



ANA MARIA DE BERNARDI RODRIGUES

**“PRIVAÇÃO DE SONO EM ADOLESCENTES ESTÁ ASSOCIADA À DIMINUIÇÃO
DA SENSIBILIDADE À INSULINA AVALIADA PELO CLAMP HIPERGLICÊMICO”**

CAMPINAS

2015



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

ANA MARIA DE BERNARDI RODRIGUES

“PRIVAÇÃO DE SONO EM ADOLESCENTES ESTÁ ASSOCIADA À DIMINUIÇÃO DA SENSIBILIDADE À INSULINA AVALIADA PELO CLAMP HIPERGLICÊMICO”

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ANA MARIA DE BERNARDI RODRIGUES E ORIENTADA PELO PROF. DR. BRUNO GELONEZE NETO.

A rectangular box containing a handwritten signature in black ink, which appears to be "Bruno Geloneze".

CAMPINAS

2015

Agência de fomento: Não se aplica

Nº do processo: Não se aplica

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

R618p Rodrigues, Ana Maria De Bernardi, 1963-
Privação de sono em adolescentes está associada à diminuição da
Sensibilidade à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico / Ana Maria De
Bernardi Rodrigues. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Bruno Geloneze Neto.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de
Ciências Médicas.

1. Privação de sono. 2. Técnica clamp de glucose. 3. Resistência à insulina.
4. Adolescentes. I. Geloneze Neto, Bruno. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Sleep deprivation in adolescents leads to reduction in insulin sensitivity, as assessed by hyperglycemic clamp technique

Palavras-chave em inglês:

Sleep deprivation

Glucose clamp technique

Insulin sensitivity

Adolescent

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Bruno Geloneze Neto [Orientador]

Ana Raimunda Dâmaso

Eliana Pereira de Araújo

Data de defesa: 27-08-2015

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ANA MARIA DE BERNARDI RODRIGUES

Orientador (a) PROF(A). DR(A). BRUNO GELONESE NETO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). BRUNO GELONESE NETO



2. PROF(A). DR(A). ELIANA PEREIRA DE ARAÚJO



3. PROF(A). DR(A). ANA RAIMUNDA DÂMASO



Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 27 de agosto de 2015

RESUMO

Embora as funções do sono não estejam completamente esclarecidas, há evidências de que o sono exerce um efeito modulador sobre os sistemas metabólicos, endócrinos, cardiovasculares e imunológicos. Vários estudos epidemiológicos sugerem uma ligação entre o curto período de sono e diminuição da sensibilidade à insulina (SI) em adolescentes. No entanto, a nosso conhecimento, não há estudos até à presente data que investigaram se a privação de sono reduz a sensibilidade à insulina avaliada por métodos acurados, tais como os estudos de clamp hiperglicêmico em adolescentes. Os objetivos foram comparar a distribuição de marcadores clínicos, antropométricos e de laboratoriais de resistência à insulina em adolescentes com privação de sono (<8 horas / noite) e sono adequado (≥ 8 horas / noite) e investigar se a privação de sono está associada a redução da sensibilidade à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico. É um estudo multicêntrico transversal com 484 adolescentes (10-19 anos idade), ambos os sexos, com obtenção de dados clínicos, antropométricos, composição corporal, bioquímicos e tempo de sono noturno. A SI foi avaliada pelos índices do modelo de avaliação da homeostase (HOMA) e pela taxa de infusão de glicose ajustado para a massa magra (GIRFFM) obtida no clamp hiperglicêmico (N = 81). Os adolescentes com privação de sono, em comparação com aqueles com sono adequado tinham uma idade mais elevada (16,1 anos [14,5-17,2] versus 13,2 anos [11,7-16,0]), pressão arterial sistólica (110 mmHg [100-120] versus 110 mmHg [100-117]) e pressão arterial diastólica (70 mmHg [61-80] versus 70 mmHg [60-70]), circunferência da cintura [CC] (86,8 cm [75,0-98,0] versus 79,1 cm [68,0-91,8]), razão de CC-altura (0,52 [0,46- 0,60] versus 0,50 [0,43-0,58]), o diâmetro abdominal sagital [DAS] (18,5 cm [15,8-21,4] versus 17,0 cm [15,0-20,0]), razão DAS-altura (0,113 [0,097-0,130] versus 0,107 [0,094 -0,126]), circunferência do pescoço [CP] (34,8 cm [32,5-37,0] versus 32,6 cm [30,0-35,0]), razão CP-altura (0,210 [0,198-0,222] versus 0,205 [0,194-0,218]), a gordura corporal (30,3 % [21,8-36,3] versus 27,7 % [20,5-33,6]) e ácido úrico (5,10 mg/dL [4,10-6,05] versus 4,50 mg/dL [3,70-5,50]), respectivamente; $P < 0,05$. Além disso, adolescentes com privação de sono apresentaram menor SI (GIRFFM = 0,14 [0,09-,23] versus 0,20 [0,14-0,31]); $p = 0,009$, sugerindo uma maior resistência à insulina. Os resultados indicam que a privação do sono <8 horas por noite,

