normal and Type 2 Diabetes Subjects. *Ind J Clin Biochem*. 2013;28(1):74–78.

34. Bilge U, Ünalacak M, Ünlüoğlu İ, İpek M, Çeler Ö, Akalın A. Relationship between 1,25-dihydroxy Vitamin D levels and homeostatic model assessment insulin resistance values in obese subjects. *Niger J Clin Pract.* 2015;18(3):377-80.
35. Dutta D, Maisnam I, Shrivastava A, Sinha A, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes. *Indian J Med Res.* 2013; 138(6):853–860.
36. Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in rat pancreas. *Moll Cell Endocrinol.* 1988;60(2-3):109-17.
37. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):121-5.
38. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000;47:383–391.
39. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct.* 2002;20:227-232.
40. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1236-8.
41. Manickam B, Neagu V, Kukreja S, Barendolts E. Relationship between hbaic and circulating 25-Hydroxyvitamin D concentration in african american and caucasian american men. *Endocr Pract.* 2013;19(1): 73–80.
42. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D Status and Its Relationship to Body Fat, Final Height, and Peak Bone Mass in Young Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):67–73.
43. Caron-Jobin M, Morisset A, Tremblay A, Huot C, Légaré D, Tchernof A. Elevated Serum 25(OH)D Concentrations, Vitamin D, and Calcium Intakes Are Associated With Reduced Adipocyte Size in Women. *Obesity.* 2011;19(7):1335-1341.
44. Shivaprakash JM, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin M, Herzig K. Vitamin D and adipose tissue—more than storage. *Front Physiol.* 2014;5:228.
45. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2015; 16(4):341-349.
46. Shantavasinkul PC, Phanachet P, Puchaiwattananon O, Chailurkit LO, Lapananon T, Chanprasertyotin S, Ongphiphadhanakul B, Warodomwicht D. Vitamin D status is a

- determinant of skeletal muscle mass in obesity according to body fat percentage. *Nutrition*. 2015;31(6):801-6.
47. Fornari R, Francomano D, Greco EA, Marocco C, Lubrano C, Wannenes F, Papa V, Bimonte VM, Donini LM, Lenzi A, Aversa A, Migliaccio S. Lean mass in obese adult subjects correlates with higher levels of vitamin D, insulin sensitivity and lower inflammation. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(3):367-72.
 48. Gunton JE, Girgis MC, Baldock AP, Lips P. Bone muscle interactions and vitamin D. *Bone*. 2015;80:89-94.
 49. Godala M, Materek-Kuśmierkiewicz I, Moczulski D, Gaszyńska E, Szatko F, Tokarski S, Kowalski J. Assessment of 25(OH)D vitamin concentration in plasma of residents of Lodz with metabolic syndrome in pre- and postmenopausal period. *Menopause Review*. 2014;13(5).
 50. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28:1228-1230.
 51. Martini LA, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg RM: Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-São Paulo. *Nutrition*. 2013;29(6):845-850.
 52. Peters BSE, Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2009;54:15-21.
 53. Saraiva GL, Lazaretti-Castro M, Cendoroglo MS et al. Influence of ultravioleta radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23°34'S), Brazil. *Osteop Int*. 2005;16(12):1649-54.
 54. Santos BR, Mascarenhas LPG, Satler F, Boguszewski MCS, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *Pediatrics*. 2012;12:62.
 55. Ortlepp JR, Lauscher J, Hoffmann R, Hanrath P, Joost HG: The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabet Med*. 2001;18:842-845. 16.
 56. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah JM, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K, North BV, Mannan N, McDermott MF, DeLuca HF, et al: Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes*. 2002;51:2294-2300.
 57. Schuch NJ, Garcia VC, Vívoló SRGF, Martini LA. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutrition Journal*. 2013;12:96.

ARTIGO 5

Influência da vitamina D na resistência à insulina em indivíduos adultos de diferentes fenótipos

Resumo

Evidências científicas atribuem a deficiência de vitamina D ao desenvolvimento da obesidade e diabetes tipo 2, entretanto os mecanismos não estão totalmente compreendidos e os dados disponíveis são inconclusivos. A obesidade e a resistência à insulina, quando presentes no mesmo indivíduo, são fatores confundidores devido às múltiplas alterações no metabolismo causadas por ambas. Portanto, objetivou-se avaliar a influência da vitamina D na obesidade, resistência à insulina, risco de evento cardiovascular e síndrome metabólica em diferentes fenótipos. Neste estudo transversal foram avaliados 105 indivíduos adultos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, divididos em 4 grupos: Eutróficos sem RI, Eutróficos com RI, Obesos sem RI e Obesos com RI de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC) e o índice HOMA-IR. Foram realizadas avaliação clínica, antropométrica e bioquímica que incluiu as dosagens séricas de vitamina D, paratormônio, cálcio total, cálcio ionizável, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e insulina de jejum. Os resultados revelaram alta prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D (64,8%). Houve diferença nas concentrações da vitamina somente entre o grupo Eutróficos sem RI e o grupo Obesos com RI que apresentou menores valores da vitamina. Houve correlação negativa entre a vitamina D e IMC ($r: -0,244$; $p = 0,012$), porcentagem de gordura ($r: -0,290$; $p = 0,004$), índice HOMA-IR ($r: -0,332$; $p = 0,001$) e os fatores da síndrome metabólica como glicemia de jejum ($r: -0,266$; $p = 0,006$), triglicérides ($r: -0,294$; $p = 0,003$) e circunferência da cintura ($r: -0,253$; $p = 0,009$). A circunferência da cintura ($\beta = 0,090$, $p = 0,020$) e a vitamina D ($\beta = -0,067$, $p = 0,046$) foram fatores importantes para a resistência à insulina em análise multivariada. Em conclusão, menores concentrações de vitamina D estão associadas a maior porcentagem de gordura, especialmente na região abdominal, elevação dos triglicérides e da glicemia de jejum, e à presença de resistência à insulina.

Palavras-chave: vitamina D, resistência à insulina, obesidade.

1. Introdução

A obesidade alcançou proporções epidêmicas na sociedade moderna. No Brasil, está presente em 16,5% dos homens e 22,1% das mulheres (1). Definida pelo excesso de gordura e associada ao aumento do número de comorbidades, como o diabetes tipo 2 (DM2) que tem apresentado significativo e paralelo aumento na prevalência global (2). Em 2011 havia 366 milhões de pessoas com DM2 no mundo, e este número deverá aumentar para 552 milhões até 2030 (3). Uma das explicações para o desenvolvimento do DM2 na obesidade consiste na sinalização de insulina prejudicada, também chamada de resistência à insulina (RI), que leva ao aumento da demanda de insulina e ao aumento da sua produção pelas células- β pancreáticas por mecanismo compensatório. Se a RI for prolongada ou agravada, as células- β perdem gradativamente a capacidade de produzir insulina para atender a demanda, resultando em aumento nos níveis circulantes de glicose e, finalmente, o desenvolvimento do DM2 (4). A obesidade, especialmente abdominal, e a RI podem caracterizar a presença de síndrome metabólica que é um fator para a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Atualmente, sabe-se que há uma complexa interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais no desenvolvimento da obesidade e DM2, porém ainda é necessário estabelecer uma compreensão dos mecanismos envolvidos nestes processos, considerando as evidências de que a predisposição individual para obesidade e DM2 reflete a complexa relação entre os fatores citados.

No que se refere aos fatores ambientais, grandes mudanças nos hábitos de vida ocorreram nas últimas décadas devido às exigências e oportunidades da sociedade moderna, entre elas está a redução da exposição ao sol. Esta exposição permite a produção de vitamina D na pele e por ser cada vez mais escassa, tornou a deficiência da vitamina uma condição altamente prevalente, considerada um problema de saúde pública (5).

Além da tradicional função da vitamina D no metabolismo ósseo, a descoberta da alta afinidade do VDR, do inglês *vitamin D receptor*, mudou o foco das pesquisas, considerando a vitamina um hormônio esteroide com significativa influência no metabolismo e proliferação celular. Foram identificados 2.776 sítios para ligação do VDR e 229 genes expressos por mudanças nas concentrações de vitamina D (6).

Devido à complexa ação que desempenha, a vitamina D tem sido amplamente pesquisada, assim como seu papel em diversas doenças. Estudos recentes mostram a relação de baixas concentrações desta com obesidade, alteração da glicemia de jejum e DM2 (7-10).

Entretanto, os dados disponíveis são inconclusivos e algumas vezes são confusos, havendo fortes evidências de que a obesidade e a resistência à insulina estão relacionadas com a deficiência de vitamina D, mas também sugerindo a possibilidade da deficiência da vitamina e o diabetes não estarem totalmente relacionados (11).

Apesar da gama de pesquisas realizadas sobre a deficiência/insuficiência de vitamina D, a obesidade e a resistência à insulina são fatores confundidores devido às múltiplas alterações no metabolismo causadas por ambas às doenças. Desta forma, torna-se necessário estudar diferentes fenótipos. Este estudo incluiu indivíduos eutróficos e obesos, com e sem resistência à insulina, e teve como principal objetivo avaliar a influência da vitamina D na resistência à insulina e a sua relação com a obesidade. Também foi investigada a relação da vitamina D com o risco de evento cardiovascular e a síndrome metabólica.

2. Métodos

2.1 Participantes

Foi realizado um estudo transversal que incluiu 116 indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos e com diferentes fenótipos. Todos os indivíduos eram da região Sudeste (latitude 22 graus Sul). Os principais critérios de exclusão foram o uso de suplementação de vitamina D e cálcio, uso de insulina, hipotireoidismo, presença de doença renal, doença hepática, câncer, gestação ou lactação. Foram incluídos somente indivíduos com valores normais de ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamiltransferase (GGT), indicando normalidade na função renal e hepática, importantes no metabolismo da vitamina D. Foram incluídos indivíduos que faziam uso regular de medicamentos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e hipolipemiantes por via oral. Todos os voluntários foram informados sobre os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar deste estudo que foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Parecer CEP nº 483.905).

2.2 Delineamento do Estudo

Todos os participantes que atendiam os critérios de inclusão e exclusão foram convocados e as avaliações foram realizadas no mesmo dia. Foi realizada avaliação clínica, antropométrica e bioquímica. Os indivíduos foram divididos em 4 grupos de acordo com o índice de massa corporal (IMC) e a presença ou ausência de RI classificada pelo índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin*): Eutróficos sem RI, Eutróficos com RI, Obesos sem RI e Obesos com RI.

2.3 Avaliação Clínica e Antropométrica

A pressão arterial foi aferida de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010) (12) utilizando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (OFTEC®). A avaliação antropométrica incluiu peso, altura, IMC, circunferência da cintura e do pescoço. O peso foi mensurado em quilogramas utilizando balança mecânica de precisão previamente calibrada (Welmi®). Os voluntários foram pesados sem calçado e vestindo roupas leves. A altura foi verificada utilizando estadiômetro subdividido em 0,1 cm. Para classificação do estado nutricional foi utilizado o IMC, sendo eutrofia IMC entre 18,5 a 24,9 kg / m² e obesidade IMC \geq 30 kg/ m². Para as circunferências foi utilizada fita métrica flexível e inelástica. A circunferência da cintura foi medida com os indivíduos em pé, parados, com o diafragma relaxado e com o peso distribuído igualmente nos dois pés (13). A circunferência da cintura foi padronizada na medida na cicatriz umbilical (14). A circunferência do pescoço foi realizada com os indivíduos eretos, com a cabeça posicionada no plano horizontal de *Frankfort*. A borda superior da fita métrica foi colocada logo abaixo da proeminência da laringe e aplicada perpendicularmente ao longo do eixo do pescoço (15). A composição corporal foi avaliada pelo teste de bioimpedância tetrapolar (Biodynamics Model 310®) após preparo que incluiu jejum, bexiga vazia e mulheres fora do período menstrual. Os indivíduos também foram orientados a não realizar atividade física e não consumir bebidas alcoólicas no dia anterior ao exame.

2.4 Demais Variáveis

O estudo foi realizado de 2013 a 2015 incluindo todas as estações do ano. A exposição ao sol foi avaliada pelo uso de escores baseados na exposição referente à última semana considerando a parte do corpo exposta ao sol (16). Foi utilizada a classificação de Holick e colaboradores (17) para vitamina D, considerando os seguintes valores: deficiência: < 20 ng/mL; insuficiência: 21 - 29 ng/mL; suficiência: 30 - 100 ng/mL. A resistência à insulina foi avaliada pelo índice HOMA-IR calculado pela fórmula $[(\text{insulina de jejum}) \times \text{glicemia de jejum}]/22,5$ (18). Foram considerados resistentes à insulina indivíduos com valores de HOMA-IR > 2,71, utilizado para a população Brasileira (19). O risco de evento cardiovascular foi calculado pelo Escore de *Framingham* (20). A síndrome metabólica (SM) foi classificada pelos critérios do *International Diabetes Federation* – IDF (21) que considera a circunferência abdominal alterada (≥ 94 cm para os homens; ≥ 80 cm para mulheres) e a presença de mais 2 fatores: glicemia de jejum > 100 mg/dL incluindo DM; triglicérides ≥ 150 mg/dL ou uso de hipolipemiante; HDL-C < 40 mg/dL para os homens e < 50 mg/dL para as mulheres e pressão arterial $\geq 130/85$ mm Hg ou uso de medicamento para hipertensão.

2.5 Análises Bioquímicas

A coleta de sangue foi realizada após jejum de 12 horas. As amostras foram armazenadas a -20°C . Foram analisados colesterol total (Cholesterol CHOD-PAP) e triglicérides (Triglycerides GPO-PAP) por teste enzimático colorimétrico. A glicose (Glucquant Glucose/HK) foi analisada por teste UV. Para hemoglobina glicada utilizou-se cromatografia líquida (HPLC), para insulina plasmática imunoensaio quimioluminescente, para proteína C-reativa (ultrassensível) método nefelométrico, para paratormônio imunoensaio eletroquimioluminescente, para 25(OH) vitamina D imunoensaio quimioluminescente (CLIA - Diasorin Liason®), cálcio total teste colorimétrico, cálcio ionizável gasometria (ABL800 Flex - Radiometer) e fósforo teste fosfomolibdato UV.

2.6 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa *Statistical Product and Service Solutions* v.20 (22). Os dados da análise descritiva foram apresentados em porcentagem e os demais em média±desvio padrão. Para avaliar as possíveis diferenças entre os grupos foi realizado teste *Kruskal-Wallis* e *Post Hoc de Bonferroni*. Para avaliar a associação entre as variáveis estudadas e as concentrações de vitamina D foi realizada correlação de *Spearman*. Regressão linear foi utilizada para avaliar as variáveis que influenciam o índice HOMA-IR. O nível de significância adotado nesse estudo foi de 5%.

3. Resultados

A amostra final foi composta por 105 indivíduos. Os indivíduos foram avaliados em todas as estações do ano, sendo 34,3% no verão; 37,1% no outono; 8,6% no inverno e 20% na primavera. A maior parte dos indivíduos da amostra final (64,8%) apresentou deficiência/insuficiência de vitamina D. Após a distribuição dos indivíduos nos grupos observou-se maior porcentagem de deficiência/insuficiência nos grupos Obesos sem RI e Obesos com RI. Os grupos foram formados na sua maioria por mulheres e a presença de síndrome metabólica foi predominante no grupo Obesos com RI (Tabela 1). A média do índice HOMA-IR entre os grupos foi 1,11±0,55 no grupo Eutróficos sem RI; 4,13±1,32 no grupo Eutróficos com RI; 1,70±0,56 no grupo Obesos sem RI e 5,35±2,24 no grupo Obesos com RI.

Tabela 1. Características dos indivíduos incluídos no estudo de acordo com os grupos.

Variáveis	Categoria	Eutróficos	Eutróficos	Obesos	Obesos
		sem RI	com RI	sem RI	com RI
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Síndrome Metabólica	Sim	0 (0,0)	5 (71,4)	9 (45,0)	33 (68,8)
	Não	30 (100)	2 (28,6)	11 (55,0)	15 (31,2)
Vitamina D	≤ 20 ng/mL	1 (33,1)	0 (0,0)	2 (10,0)	12 (25,0)
	21 a 29 ng/mL	13 (43,3)	4 (57,1)	10 (50,0)	26 (54,2)
	>30 ng/mL	16 (53,3)	3 (42,9)	8 (40,0)	10 (20,8)
Antecedentes familiares DM2	Sim	20 (66,7)	6 (85,7)	16 (80,0)	38 (79,2)
	Não	10 (33,3)	1 (14,3)	4 (20,0)	10 (20,8)

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Ao avaliar os parâmetros antropométricos, clínicos e bioquímicos observou-se que o grupo Eutróficos com RI apresentou maior porcentagem de gordura corporal, menor porcentagem de massa magra, menor HDL-C, maior concentração de insulina e maior número de fatores da SM alterados quando comparado ao grupo Eutróficos sem RI. O grupo Obesos com RI quando comparado ao grupo Eutróficos com RI apresentou alterações somente nos fatores antropométricos, como esperado, sendo os demais semelhantes entre si. O grupo Obesos com RI quando comparado ao grupo Obesos sem RI apresentou menor HDL-C, maior glicemia, insulina, circunferência da cintura, triglicérides e número de fatores da SM alterados. A presença da obesidade, mesmo na ausência da RI, mostrou diversas alterações. Quando comparado ao grupo Eutróficos sem RI, o grupo Obesos sem RI apresentou maior pressão arterial diastólica, paratormônio, e número de fatores da SM alterados, além dos fatores antropométricos elevados como esperado. As maiores alterações metabólicas foram observadas no grupo Obesos com RI quando comparado ao grupo Eutróficos sem RI. A única diferença nas concentrações de vitamina D ocorreu entre estes grupos, tendo o grupo Obesos com RI apresentado menores valores que o grupo Eutróficos sem RI (Tabela 2).

Tabela 2. Características antropométricas, clínicas e bioquímicas (média±desvio padrão).

Variáveis	Eutróficos sem RI	Eutróficos com RI	Obesos sem RI	Obesos com RI	p
n	30	7	20	48	
Idade (anos)	33,53±10,55	47,70±10,95 ^a	42,95±10,72 ^a	41,88±10,46 ^a	0,003
PAS (mmHg)	113,43±9,25 ^{a1}	121,71±13,20 ^{a,b}	122,95±14,54 ^{a,b}	131,06±14,58 ^b	0,001
PAD (mmHg)	73,80±8,91 ^a	81,86±9,70 ^{a,b}	84,05±10,67 ^b	87,10±10,36 ^b	0,001
IMC (kg/m ²)	22,44±2,04 ^a	24,12±1,43 ^a	39,02±7,56 ^b	40,62±6,50 ^b	0,001
Circ. cintura (cm)	80,92±7,60 ^a	90,40±6,57 ^a	115,02±14,46	125,22±16,11	0,001
Circ. pescoço (cm)	34,81±2,99 ^a	33,64±2,73 ^a	39,97±5,01 ^b	41,59±4,36 ^b	0,001
Gordura corporal (%)	23,31±5,81	34,24±7,10 ^a	40,83±5,80 ^{a,b}	42,15±7,98 ^b	0,001
Massa magra (%)	76,69±5,81	65,76±7,10 ^a	59,17±5,80 ^{a,b}	57,85±7,98 ^b	0,001
Cálcio total (mg/dL)	9,36±0,30 ^a	9,36±0,46 ^a	9,36±0,37 ^a	9,43±0,31 ^a	0,792
Cálcio ionizável (mmol/L)	1,19±0,04 ^a	1,17±0,05 ^a	1,18±0,03 ^a	1,19±0,32 ^a	0,593
Fósforo (mg/dL)	3,37±0,37	3,68±0,34 ^a	3,48±0,53 ^a	3,54±0,49 ^a	0,159
Colesterol total (mg/dL)	174,33±34,73 ^a	178,57±25,16 ^a	188,60±41,66 ^a	183,64±36,39 ^a	0,522
HDL-C (mg/dL)	56,77±10,04 ^a	49,14±9,75 ^{a,b}	51,15±14,12 ^a	43,49±8,54 ^b	0,001
LDL-C (mg/dL)	101,40±29,81 ^a	107,29±32,72 ^a	115,75±35,43 ^a	110,13±32,61 ^a	0,451
VLDL-C (mg/dL)	16,17±8,12 ^a	22,14±12,88 ^{a,b}	21,30±11,23 ^{a,c}	30,16±15,00 ^{c,b}	0,001
Triglicérides (mg/dL)	80,83±40,73 ^a	109,71±63,79 ^{a,b}	106,45±56,15 ^a	156,26±83,68 ^b	0,001
HbA1c (%)	5,13±0,36 ^a	6,03±0,73 ^{a,b}	5,61±0,66 ^{a,c}	6,09±1,07 ^{b,c}	0,001
Glicemia (mg/dL)	80,33±10,66 ^a	96,86±16,65 ^{a,b}	85,65±11,09 ^a	105,58±33,67 ^b	0,001
Insulina (uUI/mL)	5,55±2,67 ^a	17,76±7,36 ^b	8,02±2,71 ^a	20,64±7,48 ^b	0,001
PCR (mg/dL)	0,22±0,56 ^a	0,53±0,46 ^{a,b}	0,75±0,65 ^{a,c}	0,86±0,87 ^c	0,001
Paratormônio (pg/mL)	38,44±11,19 ^a	40,16±8,84 ^{a,b}	59,79±23,38 ^b	55,01±18,00 ^b	0,001
Vitamina D (ng/mL)	30,78±7,74 ^a	28,34±6,43 ^{a,b}	28,07±6,22 ^{a,b}	25,81±7,23 ^b	0,022
Escore Framingham (%)	1,93±1,76 ^a	9,00±6,86 ^b	5,50±7,09 ^{a,b}	6,73±5,76 ^b	0,001
Número fatores SM	0,63±0,77	3,14±0,90 ^a	2,35±0,99 ^a	3,26±1,15	0,001
Escore exposição ao sol	21,33±12,36 ^a	14,43±10,20 ^a	18,55±13,22 ^a	19,75±10,18 ^a	0,483