pode ser um fator de risco para distribuição centrípeta de gordura e diminuição da sensibilidade à insulina em adolescentes.

Palavras chave: Privação de sono, clamp hiperglicêmico, sensibilidade à insulina, adolescentes

ABSTRACT

Although the functions of sleep are not completely understood, there are evidences that sleep exerts modulatory effects on metabolic, endocrine, cardiovascular, and immune systems. Several epidemiological studies have been published that suggest a link between short sleep duration and decreased insulin sensitivity (IS) in adolescents. However, to our knowledge, there are no studies to date that investigated whether sleep deprivation reduces IS determined by accurate methods such as the hyperglycemic clamp in adolescents. The objectives were to compare the distribution of clinical markers, anthropometric and laboratory of IR in adolescents with sleep deprivation (<8 hours/night) and adequate sleep (\geq 8 hours/night) and 2) investigate whether sleep deprivation is associated with reduction of insulin sensitivity assessed by hyperglycemic clamp. It is a cross-sectional multicenter study including 484 adolescents (10-19 years olds). Clinical data, anthropometric, body composition, biochemical and sleep duration were evaluated. The IS was assessed by the evaluated indices of homeostasis model assessment (HOMA) and by the glucose infusion rate adjusted for fat free mass (GIR_{FFM}) obtained in the hyperglycemic clamp (N = 81). Adolescents with sleep deprivation compared to those with adequate sleep had a higher age (16.1 [14.5-17.2] versus 13.2 [11.7-16.0]), systolic (110 mmHg [100-120] versus 110 mmHg [100-117]) and diastolic blood pressure (70 mmHg [61-80] versus 70 mmHg [60-70]), waist circumference [WC] (86.8 cm [75.0-98.0] versus 79.1 cm [68.0-91.8]), WC-to-height ratio (0.52 [0.46-0.60] versus 0.50 [0.43-0.58]), sagittal abdominal diameter [SAD] (18.5 cm [15.8-21.4] versus 17.0 cm [15.0-20.0]), SAD-to-height ratio (0.113 [0.097-0.130] versus 0.107 [0.094-0.126]), neck circumference [NC] (34.8 cm [32.5-37.0] versus 32.6 cm [30.0-35.0]), NC-to-height ratio (0.210 [0.198-0.222] versus 0.205 [0.194-0.218]), body fat (30.3 % [21.8-36.3] versus 27.7 % [20.5-33.6]) and uric acid (5.10 mg/dL [4.10-6.05] versus 4.50 mg/dL [3.70-5.50]), respectively; $p < 0.05$. Moreover, adolescents with sleep deprivation had a lower IS ($GIR_{FFM} = 0.14$ [0.09-0.23] versus 0.20 [0.14-0.31]); $p = 0.009$, suggesting higher insulin resistance. The results indicate that sleep deprivation < 8 hours per night, may be a risk factor to centripetal distribution of fat and decreased insulin sensitivity in adolescents.