Valores seguidos pela mesma letra não diferem entre si pelo teste *Post Hoc de Bonferroni*. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. IMC: índice de massa corporal. HbA1c: hemoglobina glicada. PCR: proteína C-reativa. SM: síndrome metabólica.

A associação entre as variáveis estudadas e a vitamina D foi analisada. Entre os parâmetros avaliados os triglicérides, VLDL-C, glicemia, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c), IMC, porcentagem de gordura, circunferências da cintura e pescoço, HOMA-IR, LDL-C e o número fatores da SM apresentaram correlação negativa com as concentrações de vitamina D. Já HDL-C, porcentagem de massa magra e o Escore de exposição ao sol apresentaram correlação positiva com vitamina D plasmática (Tabela 3).

Tabela 3. Correlação entre a concentração de vitamina D plasmática, dados clínicos, bioquímicos e antropométricos.

Variáveis	r	p
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	- 0,055	0,578
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	- 0,103	0,295
IMC (kg/m ²)	- 0,244	0,012
Circunferência Cintura (cm)	- 0,253	0,009
Circunferência Pescoço (cm)	- 0,244	0,019
Gordura Corporal (%)	- 0,290	0,004
Massa Magra (%)	0,290	0,004
Cálcio total (mg/dL)	- 0,080	0,418
Cálcio ionizável (mmol/L)	- 0,136	0,194
Fósforo (mg/dL)	0,039	0,698
Colesterol total (mg/dL)	- 0,183	0,063
HDL-C (mg/dL)	0,225	0,022
LDL-C (mg/dL)	- 0,199	0,044
VLDL (mg/dL)	- 0,274	0,005
Triglicérides (mg/dL)	- 0,294	0,003
HbA1c (%)	- 0,264	0,007
Glicemia (mg/dL)	- 0,266	0,006
Insulina (uUI/mL)	- 0,310	0,002
PCR (mg/dL)	- 0,090	0,380
Paratormonio (pg/mL)	- 0,133	0,189
HOMA-IR	- 0,332	0,001
Escore de <i>Framingham</i> (%)	- 0,183	0,062
Número fatores SM	- 0,285	0,003
Escore semanal de exposição ao sol	0,259	0,008

IMC: índice de massa corporal. HbA1c: hemoglobina glicada. PCR: proteína C-reativa. SM: síndrome metabólica.

Regressão linear foi utilizada para avaliar as variáveis que influenciam o índice HOMA-IR (Tabela 4). Apresentaram diferença significativa na análise univariada o IMC, circunferência da cintura, porcentagem de gordura corporal, porcentagem de massa magra e a

vitamina D. No modelo multivariado a porcentagem de gordura e massa magra foram analisadas separadamente por serem variáveis linearmente dependentes. Somente a circunferência da cintura ($\beta = 0,090$; IC -0,284 - -0,060; $p = 0,020$) e a vitamina D ($\beta = -0,067$; IC - 0,133 - - 0,002; $p = 0,046$) se mantiveram no modelo multivariado, demonstrando serem fatores importantes na resistência à insulina.

Tabela 4. Regressão linear das variáveis que influenciam o índice HOMA-IR.

Variáveis	Análise Univariada		
	β	IC 95%	p
Sexo (feminino vs. masculino)	0,119	-1,043 – 1,281	0,839
Idade (anos)	0,040	-0,005 – 0,084	0,080
IMC (kg/m ²)	0,113	-0,069 – 0,158	0,001
Circunferência da cintura (cm)	0,056	0,037 – 0,074	0,001
Gordura corporal (%)	0,103	0,061 – 0,145	0,001
Massa magra (%)	- 0,103	-0,145 – -0,061	0,001
Proteína C-reativa (mg/dL)	0,628	-0,091 – 1,346	0,086
Vitamina D (ng/mL)	- 0,116	-0,180 – -0,051	0,001

IMC: índice de massa corporal.

4. Discussão

As análises revelaram elevada prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D na população estudada, menores concentrações de vitamina D na presença de obesidade e RI, correlação positiva com a massa magra, correlação negativa com os fatores da síndrome metabólica (glicemia de jejum, triglicérides, circunferência da cintura), IMC, porcentagem de gordura, resistência à insulina e hemoglobina glicada. Não houve correlação entre vitamina D, paratormônio e cálcio. A vitamina D e a circunferência da cintura foram fatores importantes à resistência à insulina.

Há alguns anos a alta prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D tem sido um achado comum nos estudos, como revisado por Mithal e colaboradores (5), dependendo da população estudada a deficiência de vitamina D pode acometer mais de 90% dos indivíduos. No Brasil algumas justificativas para alta prevalência de

deficiência/insuficiência de vitamina D podem estar no hábito de exposição ao sol insuficiente para manter as concentrações da vitamina adequadas e na falta de uma legislação que regulamenta a fortificação dos alimentos nesse caso (23).

Concentrações diminuídas de vitamina D são comumente encontradas em indivíduos obesos (7,8,24), mas em nosso estudo não houve diferença estatística entre as concentrações de vitamina D no grupo Obesos sem RI quando comparados ao grupo Eutróficos sem RI. Entretanto, o grupo Obesos sem RI apresentou média inferior da vitamina, considerada insuficiência. Também encontramos correlação inversa entre a vitamina D e o IMC, porcentagem de gordura e circunferência da cintura e do pescoço. O grupo Eutróficos com RI apresentou média de vitamina D considerada suficiente, que pode ser atribuída às características antropométricas.

Outros estudos avaliaram a relação entre vitamina D e composição corporal. González e colaboradores (25) realizaram estudo com indivíduos Hispânicos e observaram correlação inversa entre IMC, circunferência da cintura e concentrações de vitamina D. Embora um estudo transversal com indivíduos em sobrepeso e obesos de diferentes etnias tenha encontrado associação inversa somente entre vitamina D, peso corporal, IMC e cintura, mas não com a porcentagem de gordura (26), outros estudos demonstraram essa associação. Foi o caso de Ceglia e colaboradores (27) que avaliaram a associação entre peso corporal e concentração plasmática de vitamina D em indivíduos com pré-diabetes, cujas análises demonstraram relação inversa da vitamina D e o peso corporal, gordura total, gordura visceral e gordura subcutânea. A associação inversa entre porcentagem de gordura e vitamina D também foi observada em adultos Koreanos (28).

Em nosso estudo além da correlação inversa entre vitamina D e gordura corporal houve também correlação positiva entre a vitamina e a massa magra. Estudos recentes com outras populações demonstraram resultados semelhantes (29,30). Indivíduos que apresentam deficiência de vitamina D ou grave mutação no receptor da vitamina podem desenvolver atrofia muscular e óssea. Os estudos sobre mecanismos demonstram uma gama de efeitos genômicos da vitamina D sobre a diferenciação celular, mineralização óssea e o tamanho da fibra muscular. Tem se tornado cada vez mais clara a interconexão biológica de músculo, osso e vitamina D (31).

Portanto, a deficiência de vitamina D está associada à alta porcentagem de gordura corporal e a baixa porcentagem de massa magra. Sobre a associação entre vitamina D e alta porcentagem de gordura, evidências sugerem que uma das possíveis causas das

concentrações de vitamina D plasmática reduzidas na obesidade possa estar no seu armazenamento pelo tecido adiposo. Muitos estudos demonstram correlação inversa entre vitamina D sérica e frações do tecido adiposo (32,33). Estudos experimentais recentes demonstram que a vitamina D apresenta papel ativo no tecido adiposo, modulando a inflamação, adipogênese e secreção de adipócitos (34). Esta é uma possível hipótese para os dados encontrados aqui, onde a obesidade abdominal mensurada pela circunferência da cintura e a vitamina D foram conjuntamente associados à resistência à insulina avaliada pelo índice HOMA-IR. Em nosso estudo a proteína C-reativa, marcador inflamatório, não apresentou correlação com a vitamina D. Porém, esse resultado pode ter ocorrido em decorrência do tamanho amostral.

Outros estudos também encontraram associação entre baixas concentrações de vitamina D e resistência à insulina. Em estudo que incluiu indivíduos normoglicêmicos e com diabetes tipo 2 divididos de acordo com os valores de vitamina D, Bachali e colaboradores (35) observaram a presença maior de resistência à insulina avaliada pelo índice HOMA-IR no grupo que apresentava vitamina D ≤ 20 ng/mL. Essa correlação negativa foi encontrada também em indivíduos obesos e não-obesos (36) e em indivíduos com pré-diabetes, onde aqueles com menores valores de vitamina D (<10 ng/mL) apresentavam os maiores valores de HOMA-IR (37).

Essa associação entre vitamina D e resistência à insulina pode ser explicada pela presença de receptores de vitamina D (VDR) nas células- β e das proteínas ligadoras de cálcio dependente de vitamina D (DBP) no pâncreas (38). Também pode ocorrer a ativação da vitamina D nas células- β pela enzima 1 alfa-hidroxilase (39). A vitamina D exerce papel benéfico sobre a ação da insulina estimulando a expressão do seu receptor que aumenta a capacidade de resposta para o transporte de glicose (40) ou assegurando influxo normal de cálcio pelo seu papel na secreção de insulina. Além disso, a 1,25-dihidroxitamina D₃ é capaz de ativar a transcrição do gene da insulina humana e, assim, desempenhar papel essencial na secreção de insulina (41).

As concentrações de vitamina D entre os grupos Obesos sem RI e Obesos com RI foram estatisticamente semelhantes. Entre os fatores que podem justificar a presença de RI em somente um dos grupos estão a idade e a predisposição genética, porém estas foram semelhantes entre os grupos. A média de vitamina D no grupo obesos com RI foi inferior e a porcentagem de deficiência/insuficiência foi superior aos demais grupos. Uma hipótese está na presença de polimorfismos que já foram relatados para o gene VDR (FokI, BsmI, ApaI e

TaqI). Alguns destes polimorfismos estão associados ao DM2 e à secreção de insulina (42,43).

Apesar do papel tradicional do cálcio e do paratormônio nas concentrações de vitamina D, não encontramos associação entre estes. Sendo o cálcio importante pelo seu papel na secreção de insulina, estes dados sugerem que o mecanismo pelo qual ocorre a resistência à insulina possa ser outro. Dados semelhantes foram observados em outros estudos onde a deficiência de vitamina D foi associada à resistência à insulina independente das concentrações de cálcio e paratormônio séricos (44,45).

Observamos correlação inversa entre a hemoglobina glicada e a vitamina D, que também foi observada em indivíduos americanos com idade entre 35 e 74 anos (46), em adultos com sobrepeso e obesidade de diferentes etnias (26) e em homens afro-americanos e americanos caucasianos, onde a vitamina D também foi importante para a hemoglobina glicada nos afro-americanos (47). A hemoglobina glicada é um marcador de longa duração da homeostase da glicose e valores elevados podem ser o resultado de alterações na secreção de insulina e na captação de glicose pelo tecido muscular e adiposo.

Outra associação inversa observada em nosso estudo foi entre a vitamina D e os fatores da síndrome metabólica, embora alguns estudos não tenham observado esta associação (48,49). Essa divergência entre os achados envolvendo a vitamina D e a SM podem ocorrer devido a diferenças entre os critérios de classificação da SM, entre raças, IMC, glicemia, entre outros. Em nosso estudo, além da associação com a circunferência da cintura já citada, houve correlação inversa entre a vitamina e triglicérides e glicemia de jejum; e também com o número de fatores da síndrome metabólica. Houve correlação positiva da vitamina e o HDL-C. Resultados similares quanto ao número de fatores da síndrome metabólica foram observados por Yoon e colaboradores (50). Valores de vitamina D inferiores foram encontrados em mulheres pós-menopausa com síndrome metabólica quando comparados a mulheres também na pós-menopausa, mas sem a presença da síndrome (51). Concentrações de vitamina D inferiores também foram observadas em indivíduos com síndrome metabólica quando comparados a indivíduos sem a síndrome em estudo com amostra representativa (52). Pode ocorrer também interação entre polimorfismos do gene do VDR e os componentes da síndrome metabólica, como a secreção e a resistência à insulina, e a redução do HDL-C (53). Podendo esta ser outra razão para a alta prevalência de alterações metabólicas na deficiência da vitamina.

A vitamina D está associada à incidência de fatores de risco de doenças cardiovasculares (54). No presente estudo não houve associação com o risco de evento cardiovascular mensurado pelo Escore de *Framingham*. Porém já foi demonstrada a relação entre vitamina D e as doenças cardiovasculares que pode ser explicada pela ativação do sistema renina-angiotensina que a deficiência da vitamina ocasiona podendo predispor à hipertensão e à hipertrofia ventricular esquerda. A deficiência também está relacionada ao aumento do paratormônio, que por sua vez aumenta a resistência à insulina e esta associada à diabetes, hipertensão, inflamação e aumento do risco cardiovascular (55).

Nosso estudo tem algumas limitações como a avaliação da resistência à insulina pelo índice HOMA-IR, por não ser considerado o método padrão-ouro. Entretanto, mesmo com baixa sensibilidade foi encontrada associação entre a resistência à insulina e a deficiência de vitamina D. A amostra de indivíduos do grupo Eutróficos com RI foi inferior aos demais grupos, devido ao número reduzido de pacientes com esse perfil no Hospital das Clínicas, por ser terciário.

Em resumo, menores concentrações de vitamina D se associam à maior porcentagem de gordura, especialmente na região abdominal, menor porcentagem de massa magra, redução do HDL-C, elevação dos triglicérides e da glicemia de jejum, e a presença de resistência à insulina independente dos valores de cálcio e paratormônio séricos. A vitamina D e a circunferência da cintura foram fatores importantes à resistência à insulina.

5. Referências

1. World Health Statistics. World Health Organization, 2013.
2. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9 - 1 million participants. *Lancet*. 2011;377:557–567.
3. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw, J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin Pract.* 2011;94:311–321.
4. Van Greevenbroek MMJ, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequence. *The Journal of Medicine*. 2013;71(4):174–187.

5. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. IOF Committee of Scientific Advisors. (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20:1807–1820.
6. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res.* 2010;20:1352-1360.
7. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, McBride C. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg.* 2008;18(2):145-150.
8. Rodriguez-Rodriguez E, Navia B, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. *Obesity.* 2009;17(4):778-782.
9. Tsur A, Feldman BS, Feldhammer I, Hoshen MB, Leibowitz G, Balicer RD. Decreased serum concentrations of 25-Hydroxycholecalciferol are associated with increased risk of progression to impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36(5):1361-7.
10. Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, Billings LK, Meigs JB. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:524-30.
11. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Salomone E, Pontecorvi A, Giaccari A. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes?. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(4):337-48.
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(1 supl.1):1-51.
13. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Pub; 1988.
14. Van Der Kooy KVD, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.* 1993; 17:187-96.
15. Fitch KV, Stanley TL, Looby SE, Rope AM, Grinspoon SK. Relationship between neck circumference and cardiometabolic parameters in HIV-infected and non- HIV-infected adults. *Diabetes Care.* 2011;34(4):1026-31.
16. Hanwell HE, Vieth R, Cole DE, Scillitani A, Modoni S, Frusciante V, Ritrovato G, Chiodini I, Minisola S, Carnevale V. Sun exposure questionnaire predicts circulating

- 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):334-7.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
 18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
 19. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:281-287.
 20. Dawber, TR. The Framingham study. The epidemiologic of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
 21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF. Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet.* 2005.
 22. SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Chicago.
 23. Martini LA, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-São Paulo. *Nutrition.* 2013;29(6):845-850.
 24. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):157-61.
 25. González L, Ramos-Trautmann G, Díaz-Luquis GM, Pérez CM, Palacios C. Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutr Res.* 2015;35(4):287-93.
 26. McGill A, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutrition Journal.* 2008;7:4.
 27. Ceglia L, Nelson J, Ware J, Alysandratos KD, Bray GA, Garganta C, Nathan DM, Hu FB, Dawson-Hughes B, Pittas AG. Association between body weight and composition and plasma 25-hydroxyvitamin D level in the Diabetes Prevention Program. *Eur J Nutr.* 2015.
 28. Han SS, Kim M, Lee SM, Lee JP, Kim S, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kim DK. Association between body fat and vitamin D status in Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014;23(1):65-75.

29. Shantavasinkul PC, Phanachet P, Puchaiwattananon O, Chailurkit LO, Lapananon T, Chanprasertyotin S, et al. Vitamin D status is a determinant of skeletal muscle mass in obesity according to body fat percentage. *Nutrition*. 2015;31(6):801-6.
30. Fornari R, Francomano D, Greco EA, Marocco C, Lubrano C, Wannenes F, Papa V, Bimonte VM, Donini LM, Lenzi A, Aversa A, Migliaccio S. Lean mass in obese adult subjects correlates with higher levels of vitamin D, insulin sensitivity and lower inflammation. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(3):367-72.
31. Gunton JE, Girgis MC, Baldock AP, Lips P. Bone muscle interactions and vitamin D. *Bone*. 2015;80:89-94.
32. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D Status and Its Relationship to Body Fat, Final Height, and Peak Bone Mass in Young Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):67-73.
33. Caron-Jobin M, Morisset A, Tremblay A, Huot C, Légaré D, Tchernof A. Elevated Serum 25(OH)D Concentrations, Vitamin D, and Calcium Intakes Are Associated With Reduced Adipocyte Size in Women. *Obesity*. 2011;19(7):1335-1341.
34. Shivaprakash J. Mutt; Elina Hyppönen; Juha Saarnio; Marjo-Riitta Järvelin; Karl-Heinz Herzig. Vitamin D and adipose tissue—more than storage. *Front Physiol*. 2014;5:228.
35. Bachali S, Dasu K, Ramalingam K, Naidu JN. Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance in Normal and Type 2 Diabetes Subjects. *Ind J Clin Biochem*. 2013; 28(1):74-78.
36. Bilge U, Ünalacak M, Ünlüoğlu İ, İpek M, Çeler Ö, Akalın A. Relationship between 1,25-dihydroxy Vitamin D levels and homeostatic model assessment insulin resistance values in obese subjects. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(3).
37. Dutta D, Maisnam I, Shrivastava A, Sinha A, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes. *Indian J Med Res*. 2013;138(6):853-860.
38. Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in rat pancreas. *Moll Cell Endocrinol*. 1988;60(2-3):109-17.
39. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):121-5.
40. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J*. 2000;47:383-391.