Keywords: sleep deprivation; glucose clamp technique; insulin sensitivity; adolescents

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Perfil Epidemiológico da obesidade na adolescência	17
1.2	Cronobiologia e sua influência no organismo humano	18
1.2.1	Distúrbios de sono e alterações hormonais	19
1.2.1.1	Cortisol	20
1.2.1.2	Insulina	20
1.2.1.3	Hormônios da saciedade e da fome.....	22
1.3	Sono	23
1.3.1	Recomendações para o período de sono noturno em adolescentes	24
1.3.2	Método de investigação do padrão do sono	24
1.3.2.1	Polissonografia	24
1.3.2.2	Actigrafia	25
1.4	Alteração no período de sono noturno e os riscos de obesidade e distúrbios metabólicos	25
1.4.1	O período de sono e o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade	25
1.4.2	O período de sono e o metabolismo da glicose	27
1.4.3	O período de sono e riscos cardiometabólicos	28
2	OBJETIVOS	29
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
3.1	Delineamento do Estudo e Casuística	30
3.2	Seleção da Amostra	30
3.2.1	Critérios de inclusão	30
3.2.2	Critérios de exclusão	30
3.3	Descrição das Técnicas e Instrumentos	31
3.3.1	Avaliação Clínica	31
3.3.2	Avaliação Antropométrica	31
3.3.2.1	Peso (KG)	31
3.3.2.2	Estatura (cm)	31

3.3.2.3 Circunferência da cintura (cm)	32
3.3.2.4 Diâmetro Abdominal Sagital (cm)	32
3.3.2.5 Circunferência de pescoço (cm)	32
3.3.2.6 Índice de massa corporal	32
3.3.3 Avaliação da Composição Corporal	33
3.3.4 Dosagens Bioquímicas e hormonais	33
3.3.5 Avaliação de resistência à insulina	34
3.3.5.1 HOMA – <i>Homeostasis model assessment</i>	34
3.3.5.2 Clamp hiperglicêmico	34
3.3.6 Duração do Sono	35
3.4 Aspectos éticos	35
3.5 Análise estatística	36
4 RESULTADOS	37
4.1 Característica da amostra	37
4.2 Comparação em dois grupos	39
5 DISCUSSÃO	45
5.1 Prevalência da privação de sono	46
5.2 Marcadores clínicos	46
5.3 Adiposidade	47
5.4 Componente da síndrome metabólica	48
5.5 Marcadores de resistência à insulina	48
5.6 Limitações do estudo	50
6 CONCLUSÃO	51
7 PERSPECTIVAS FUTURAS	52
8 REFERÊNCIAS	53
9 APÊNDICE	62
10 ANEXO	64

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto, pelo incentivo, auxílio às atividades e discussões sobre a elaboração, andamento e normatização desta dissertação. Por acreditar que eu era capaz. Só tenho a agradecer a sua generosidade, aos seus ensinamentos e orientações. Pessoa ímpar, onde busco inspirações para me tornar melhor em tudo que faço e irei fazer daqui para frente.

À querida e estimada Cleliani de Cássia Silva, pelo incentivo, simpatia e presteza no auxílio às atividades e discussões sobre a elaboração desse trabalho, e com seu profissionalismo contribuiu muito para o meu aprendizado.

À querida Roberta Cassani pela grande amizade e pelo apoio incondicional sem o qual certamente hoje eu não estaria realizando esse sonho, pelas oportunidades me concedida e pelo tempo dispensado a mim discutindo questões pessoais e profissionais.

Ao meu marido João Carlos Rodrigues e à minha filha Ana Carolina De Bernardi Rodrigues pelo apoio e por compreenderem o quanto era importante para mim esse mestrado.

Aos meus pais Celestino e Neide que sempre me ensinaram a lutar pelos meus ideais com seus exemplos de vida, meus irmãos e familiares que sempre torceram pelo meu sucesso.

Aos Investigadores do Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS), que com responsabilidade, respeito, dedicação, companheirismo, fizeram desse trabalho um grande benefício à humanidade: Ana Carolina Vasques, Antônio Calixto, Dr. Bruno Geloneze, Daniella Camilo, Eleonora Beltrami Comucci, Francieli Barreiro, Mariana Ferrari, Dra. Mariana Zambon, Roberta Cassani, as minhas alunas da graduação de enfermagem que muito contribuíram na coleta de dados: Arnandra Michaela Biill Alves, Bruna Dayna Sitta, Camila Inajara Caturani de Araújo, Mariana da Silva Oliveira, Stela Caroline Rodrigues de Meira e Vanessa Cristina Rugolo. A colega de profissão enfermeira Daniela Regiani, pela dedicação e por toda ajuda na coleta dos dados e assistência aos pacientes.