41. Maestro B, Molero S, Bajo S, Dávila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct.* 2002;20:227-232.
42. Ortlepp JR, Lauscher J, Hoffmann R, Hanrath P, Joost HG: The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabet Med.* 2001;18:842–845.
43. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah J, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K, North BV, Mannan N, McDermott MF, DeLuca HF, et al: Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes.* 2002;51:2294–2300.
44. Ferreira TS, Rocha TM, Klein MRST, Sanjuliani AF. Vitamin D deficiency is associated with insulin resistance independent of intracellular calcium, dietary calcium and serum levels of parathormone, calcitriol and calcium in premenopausal women. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1491-1498.
45. Fraser A, Williams D, Lawlor DA: Associations of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors: analysis of 3 NHANES cycles (2001-2006). *PLoS One.* 2010;5(11):e13882.
46. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1236-8.
47. Manickam B, Neagu V, Kukreja S, Barengolts E. Relationship between hbaic and circulating 25-Hydroxyvitamin D concentration in african american and caucasian american men. *Endocr Pract.* 2013;19(1):73–80.
48. Khader YS, Batieha A, Jaddou H, Batieha Z, El-Khateeb M, Ajlouni K. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome among Jordanian adults. *Nutr Res Pract.* 2011;5:132–139.
49. Hjelmessaeth J, Hofsø D, Aasheim ET, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:7.
50. Yoon H, Kim GS, Kim SG, Moon AE. The relationship between metabolic syndrome and increase of metabolic syndrome score and serum vitamin D levels in Korean adults: 2012 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;57(1):82–87.
51. Godala M, Materek-Kuśmierkiewicz I, Moczulski D, Gaszyńska E, Szatko F, Tokarski S, Kowalski J. Assessment of 25(OH)D vitamin concentration in plasma of residents of Lodz with metabolic syndrome in pre- and postmenopausal period. *Menopause Review.* 2014;13(5).

52. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28:1228-1230.
53. Schuch, NJ; Garcia, VC; Vívoló, SRGF; Martini, LA. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *J. Nutr*. 2013;12:96.
54. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, Lappé DL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):963-8.
55. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1949–1956.

5 DISCUSSÃO GERAL

Os resultados mostraram que durante o sono de curta duração (< 6 h) ocorrem mudanças na alimentação com consumo elevado de lipídeos, maior consumo de alimentos calóricos e como consequência maior consumo energético. Essas alterações, provocadas pela redução do período de sono, influenciam no IMC e na composição corporal pelo aumento da gordura corporal, especialmente na região abdominal.

Considerando que passamos aproximadamente um terço da vida dormindo, a qualidade de vida pode depender de boas noites de sono e descanso, pois durante o sono são sintetizadas proteínas para manutenção e expansão das redes neuronais ligadas à memória e ao aprendizado. Além disso, ocorrem também produção e liberação de hormônios que interferem na qualidade do sono. Devido a sua importância, a qualidade do sono dos pacientes em geral deve ser investigada, através de ferramentas simples e de baixo custo, como as utilizadas neste trabalho, que são eficazes na detecção de má qualidade do sono e sonolência diurna.

Algumas medidas simples e não farmacológicas podem ser adotadas para melhorar a qualidade do sono dos pacientes, entre elas as terapias cognitivas, do controle de estímulos, da restrição do sono (do tempo na cama), do relaxamento, de intenção paradoxal e fototerapia. Entre as medidas mais comuns está a prática regular de exercício físico (120). Outra medida simples e com resultados positivos demonstrados na literatura é a higiene do sono (121). Trata-se de um conjunto de orientações com o objetivo de modificar os hábitos que possam ser prejudiciais ao sono (122). Entre as orientações estão: tentar dormir todos os dias no mesmo horário para que o corpo se prepare para dormir; não usar o quarto de dormir para trabalhar, estudar, comer ou assistir televisão, pois podem causar agitação e diminuir o tempo e a qualidade do sono. Deve apenas ser o lugar de dormir; evitar assistir televisão antes de dormir; evitar “brigar” com a cama. Dormir somente o tempo suficiente para se sentir bem, não permanecendo na cama mais tempo que o necessário.

É importante que os padrões de sono sejam investigados na prática clínica e que orientações simples sejam dadas aos pacientes com o objetivo de evitar o ganho excessivo de peso. A investigação dos padrões de sono também é importante no tratamento da obesidade, pois estudo com mulheres submetidas a um programa de perda de peso, que durou de 15 a 24 semanas, demonstrou que os hábitos de sono podem influenciar no sucesso da intervenção. Foi observada correlação positiva significativa entre a duração do sono e perda de gordura

corporal; com melhoria da qualidade do sono. Portanto, os padrões de sono devem ser considerados em programas de perda de peso (123).

Sobre a vitamina D os resultados mostraram que os parâmetros antropométricos (IMC, circunferência da cintura, porcentagem de gordura corporal e de massa magra) são fatores independentes para as concentrações da vitamina. Houve correlação positiva entre a vitamina D e o risco de evento cardiovascular, índice HOMA-IR e HbA1c. As concentrações da vitamina e a circunferência da cintura foram fatores importantes à resistência à insulina.

Em termos nutricionais é muito raro encontrar população que apresente a ingestão recomendada de vitamina D. Considerando que os pescados são as suas melhores fontes, pode-se concluir que o baixo consumo desse alimento na nossa população de estudo resulta na baixa ingestão da vitamina, embora o consumo alimentar não tenha sido calculado. As principais razões que dificultam esses cálculos é a escassez das fontes alimentares, e ausência de tabelas nutricionais nacionais que incluam os valores de vitamina D presente nos alimentos. Para tanto deveríamos utilizar a tabela do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (*United States Department of Agriculture - USDA*), mas que possui alimentos com composição diferente daqueles consumidos em nosso país.

Sendo o IMC e o acúmulo de gordura corporal os principais fatores relacionados à deficiência de vitamina D, Worstman e colaboradores (83) investigando se sua síntese seria diferente nos obesos, observaram que não há alteração na conversão da vitamina D na pele. Outra dúvida é se a suplementação da vitamina D influenciaria no acúmulo de gordura. Wamberg e colaboradores (124) demonstraram que a suplementação de vitamina D (7000 UI) por 26 semanas não altera a quantidade de gordura corporal, tecido adiposo visceral e subcutâneo, e de gordura intra-hepática avaliados por ressonância magnética e densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA).

A obesidade é uma condição inflamatória crônica subclínica, associada à disfunção do sistema imune (125). Esta inflamação crônica é fator chave no desenvolvimento de desordens metabólicas como resistência à insulina (126) e também está relacionada à vitamina D. Alguns estudos demonstram que a vitamina D suprime a expressão de receptor do tipo *toll 2* (TLR2) e tipo *toll 4* (TLR4) (127), conhecidos por suas ações na promoção da inflamação e da resistência à insulina. Trabalho conduzido com indivíduos com diabetes demonstrou que a vitamina D atenua a expressão de interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- α (TNF α), todos com ação pró-inflamatória (128). Em indivíduos magros e obesos a deficiência da vitamina relacionou-se com concentrações

sélicas elevadas de marcadores inflamatórios como IL-6, TNF- α e proteína C-reativa (129,130).

Considerando a obesidade como fator chave na deficiência da vitamina D, alguns pesquisadores investigaram se a perda de peso em mulheres na pós-menopausa poderia aumentar as concentrações circulantes da vitamina. Os resultados mostraram que a perda de 5 a 15% de peso, por meio de dieta ou exercício físico resultou no aumento modesto de 2 – 3 ng/dL da vitamina D sérica. As mulheres que perderam mais de 15% do peso inicial apresentaram um aumento maior nas concentrações da vitamina (7,7 ng/mL) (131). Outro estudo do mesmo grupo, também conduzido com mulheres na pós-menopausa, avaliou o efeito da perda de peso e suplementação de vitamina D (2000 UI/dia) ou perda de peso e placebo por 12 meses nos marcadores inflamatórios (adiponectina, leptina, TNF α , IL-6, IL-1, IL-8, IL-10). Os resultados demonstraram que a suplementação da vitamina D, combinada com a perda de pelo menos 5% do peso inicial, foi associada com a redução significativa nos níveis de IL-6. Houve aumento da vitamina D em ambos os grupos, porém esta foi atenuada no grupo que recebeu a suplementação (132). Estes dados demonstram que a perda de peso maior que 15% é eficaz no aumento da vitamina D e que a suplementação da vitamina é positiva na redução da inflamação, entretanto mais estudos são necessários.

No que se refere à resistência à insulina, apesar de trabalhos primários demonstrarem algum efeito da suplementação da vitamina D no metabolismo da glicose (133) recente meta-análise demonstrou que a suplementação de vitamina D não tem um efeito sobre as concentrações de glicose, concentração de insulina e os valores de HOMA-IR (134). Esses resultados podem variar de acordo com as dosagens utilizadas, local e estilo de vida da população estudada. Portanto, mais estudos são necessários.

Os protocolos e resultados dos estudos sobre suplementação ainda são controversos. O consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D não recomenda a suplementação generalizada para toda a população. A simples mensuração da vitamina D para a população geral não é recomendada, sendo indicada somente na presença de suspeita de deficiência para indivíduos que pertencem à população de risco (135). Esta população é caracterizada pela presença de quadro de raquitismo ou osteomalácia, osteoporose, por história de quedas e fraturas em idosos, por obesos, grávidas e lactentes, indivíduos com síndromes de má-absorção, insuficiência renal ou hepática, hiperparatireoidismo, pelo uso de medicações que interferem no metabolismo da vitamina, por doenças granulomatosas e linfomas (113,136). O

tratamento com vitamina D tem benefícios mais evidentes nesta população, sendo que as doses variam de acordo com a faixa etária (400 a 2000 UI/ dia) e nos casos que a vitamina está muito abaixo de 20 ng/dL o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais (135).

Os obesos são considerados população de risco e há a recomendação da investigação das concentrações da vitamina D, assim como a suplementação em casos de deficiência/insuficiência. Entretanto, é preciso pensar em medidas de prevenção, evitando o estabelecimento da obesidade e, conseqüentemente da deficiência da vitamina D que juntas contribuem para desordens metabólicas importantes.

6 CONCLUSÃO GERAL

Há relação entre os padrões de sono e a deficiência de vitamina D, de forma independente, com a obesidade e alterações metabólicas.

- Investigamos as alterações que podem ocorrer em decorrência da privação do sono no consumo calórico, na distribuição dos nutrientes, nas preferências alimentares e na sensação de fome por meio de uma revisão da literatura. Os artigos publicados demonstram o aumento predominante no consumo calórico quando da privação parcial de sono, sem associação clara entre a sensação de fome avaliada por escala visual analógica e pelas concentrações hormonais. Ocorrem mudanças na distribuição dos macronutrientes, observadas pelo consumo elevado de carboidratos e lipídeos, relacionados à arquitetura do sono. O elevado consumo calórico ocorre durante a noite, havendo preferência por alimentos de alto teor calórico, como pães, massas, cereais e doces. Há também uma interação entre a restrição do sono, sexo e o consumo de alimentos. O consumo do café da manhã e a sensação de fome na privação do sono ainda são controversos.
- Avaliamos a relação da restrição do sono habitual (< 6 horas) na composição corporal e no consumo alimentar em uma amostra de indivíduos que variava da eutrofia à obesidade. Os resultados mostram que os indivíduos com curta duração do sono (< 6 h) apresentam menor porcentagem de massa magra, maior acúmulo de gordura corporal, pior qualidade do sono, consumo elevado de lipídeos no jantar, maior consumo de gordura saturada e de suco industrializado adoçado em 24 horas. A duração do sono reduzida foi um fator importante para o elevado consumo calórico, sendo a qualidade de sono fator importante para o IMC.
- Avaliamos a relação dos padrões de sono habituais nos parâmetros bioquímicos e na composição corporal em indivíduos que dormem habitualmente < 6 horas. Os fatores associados à má qualidade do sono foram: IMC, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, gordura corporal, proteína C-reativa, HbA1c, glicemia,

insulina e HOMA-IR elevados e massa magra reduzida. Indivíduos que dormem < 6 h são apresentam IMC e glicemia de jejum maior quando comparados aos indivíduos que dormem \geq 6 h. Não houve alteração em outros fatores como triglicérides, colesterol total e frações. O índice de qualidade do sono, que também avalia a duração do sono, foi um fator importante para a glicemia de jejum, independente da obesidade. Portanto, a curta duração do sono e sua má qualidade estão associadas a mudanças na composição corporal (como aumento da gordura corporal e redução de massa magra) e do perfil glicêmico, não tendo nenhuma relação com os outros parâmetros avaliados.

- Investigamos o perfil metabólico de indivíduos com diferentes concentrações de vitamina D sérica, da deficiência à normalidade, e os principais fatores que a influenciam. As análises revelaram elevada prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D. Na deficiência ocorreram as maiores alterações metabólicas quando comparada a insuficiência e suficiência da vitamina. As principais alterações na deficiência da vitamina D foram elevados valores de triglicérides, VLDL-C, insulina, HbA1c, IMC, porcentagem de gordura corporal, porcentagem de massa magra, circunferência da cintura, HOMA-IR, número de fatores da síndrome metabólica e menor exposição ao sol, quando comparados ao grupo com vitamina D normal. IMC, circunferência da cintura, porcentagem de gordura corporal e de massa magra foram fatores independentes para as concentrações de vitamina D.
- Analisamos a relação da vitamina D sérica com a obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica em diferentes fenótipos (eutróficos com e sem RI, obesos com e sem RI). Houve diferença nas concentrações de vitamina D somente na presença de obesidade com RI, quando comparada à eutrofia sem resistência à insulina. Houve correlação positiva entre a vitamina D e a massa magra, correlação negativa com os fatores da síndrome metabólica (glicemia de jejum, triglicérides, circunferência da cintura), IMC, porcentagem de gordura, índice HOMA-IR e HbA1c. A vitamina D e a circunferência da cintura foram fatores importantes à resistência à insulina.

Em conclusão, a curta duração do sono está associada a alterações no consumo alimentar e conseqüentemente ao aumento do IMC, podendo levar à obesidade. O IMC elevado e o acúmulo de gordura corporal são fatores independentes para as concentrações de

vitamina D, sendo sua deficiência associada a diversas alterações metabólicas, especialmente resistência à insulina (Figura 7).

A exposição ao sol e consequentemente as concentrações de vitamina D não estão associados aos padrões de sono, entretanto, ambos são fatores do estilo de vida modificados nas últimas décadas e estão relacionados à obesidade.

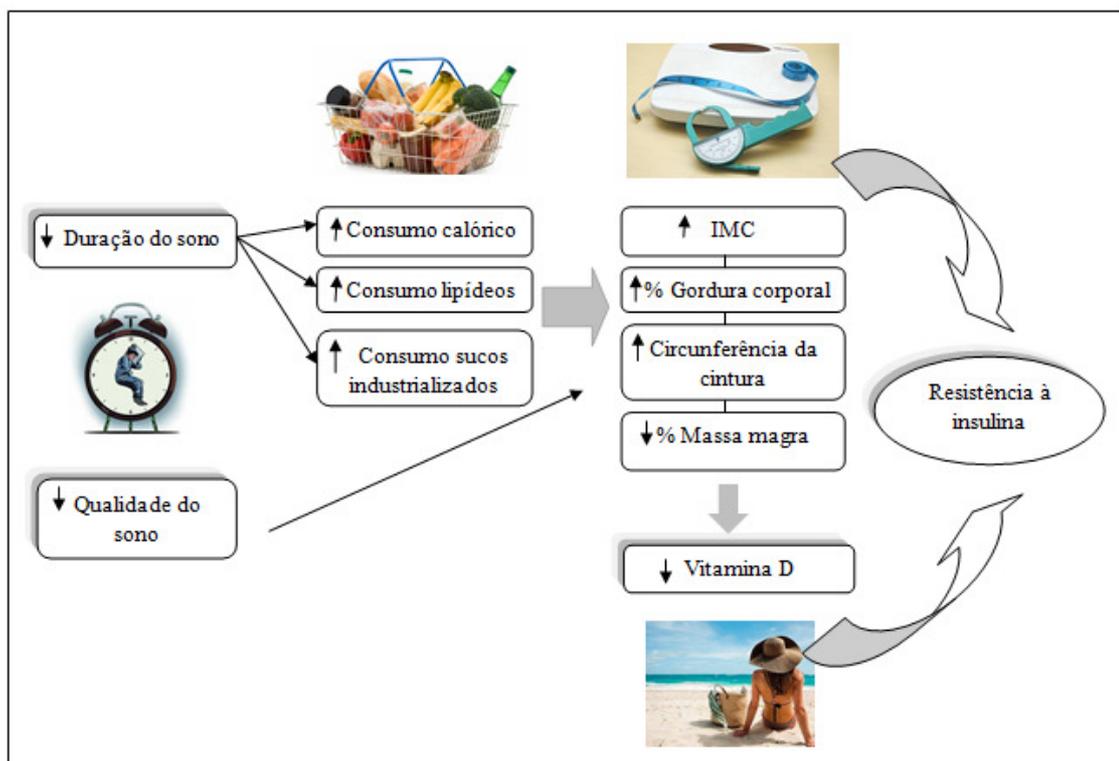


Figura 7. Resumo das alterações observadas.

A obesidade é uma doença multifatorial, portanto, os profissionais da saúde devem se empenhar na sua prevenção e tratamento por meio de uma visão global do paciente. Ferramentas simples, como os questionários e exames de rotina, são eficazes na detecção de alterações nos padrões de sono, na composição corporal e no perfil metabólico.

7 REFERÊNCIAS

1. World Health Statistics. World Health Organization, 2013.
2. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9 - 1 million participants. *Lancet*. 2011;377:557–567.
3. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw, J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin Pract.* 2011; 94:311–321.
4. Van Greevenbroek MMJ, Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequence. *J Med.* 2013;71(4):174–187.
5. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction: a case–control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(21):2390-8
6. Drong AW, Lindgren CM, McCarth MI. The Genetic and Epigenetic Basis of Type 2 diabetes and Obesity. *Clinical pharmacology & therapeutic.* 2012;92(6):707-715.
7. Hu FB. Sedentary Lifestyle and Risk of Obesity and Type 2 Diabetes. *Lipids.* 2003;38: 103–108.
8. Anderson B, Rafferty AP, Lyon-Callo S, Fussman C, Imes G. Fast-food consumption and obesity among Michigan adults. *Prev Chronic Dis.* 2011;8(4):A71.
9. Didier FBCW, Brum LFS, Aerts DRGC. Hábitos de exposição ao sol e uso de fotoproteção entre estudantes universitários de Teresina, Piauí. *Epidemiol Serv Saúde.* 2014;23(3):487-496.
10. National Center for Health Statistics. QuickStats: Percentage of adults who reported an average of ≤ 6 hours of sleep per 24-hour period, by sex and age group - United States, 1985 and 2004. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:933.
11. Kripke D, Simons R, Garfinkel L, Hammond E. Short and long sleep and sleeping pill. Is increased mortality associated? *Archives of General Psychiatry.* 1979; 36:103-116.
12. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 2008-19.

13. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med.* 2010;71:1027–36.
14. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol.* 2006;164:947-54.
15. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1:210-7.
16. Cournot M, Ruidavets JB, Marquie JC, Esquirol Y, Baracat B, Ferrieres J. Environmental factors associated with body mass index in a population of Southern France. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11:291-7.
17. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(2):131–136.
18. Parvaneh K, Poh BK, Hajifaraji M, Ismail MN. Sleep deprivation is related to obesity and low intake of energy and carbohydrates among working Iranian adults: a cross sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014;23(1):84-90.
19. McNeil J, Drapeau V, Gallant AR, Tremblay A, Doucet E, Chaput J-P. Short sleep duration is associated with a lower mean satiety quociente in overweight and obese men. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:1328-1330.
20. Chaput JP, Tremblay A. Insufficient sleep as a contributor to weight gain: an update. *Curr Obes Rep.* 2012;1:245–256
21. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66(10 Suppl 2):S182-94.
22. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:373-8.
23. Hickey L, Gordon CM. Vitamin D deficiency: new perspectives on an old disease. *Curr Apin Endocrinol Diabetes.* 2004; 11:18-25.
24. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln M R, Burrell A, et al. A chIP-seq defined genome- wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res.* 2010;20:1352-1360.
25. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, McBride C. Prevalence of vitamina D insufficiency and deficiency in morbidLy obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg.* 2008;18(2):145-150.