Ao Sr Manoel Monteiro, Secretário Municipal de Saúde de Itu, agradeço a confiança em meu profissionalismo e a compreensão das minhas ausências em determinados compromissos em função do meu estudo.

Agradeço aos funcionários do Ambulatório de Especialidades Médicas de Itu, amigos e companheiros de trabalho, que conviveram nesse período de intensa dedicação e estudo, compreendendo a minha ausência em muitas situações difíceis. À Enfermeira Maria Fernanda Fermino que me substituiu em muitos períodos dessa minha caminhada, permitindo que eu me dedicasse aos estudos.

À direção do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio e à coordenação de enfermagem por me propiciarem condições para a realização dos meus estudos.

Às instituições que nos receberam com carinho e contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos adolescentes e seus pais que confiaram na nossa pesquisa e permitiram a realização da coleta de dados, que por vezes de forma invasiva.

E, finalmente, a Deus, por estar presente em todos os momentos da minha vida me dando força e perseverança.

LISTA DE QUADROS/TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas, antropométricas e laboratoriais dos adolescentes estudados 38

Tabela 2 - comparação da distribuição de marcadores clínicos, antropométricos e laboratoriais de resistência à insulina em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (<8 horas) 40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -Distribuição de horas de sono por noite da amostra total	39
Figura 2 - Box plot comparação da distribuição de medianas de idades em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (<8 horas)	41
Figura 3 - Box plot comparação da distribuição de marcadores clínicos em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (<8 horas)	42
Figura 4 - Box plot comparação da distribuição de marcadores antropométricos em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (<8 horas)	42
Figura 5 - Box plot comparação da distribuição de marcadores de composição corporal e laboratorial de resistência à insulina em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (<8 horas)	44
Figura 6 - Box comparação lote de distribuição da taxa de infusão de glicose ajustado para a massa magra (GIRFFM) obtido no clamp hiperglicêmico em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (<8 horas)	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AU – ácido úrico

BIA - *Bioimpedance Analyzer*

BRAMS - *Brazilian Metabolic Syndrome Study*

CC - circunferência da cintura

CDC - *Center for Disease Control and Prevention*

CT - colesterol total

DCV - doença cardiovascular

dL - decilitro

DM - diabetes mellitus

DM2 - diabetes mellitus do tipo 2

F - feminino

GJ – Glicose de jejum

IMC - índice de massa corporal

kg - quilograma

LDL - lipoproteínas de baixa densidade

HDL - lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR – *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (modelo de avaliação da homeostase – resistência à insulina)

M – masculino

mg – miligrama

MM – massa magra

mmHg – milímetro de mercúrio

PAS – pressão arterial sistólica

PAD – pressão arterial diastólica

RCE – relação cintura estatura

RI – resistência à insulina

SBC – sociedade brasileira de cardiologia

SI – sensibilidade à insulina

SM – síndrome metabólica

SPSS - *Statistical Package for Social Science*

TG - triglicérides

TIG - taxa de infusão de glicose

TIG_{MLG} - taxa de infusão de glicose ajustada pela massa livre de gordura

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

WHO - *World Health Organization*

zIMC - escore z de índice de massa corporal

%GC - percentual de gordura corporal

1 INTRODUÇÃO

O homem com suas novas características (consumismo, desmame precoce, sedentarismo e alimentação industrializada), está contribuindo para o aumento da prevalência de obesidade tornando vulnerável a sua saúde. O sono também tem sido apontado como um importante contribuinte para a obesidade. A diminuição do tempo de sono tem se tornado uma condição endêmica na sociedade moderna, e estudos epidemiológicos têm encontrado importantes associações entre o prejuízo no padrão habitual do sono e a obesidade e alterações metabólicas (Crispim et al, 2007; Beebe et al, 2011; Matthews et al, 2012; Kristen et.al, 2012; Flier et al, 2004). Evidências tem mostrado a relação de sono com desenvolvimento de sobrepeso e obesidade em adolescentes sendo que as influências hormonais e ambientais na puberdade tendem a mudar o relógio biológico dos adolescentes. Eles tendem a ir para cama mais tarde e despertam cedo para irem à escola, tendo em média de 7 a 7,5 horas de sono por noite os quais precisariam de 9 a 10 horas de sono por noite, quantidade que parece ser necessária para evitar um risco aumentado de desenvolver obesidade, diabetes mellitus e doença cardiovascular (U.S Department of Health and Human Services – National Institutes of Health. Your guide to Healthy Sleep, Revised August 2011). Mais recentemente estudos relacionados a cronobiologia e adolescentes apontam que a redução do tempo de sono poderá levar a alteração do ritmo circadiano (Delezie e Challet, 2011), que por sua vez está associado com distúrbios metabólicos, obesidade, resistência à insulina e Diabetes Mellitus tipo 2 (Davies et al, 2014).

1.1 Perfil Epidemiológico da obesidade na adolescência

É provável que a interação gene-ambiente, onde indivíduos geneticamente suscetíveis e ambientes com disponibilidade de alimentos palatáveis altamente energéticos e oportunidades reduzidas para o gasto de energia, contribuam para a atual alta prevalência de obesidade (Ogden et al, 2007).

Nos Estados Unidos, o sobrepeso e a obesidade entre adultos, crianças e adolescentes aumentaram acentuadamente desde 1980. Em 2003-2004, 32,9% dos adultos (20-74 anos de idade) eram obesos e mais de 17% dos adolescentes (12-19 anos de idade) estavam acima do peso. Um peso corporal mais elevado está associado a uma incidência maior de diabetes mellitus, doenças cardiovasculares entre outras. A obesidade está associada com um risco moderadamente aumentado de mortalidade por diversas complicações oriundas dessas doenças relacionadas.

No início do século 21, a obesidade tornou-se a doença metabólica de liderança no mundo. Tanto assim, que a Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como uma epidemia mundial, e sendo altamente prevalente não só em países desenvolvidos como também países em desenvolvimento. Atualmente 300 milhões de pessoas podem ser considerados obesos e, devido à tendência de aumento na incidência de obesidade, poderá dobrar até 2025 se não forem tomadas medidas preventivas eficazes (Formiguera e Canton, 2004).

1.2 Cronobiologia e sua influência no organismo humano

Os organismos desenvolveram um sistema circadiano endógeno de temporização, para se adaptar às mudanças diárias no ambiente, que compreende um relógio circadiano principal, localizado no núcleo supraquiasmático (SCN) do hipotálamo, principalmente sincronizado com o ciclo de luz-escuro (cerca de 24 horas). Relógios periféricos secundários são encontrados em vários tecidos, tais como o fígado, o pâncreas, e tecido adiposo. Esses relógios vão controlar os padrões rítmicos de inúmeros processos metabólicos (Delezie e Challet, 2011) e são chamados de relógios circadianos moleculares, compostos por um conjunto de proteínas que geram oscilações auto mantidas, sendo que 10 a 30% do genoma humano está sob o controle de relógios circadianos moleculares (Garaulet e Gómez-Abellán, 2013). A cronobiologia é uma ciência relativamente nova (século XVIII) que estuda o ritmo biológico do organismo (Gómez-Abellán et al, 2011) e vêm constatando que a sociedade moderna e

suas características próprias como estresse, desordem de horários ou falta de sono, entre outros fatores poderá acarretar a falha do sistema circadiano (chronodisrupcion – CD) a nível central e periférico e, inversamente, que a interrupção do funcionamento do relógio circadiano pode levar a manifestações da Síndrome Metabólica e obesidade (Delezie e Challet, 2011; Garaulet e Gómez-Abellán, 2013; Gómez-Abellán et al 2011).

A ruptura da cronobiologia (Chronodisruption – CD) é definida como uma perturbação relevante do ciclo circadiano fisiológico. Em nossa sociedade moderna, CD pode ser comum em várias condições, tais como no *Jet lag*, trabalho em turnos, luz durante a noite, ou *Jet lag* social. Sendo assim, Garaulet e Gómez-Abellán (2013) demonstraram em seu estudo que a obesidade e CD são altamente interligados e que com a ajuda de cronobiologia pode-se chegar a uma nova visão da obesidade considerando quais são os fatores envolvidos na obesidade e quando esses fatores são produzidos.