26. Rodriguez-Rodriguez E, Navia B, Lopez-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamina D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. *Obesity*. 2009;17(4):778-782.
27. Tsur A, Feldman BS, Feldhammer I, Hoshen MB, Leibowitz G, Balicer RD. Decreased sérum concentrations of 25-Hydroxycholecalciferol are associated with increased risk of progression to impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(5):1361-7.
28. Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, Billings LK, Meigs JB. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:524-30.
29. Aschoff J. Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects. In: Krieger D.T, ed. *Endocrine Rhythms*. New York: Raven Press. 1979:1–61. 2.
30. Pevet P, Bothorel B, Slotten H, Saboureau M. The cronobiotic properties of melatonina. *Cell Tissue Res*. 309:183-191.
31. Easton A, Meerlo P, Bergmann B, Turek FW. The Suprachiasmatic Nucleus Regulates Sleep Timing and Amount in Mice. *Sleep*. 2004;27(7):1307-18.
32. Crochet S, Fuentealba P, Timofeev I, Steriade M. Selective amplification of neocortical neuronal output by fast prepotentials in vivo. *Cereb Cortex*. 2004;14(10): 1110-1121.
33. Silva RS. Introdução ao estagiamento do sono humano. *J. epilepsy clin. neurophysiol*. 1996;3(2):187-199.
34. Berger H. Ueber das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1929;87:527–570.
35. Loomis AL, Harvey EM, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol*. 1937;21(2):127-144.
36. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitante phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118(3062):273-274.
37. Aserinsky E, Kleitman N. Two types of ocular motility occurring in sleep. *J Appl Physiol*. 1955;8:11-8.
38. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1957;9:673-90.
39. Pack AI. In: Crystal RG, West JB, editors. *The Lung: Scientific Foundations*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers. 1997. p.2055-60.

40. Kelly DD. Principles of Neural Science. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Sleep and dreaming. 3rd ed. Elsevier, New York. 1991. p. 792–804.
41. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles, 1968.
42. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WL. Principles and practice of sleep medicine. 1^o ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company. 1989. p.943-960.
43. Fernandes RMF. O sono normal. *Medicina*. 2006;39(2):157-168.
44. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1:40–43.
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perceived Insufficient Rest or Sleep Among Adults—United States, 2008. *JAMA*. 2009;302(23):2532-2539.
46. Dew MA, Hoch CC, Buysse DJ, Monk TH, Begley AE, Houck PR, et al. Healthy older adults' sleep predicts all-cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosom Med*. 2003;65(1):63–73.
47. Elmenhorst EM, Elmenhorst D, Luks N, Maass H, Vejvoda M, Samel A. Partial sleep deprivation: impact on the architecture and quality of sleep. *Sleep Med*. 2008; 9(8):840-850.
48. Goel N, Banks S, Mignot E, Dinges DF. PER3 polymorphism predicts cumulative sleep homeostatic but not neurobehavioral changes to chronic partial sleep deprivation. *PLoS ONE*. 2009;4(6):e5874.
49. Togeiro SMGP, Smith AK. Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. *Ver Bras Psiquiatr*. 2005;27(suppl.1):8-15.
50. Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep*. 1995;18(4):288-302.
51. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:193–213.
52. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540–545.
53. Carpenter JS, Andrykowski MA. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res*. 1998;45:5–13.

54. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992;15:376–381.
55. Spira AP, Beaudreau SA, Stone KL, Kezirian EJ, Lui L, RedLine S, et al. Reliability and Validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in Older Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(4):433–439.
56. Orem J. Physiology in Sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p.185-317.
57. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 2002;8;418(6898):595–7.
58. Cummings DE, Foster KE. Ghrelin–leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1532–5.
59. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1893-9
60. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, et al. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;284:E407-15
61. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435-9.
62. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5762-71.
63. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter EV. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 141(11):846-851.
64. Zimberg IZ, Dâmaso A, Del Re M, Carneiro AM, Souza HS, Lira FS, et al. Short sleep duration and obesity: mechanisms and future perspectives. *Cell Biochem Funct*. 2012;30:524–529.
65. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 2007;450(1766):106-9.
66. Magee CA, Huang X, Iverson DC, Caputi P. Acute sleep restriction alters neuroendocrine hormones and appetite in healthy male adults. *Sleep Biol Rhythms*. 2009;7(2):125–127.

67. Bopsy-Westphal A, Hinrichs S, Jauch-Chara K, Hitze B, Later W, Wilms B, Settler U, Peters A, Kiosz D, Muller MJ. Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes Facts*. 2008;1(5):266-73.
68. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91:1551-9.
69. St-Onge MP, O'Keefe M, Roberts AL, RoyChoudhury A, Laferrère B. Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women. *Sleep*. 2012;35(11):1503-1510.
70. Kant AK, Graubard BI. Association of self-reported sleep duration with eating behaviors of American adults: NHANES 2005-2010. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):938-47.
71. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep*. 2004;27:661-6.
72. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2005.
73. Antonelli IR, Marra C, Salvigni BL, Petrone A, Gemma A, Selvaggio D, et al. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J Sleep Res*. 2004;13(1):79-86.
74. Menezes MC, Pires ML, Benedito-Silva AA, Tufik S. Sleep parameters among offshore workers: an initial assessment in the Campos Basin, Rio de Janeiro, Brazil. *Chronobiol Int*. 2004;21(6):889-97.
75. Santos EH, Mello MT, Pradella-Hallinan M, Luchesi L, Pires MLNP e Tufik S. Sleep and sleepiness among Brazilian shift- working bus drivers. *Chronobiol Int*. 2004;21(6):881-8.
76. Giorelli AS, Santos PP, Carnaval T, et al. Sonolência excessiva diurna: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Rev Bras Neurol*. 2012;48(3):17-24.
77. Canani SF, Menna Barreto SS. Sonolência e acidentes automobilísticos. *J Pneumol*. 2001; 27(2):94-96.
78. Bittencourt, LRA, Silva RS, Santos RF, Pires MLN, Mello MT. Excessive daytime sleepiness. *Ver Bras Psiquiatr*. 2005;27(supl I):16-21.
79. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev*. 1995;16(2):200-57.

80. Chiellini G, DeLuca HF. The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. *Curr Top Med Chem* 2011;11(7):840-59.
81. Holick MF. Evolution, biologic function, and recommended dietary allowances for vitamin D. Em: *Vitamin D: physiology, molecular biology, and clinical applications*. Totowa: Humana Press, 1999. p. 1-16.
82. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Cancer Causes Control*. 2000;11(9):847-52.
83. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):690-3.
84. Sonoda DY, Shiota R. Consumo de pescado no Brasil fica abaixo da média internacional. *Visão Agrícola*. 2012;11:145-147.
85. Hickey L, Gordon CM. Vitamin D deficiency: new perspectives on an old disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2004;11:18-25.
86. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh J-C, Slater S, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev*. 2008;66:S98-S112.
87. Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008;45(4):339-414.
88. Peters BSE, Martini, LA. *Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Vitamina D*. 2ª ed. ILSI Brasil. 2014.
89. Cominetti C. Vitamina D (Calciferol). In: Cozzolino, SMF (organizadora). *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri, SP: Manole; 2012. p. 343-364.
90. Norman AW. 1 α , 25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ -regulated expression of the eukaryotic genome. *Nutr Ver*. 1994;52:376–382.
91. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev*. 1992;13(4):719-64.
92. Vanlint, S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. 2013;5(3):949-956.
93. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue—the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int. J. Obes*. 2013;37(5):651-7.
94. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D Status and Its Relationship to Body Fat, Final Height, and Peak Bone Mass in Young Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):67–73.

95. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Salomone E, Pontecorvi A, Giaccari A. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes?. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(4):337-48.
96. Ford ES, Kohl III HW, Mokdad AH, Ajani UA. Sedentary Behavior, Physical Activity, and the Metabolic Syndrome among U.S. Adults. *Obes Res.* 2005;13(3):608-14.
97. Hanwell HE, Vieth R, Cole DE, Scillitani A, Modoni S, Frusciante V, Ritrovato G, Chiodini I, Minisola S, Carnevale V. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):334-7.
98. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* Geneva, 1997.
99. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign: Human Kinetics Pub, 1988.
100. Van Der Kooy KVD, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.* 1993;17:187-96.
101. Fitch KV, Stanley TL, Looby SE, Rope AM, Grinspoon SK. Relationship between neck circumference and cardiometabolic parameters in HIV-infected and non- HIV-infected adults. *Diabetes Care.* 2011;34(4):1026-31.
102. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 supl.1):1-51.
103. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research,* 1989; 28(2):193-213.
104. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 50-55.
105. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.
106. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, Barreto SS. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.
107. Zabotto CB, Veanna RPT, Gil MF. *Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções.* Goiânia: Nepa-Unicamp; 1996.

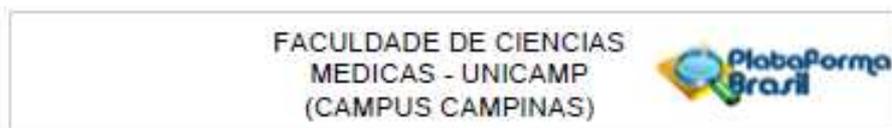
108. Monego ET, Peixoto MRG, Santiago RAC, Gil, M F, Cordeiro MM, Campos MIV, et al. Alimentos brasileiros e suas porções: um guia para avaliação do consumo alimentar. Rio de Janeiro: Rubio; 2013.
109. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. Universidade Estadual de Campinas. Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO. Versão 2 - 2^a. ed. Campinas: Unicamp; 2006.
110. Willett W, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiological analyses. In: Willett W. Nutritional epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
111. Weinstein SJ, Vogt TM, Gerrior SA. Healthy Eating Index scores are associated with blood nutrient concentrations in the Third Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(4):576-84.
112. Baron KG, Kathryn J R, Kern AS, Zee P C. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity.* 2011;19:1374-1381.
113. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
114. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36(suppl. 1):S67-74.
115. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
116. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53:281-287.
117. Dawber, TR. The Framingham study. The epidemiologic of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980.
118. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF. Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet.* 2005.
119. SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Chicago.
120. Passos GS, Tufik S, Santana MG, Poyares D, Mello MT. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(3):279-82.