1.2.1 Distúrbios de sono e alterações hormonais

A dissociação do ciclo comportamental e o sistema circadiano (por exemplo, durante o trabalho em turno) tem um efeito adverso significativo sobre muitos processos fisiológicos (por exemplo, função endócrina) o que pode causar problemas de saúde (Morris et al, 2012). Do mesmo modo Schiavo-Cardoso et al (2013) em seu estudo realizado em nosso laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes(Limed) observaram que trabalhadores noturnos com IMC na faixa de sobrepeso, talvez por apresentarem alterações no ciclo sono-vigília onde são cronicamente privados de sono noturno, promoviam cascatas bioquímicas que poderiam perturbar a liberação ou alteração de hormônios que naturalmente teriam uma função durante o sono. Os exemplos destes hormônios incluem hormônio de crescimento (que é secretado durante o sono profundo e regula a síntese de glicose), leptina (que é responsável pela saciedade), grelina (que estimula o apetite), cortisol (o qual inibe a ação do hormônio de crescimento e de leptina). Durante a privação do sono, alterações podem ocorrer porque o corpo cansado estimula a alimentação e diminui o gasto de energia para

aumentar as reservas de energia, levando a um aumento no ganho de peso (Schiavo-Cardozo et al, 2013).

1.2.1.1 Cortisol

O cortisol é um hormônio produzido pelo córtex adrenal, e sua secreção segue um padrão diferente ao longo das 24 horas, com níveis mais baixos no início da noite, com valor mínimo por volta da meia-noite e com o pico máximo entre as 7 e 9 horas da manhã no horário de despertar. O aumento matinal de concentrações de cortisol parece ser induzido por oscilações circadianas, além de outros fatores interligados, por exemplo fatores cognitivos que preparam o organismo para o próximo período de vigília associado ao aumento das necessidades energéticas (Randler e Schaal, 2010). Weitzman et al (1983), concluíram em seu estudo que nas primeiras 4 horas de sono noturno há uma diminuição da secreção de cortisol, no qual a fase leve de sono (SWS) está presente com a hipótese da SWS ter um efeito inibidor do cortisol.

Os picos máximos de cortisol correspondem às concentrações mais baixas de leptina no início do dia e inversamente o ponto mais baixo de cortisol coincide com o pico máximo de leptina, no cair do dia. Com isso, acredita-se que no homem existe uma correlação negativa entre a secreção de leptina e os níveis plasmáticos de cortisol, supondo que a diminuição dos níveis de leptina pode induzir um aumento do consumo energético pela manhã (Arble et al, 2009).

Segundo Follenius et al (1992), o aumento do cortisol geralmente está ligado a períodos de vigília prolongados, não sendo relacionado há um estágio específico do sono e que esses achados tendem a confirmar que os mecanismos de liberação de cortisol podem estar envolvidos na regulação do sono.

1.2.1.2 Insulina

Distúrbios da regulação da glicose podem estar associados entre as alterações das características do sono e a arritmidade circadiana como, por exemplo, distúrbios crônicos do sono (idosos, trabalhadores noturnos, indivíduos com apneia do sono). Assim, os efeitos moduladores de sono e arritmidade circadiana na regulação

da glicose parecem ter importantes implicações clínicas para o diagnóstico e tratamento de anormalidades no metabolismo de carboidratos (Cauter et al, 1997). Da mesma maneira foi observado a importância de conhecer os efeitos da oscilação celular e molecular circadiana na busca de novos mecanismos na terapia de doenças como diabetes tipo 2 e obesidade, nos quais recentes avanços genéticos apontam o sistema circadiano como componente chave do comportamento e metabolismo, sendo que perturbações nesse sistema poderão comprometer a saúde metabólica (Marcheva et al, 2009).

Conforme Kalsbeek et al (2014) a secreção de insulina pelas células beta e glucagon pelas células alfa pancreáticas são sinais endócrinos vitais para a homeostase da glicose. A concentração de glicose no plasma segue variação circadiana, com níveis mais altos pela manhã e a secreção de insulina no plasma segue o ritmo diário de ingestão de alimentos. Eles afirmam que o ciclo de alimentação/jejum é o principal fator para sincronização dos relógios circadianos periféricos, sendo que alimentação rítmica é necessária para conduzir a expressão gênica no fígado promovendo a homeostase da glicose assim como o metabolismo energético. Marcheva et al (2009) apoiam associações entre o relógio circadiano e o metabolismo, onde um mecanismo entre as ilhotas pancreáticas e o relógio circadiano regulam a secreção de insulina, e que a ruptura do ciclo circadiano leva a um aumento da glicemia no sangue em função da secreção de insulina prejudicada.

Delezie e Challet (2011) em seu estudo com ratos observaram que a exposição de claridade durante a noite favorece uma ruptura do ciclo circadiano que leva a um maior ganho de massa corporal e redução da tolerância a glicose, além de aumentar riscos cardiometabólicos. Da mesma maneira que em humanos o desalinhamento circadiano prejudica a tolerância à glicose e reduz a sensibilidade à insulina.

1.2.1.3 Hormônios da saciedade e da fome

Estudos recentes investigam o sistema de relógio circadiano em mamíferos, que organiza funções fisiológicas, incluindo o metabolismo, a digestão, e absorção dos alimentos, e o gasto energético (Bron e Furness, 2009). A alimentação pode ser uma sincronizadora para os sistemas de relógio circadiano, tão potente como o sinal de luz-escuro. Esses estudos têm investigado diferentes tipos de alimentos, a frequência de consumo, e tempo de consumo para otimizar o relógio do corpo e garantir hábitos saudáveis. Tahara e Shibata, (2013) em seu estudo relatam acreditar que a manutenção de uma programação regular da ingestão de alimentos pode ajudar manter a saúde humana, incluindo a prevenção de obesidade, síndrome metabólica, diabetes.

A leptina é um hormônio da saciedade liberado pelos adipócitos e as concentrações circulantes são resultantes do aumento ou diminuição da ingestão calórica. Os níveis de leptina são elevados durante o sono, em parte, a uma resposta à ingestão de alimentação durante o dia (Schoeller et al, 1997). Spiegel et al (2004) em seu estudo demonstraram que a duração do sono tem um grande impacto sobre os níveis de leptina, na qual a sua diminuição após a restrição do sono esteve associada a necessidade calórica pelo tempo de vigília. Corroborando com essa idéia um estudo populacional envolvendo 1024 indivíduos, encontrou que a restrição de sono esteve associada com níveis reduzidos de leptina, independentemente do IMC (Taheri et al, 2004). A diminuição dos níveis de leptina foi um fator significativo para o aumento da fome confirmando que a modulação da regulação da leptina pelo sono é acompanhada por alterações na regulação do apetite (Spiegel et al, 2004). Entretanto, vários autores sugerem uma associação entre o sistema circadiano e a liberação da leptina, sendo assim, Kalsbeek et al (2001) sugerem em seu estudo com roedores que o relógio circadiano central regula a expressão de leptina.

A grelina é o hormônio da fome secretada pelo estômago e controlada pela ingestão de alimentos. Em estudo com indivíduos com curta duração de sono foi encontrado nível reduzido de leptina e nível aumentado de grelina (Klok et al, 2007). Essas diferenças de leptina e grelina predispõem ao aumento do apetite, que

possivelmente explica o aumento do IMC observados em indivíduos com curta duração do sono. Nas sociedades ocidentais, onde restrição do sono é comum e a comida está amplamente disponível, as mudanças nos hormônios reguladores do apetite e a curta duração do sono podem contribuir para a obesidade.

1.3 Sono

O sono é um processo biológico vital para a saúde, influenciada por ritmos circadianos, que desempenham um papel importante no controle do ciclo sono-vigília, liberação de hormônio, temperatura corporal, estado de alerta subjetivo e níveis de desempenho (Lack e Wright, 2007). O ciclo vigília-sono é controlado por dois processos independentes, um homeostático e circadiano, cuja interação determina o tempo e estrutura do sono. O processo homeostático é responsável pelo aumento da propensão de sono durante a vigília e sua dissipação durante o sono, enquanto o processo circadiano é responsável pela alternância de períodos entre sono e acordar (alta e baixa propensão no sono). Outro processo subjacente da regulação do sono é o processo ultradiana, que é responsável pela arquitetura do período de sono, este processo ocorre dentro do período de sono e representa a alternância dos dois estados básicos do sono, movimento ocular não rápido (não REM) e o movimento rápido dos olhos no sono (REM) (Borbély e Achermann, 1999; Achermann e Borbély, 2003; Takahashi et al, 2008). Assim, a sincronismo entre esses processos é essencial para a saúde.