- 121.Orlandi AC, Ventura C, Gallinaro AL, Costa RA, Lage LV. Melhora da dor, do cansaço e da qualidade subjetiva do sono por meio de orientações de higiene do sono em pacientes com fibromialgia. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(5):666-678.
- 122.Lacks P, Rotert M. Knowledge and practice of sleep hygiene techniques in insomniacs and good sleepers. *Behav Res Ther.* 1986;24(3):365-8
- 123.Chaput JP, Tremblay A. Sleeping habits predict the magnitude of fat loss in adults exposed to moderate caloric restriction. *Obes Facts.* 2012;5(4):561-6.
- 124.Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):644-9.
- 125.Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-45.
- 126.Wellen K E.; Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1111–1119.
- 127.Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol.* 2006;36:361–370.
- 128.Giulietti A., van Etten E., Overbergh L., Stoffels K., Bouillon R., Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile—1,25-Dihydroxyvitamin D-3 works as anti-inflammatory. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007;77:47–57
- 129.Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2011;57:63–69.
- 130.Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, Lombardo M, Tesouro M, Donadel G, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Intern Emerg Med.* 2013;8(1):33-40
- 131.Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan CR, Bain C, Foster-Schubert KE, et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:95–103.
- 132.Duggan C, de Dieu Tapsoba J, Mason C2, Imayama I, Korde L, Wang CY, McTiernan A. Effect of Vitamin D3 Supplementation in Combination with Weight Loss on Inflammatory Biomarkers in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015 Jul;8(7):628-35.

- 133.Parildar H, Cigerli O, Unal DA, Gulmez O, Demirag NG. The impact of Vitamin D replacement on Glucose Metabolism. *Pak J Med Sci.* 2013;29(6):1311-1314.
- 134.Jamka M, Woźniewicz M, Jeszka J, Mardas M, Bogdański P, Stelmach-Mardas M. The effect of vitamin D supplementation on insulin and glucose metabolism in overweight and obese individuals: systematic review with meta-analysis. *Scientific Reports.* 2015;5:16142.
- 135.Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, Lazaretti-Castro M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58/5.
- 136.McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy.* 2002;22(7):814-22.

8 ANEXOS

8.1 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Interação entre vitamina D, tecido adiposo e marcadores de resistência à insulina em obesos normoglicêmicos e diabéticos

Pesquisador: Liane Murari Rocha

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21844313.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 463.905

Data da Relatório: 16/12/2013

Apresentação do Projeto:

Este projeto de doutorado visa avaliar obesos diabéticos e obesos normoglicêmicos, por meio da caracterização da composição corporal com foco no tecido adiposo e na concentração de vasplina, na resistência à insulina, nos níveis de vitamina D, na inflamação, na influência do estilo de vida e hábitos alimentares. Esperamos com esse estudo contribuir para o esclarecimento dos possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos nestas morbidades e para os avanços das pesquisas visando o tratamento e a prevenção da obesidade e diabetes tipo 2.

A obesidade e o DM2 representam um problema de saúde pública em todo o mundo, podendo resultar em complicações graves à saúde; este cenário exige um investimento cada vez maior de recursos humanos e financeiros. Muitas pesquisas têm sido realizadas visando novas opções para o tratamento e prevenção destas doenças. Há fortes evidências sobre a participação da vitamina D no desenvolvimento destas, porém estudos são necessários para esclarecer as alterações e mecanismos gerados pela vitamina. Sendo a obesidade e o DM2 fatores confundidores devido às múltiplas alterações no metabolismo, torna-se necessário estudar diferentes fenótipos, em especial a caracterização da composição corporal com foco no tecido adiposo e na concentração de vasplina, fatores inflamatórios, influência do estilo de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126			
Bairro: Barão Geraldo		CEP: 13.083-867	
UF: SP	Município: CAMPINAS		
Telefone: (19)3521-8956	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br	

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 453.908

vida e alimentação. O aprofundamento destes estudos poderão ajudar a esclarecer mecanismos fisiopatológicos destas doenças.

Objetivo da Pesquisa:

Caracterizar as interações entre a concentração de vitamina D, tecido adiposo, hábitos de vida e consumo alimentar com os marcadores tradicionais e não tradicionais da resistência à insulina em dois fenótipos de obesidade e metabolismo glicêmico, da normalidade ao DM2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa não oferece riscos aos participantes. Pode ocorrer somente desconforto causado pela coleta de sangue, com os possíveis riscos: mancha roxa na pele ou sangramento no local. Como benefícios diretos, ao participar da pesquisa os voluntários terão a oportunidade de ter seu estado de saúde avaliado(a) por meio dos exames realizados e como benefícios indiretos, este estudo contribuirá para o avanço das pesquisas e de novas descobertas auxiliando a prevenção e tratamento da obesidade e diabetes tipo 2.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta pesquisa faz parte da tese de doutora no programa de pós-graduação em clínica médica e visa investigar a relação dos hábitos de vida como: prática de atividade física e sono com a concentração de vitamina D e resistência à insulina; identificar o perfil dietético dos indivíduos obesos normoglicêmicos e diabéticos e avaliar a correlação com marcadores inflamatórios; investigar a relação entre a concentração de vitamina D, exposição à luz solar, resistência à insulina e características do tecido adiposo, incluindo a visfina.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

*A folha de rosto confere com o título do projeto de pesquisa e apresenta a assinatura do pesquisador responsável e do responsável pela instituição conforme a resolução 466/12 do CNS/MS.

*O cronograma está adequado conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 do CNS/MS, com a data de início da pesquisa posterior a aprovação do projeto pelo CEP. *O TCLE apresenta: linguagem acessível aos responsáveis pelo sujeito da pesquisa, os possíveis riscos e benefícios, liberdade na recusa ou retirada do consentimento (sem penalização ou prejuízos), forma de descarte do material coletado e garantia de sigilo e privacidade.

Recomendações:

—

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: São Gerardo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8038 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer 403.905

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado sem restrições, após resolução de pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao pesquisador cabe desenvolver o projeto conforme delimitado, elaborar e apresentar os relatórios parcial e final, bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (Resolução 466/2012 CNS/MS).

CAMPINAS, 09 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Lutz
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-6938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Sr(a) foi convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “*Interação entre vitamina D, tecido adiposo e marcadores de resistência à insulina em obesos normoglicêmicos e diabéticos*”, projeto de tese de doutorado da aluna Liane Murari Rocha, da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp sob orientação da Dr^a. Sarah Monte Alegre, Dr^a. Elizabeth João Pavin e Dr. Elinton Adami Chaim.

A pesquisa tem como objetivo investigar as interações entre a concentração de vitamina D, tecido gorduroso, hábitos de vida e consumo alimentar com marcadores de resistência à insulina. Leia atentamente e, se concordar em participar da pesquisa e autorizar o uso das informações obtidas, assine ao final deste termo de consentimento. Uma cópia é de posse do voluntário e outra para o pesquisador responsável.

Procedimentos da pesquisa: os voluntários agendados terão que comparecer em jejum de 12 horas para coleta de sangue, para o preenchimento de questionários com questões sobre os hábitos de vida, aferição da pressão arterial e realização de avaliação nutricional. Todo material colhido (sangue, assim como os questionários) serão descartados após o encerramento da pesquisa.

Desconforto e riscos potenciais: pode ocorrer somente desconforto causado pela coleta de sangue, com os possíveis riscos: mancha roxa na pele ou sangramento no local.

Privacidade: os dados coletados são confidenciais, portanto, ao apresentar os resultados da pesquisa seu nome nunca será citado.

Benefícios: ao participar da pesquisa o senhor(a) terá a oportunidade de ter seu estado de saúde avaliado(a) por meio dos exames realizados e contribuirá para o avanço das pesquisas e de novas descobertas auxiliando a prevenção e tratamento da obesidade e diabetes tipo 2.

O esclarecimento de dúvidas e o acesso às informações obtidas poderão ser solicitados à nutricionista Liane M. Rocha no endereço: Rua Alexander Fleming, 181. Unicamp – Campinas.

Em caso de dúvidas sobre seus direitos como participante do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo telefone (19) 3521-8936. Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Distrito de Barão Geraldo, e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

Declaro por livre e espontânea vontade, que eu _____

participarei da referida pesquisa. Estou ciente de que não receberei remuneração em troca da participação, que os dados serão mantidos em sigilo e que posso desistir no momento em que desejar.

Assinatura do voluntário

Assinatura do pesquisador responsável

Data: ____/____/____

8.3 Questionários para Avaliação dos Padrões de Sono

Escala de Sonolência

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

0 = Nunca cochilaria

1 = Pequena probabilidade de cochilar

2 = Probabilidade média de cochilar

3 = Grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
	0	1	2	3
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço, sem bebida alcoólica	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

Índice de Qualidade do Sono

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite? Hora usual de deitar: _____
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir a noite? Número de minutos: _____
3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã? Hora usual de levantar: _____
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Esta pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama) Horas de sono por noite: _____
5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade para dormir porque você:

A) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos:

1 = nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais vezes/ semana

B) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo:

1 = nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais vezes/ semana

C) Precisou levantar para ir ao banheiro:

1 = nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais vezes/ semana

D) Não conseguiu respirar confortavelmente:

1 = nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais vezes/ semana

E) Tossiu ou roncou forte:

1= nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais
vezes/ semana

F) Sentiu muito frio:

1= nenhuma 2 = menos de 1/semana 3 = 1 ou 2 X/ por semana 4 = 3 ou mais
vezes/ semana

G) Sentiu muito calor:

1= nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais
vezes/ semana

H) Teve sonhos ruins:

1= nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais
vezes/ semana

I) Teve dor:

1= nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais
vezes/ semana

J) Outras razões, por favor, descreva: _____

1= nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais
vezes/ semana

6. Durante o último mês como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral:

Muito boa Boa Ruim Muito ruim

7.No o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para lhe ajudar: 1= nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais
vezes/ sem

8.No último mês, que frequência você teve dificuldade para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos):

1= nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais
vezes/ semana

9. Durante o último mês, quão problemático foi pra você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

Nenhuma dificuldade Um problema leve Um problema razoável Um grande problema

10. Você tem um parceiro (a), esposo (a) ou colega de quarto?

- a) Não
- b) Parceiro ou colega, mas em outro quarto
- c) Parceiro no mesmo quarto, mas em outra cama
- d) Parceiro na mesma cama

Se você tem um parceiro ou colega de quarto pergunte a ele com que frequência, você apresentou:

A) Ronco forte: 1 = nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais vezes/ sem

B) Longas paradas de respiração enquanto dormia:

1 = nenhuma 2 = menos de 1/semana 3 = 1 ou 2 X/ por semana 4 = 3 ou mais vezes/ semana

C) Contrações ou puxões de pernas enquanto dormia:

1 = nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais vezes/ semana

D) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono:

1 = nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais vezes/ semana

E) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme, por favor descreva: _____

1 = nenhuma 2 = menos de 1X/semana 3 = 1 ou 2X/ por semana 4 = 3 ou mais vezes/ semana