Embora as funções de sono não estejam completamente esclarecidas, há evidências de que o sono exerce um efeito modulador sobre sistemas metabólicos, (Maurovich-Horvat et al, 2008; Gangwisch, 2009; Morselli et al, 2010; Leproult e Van Cauter, 2010; Morselli et al, 2012) endócrino, (Maurovich-Horvat et al, 2008; Leproult e Van Cauter, 2010; Morselli et al, 2012; Van Cauter et al, 2008) cardiovascular, (Wolk, 2005) e imunológico (Lange et al, 2010; Besedovsky et al, 2012). Por conseguinte, é evidente que o sono proporciona benefícios essenciais para a saúde e é necessário para as funções corporais saudáveis.

1.3.1 Recomendações para o período de sono noturno em adolescentes

A recomendação para o tempo adequado de sono não está evidente, entretanto, existem estudos associando às questões da “vida moderna” como prejuízo no tempo de sono. No final dos anos 1990, jogos de vídeo, TV, internet e telefones móveis foram em grande parte responsáveis pela diminuição do tempo de sono, em adolescentes (Matricciani et al, 2012; Dahl e Lewin, 2002).

Estudos sugerem que a quantidade necessária de sono por noite é cerca de 7 a 8 horas para o adulto e pelo menos 10 horas para crianças e adolescentes em idade escolar, quantidade que parece ser necessária para evitar um maior risco de desenvolver obesidade, doenças cardíacas e Diabetes Mellitus (U.S Department of Health and Human Services – National Institutes of Health. Your guide to Healthy Sleep, Revised august 2011). A National Sleep Foundation recomenda à adolescentes (10 a 17 anos de idade) entre 8,5 horas e 9,25 horas de sono por noite (<http://sleepfoundation.org/sleep-topics/teens-and-sleep>).

Embora seja claro que o sono tem efeitos benéficos sobre a saúde, não há consenso na literatura sobre os valores de corte para um tempo adequado e insuficiente de horas de sono para os adolescentes. As recomendações variam entre 8 e 11 horas de sono por noite, dependendo da instituição que emitiu as recomendações (Matricciani, 2012; Hirshkowitz, 2015).

1.3.2 Método de investigação do padrão do sono

1.3.2.1 Polissonografia

O estudo polissonográfico de noite inteira realizado no laboratório é o método padrão ouro para o diagnóstico dos distúrbios do sono. Nos dias atuais uma diversidade de sistemas está disponível no mercado (Togeiro e Smith, 2005; Meltzer et

al, 2012). A montagem polissonográfica (American Thoracic Society, 1996) possibilita o registro em polígrafo do eletroencefalograma (EEG), do eletrooculograma (EOG), da eletromiografia (EMG) do mento e membros, das medidas do fluxo oro nasal, do movimento tóraco-abdominal, do eletrocardiograma (ECG) e da oximetria de pulso.

1.3.2.2 Actigrafia

Técnica de avaliação do ciclo sono-vigília que permite o registro da atividade motora através dos movimentos dos membros durante 24 horas. Trata-se de um dispositivo colocado no punho (como um relógio de pulso) que realiza a detecção dos movimentos, sendo esta digitalizada, podendo ser transferida para um computador. Assim, podemos obter informações como o tempo total de sono, tempo total acordado, número de despertares e latência para o sono (Sadeh et al, 1995). Comparada com a polissonografia, a actigrafia apresenta um coeficiente de confiabilidade 0,8 a 0,9, sendo um método de menor custo - apesar de não substituí-la - e que fornece informações sobre o ritmo circadiano, quando o registro de vários dias se fizer necessário. É particularmente útil para o estudo de indivíduos que não toleram dormir em laboratório, como crianças pequenas, insones e idosos (Togeiro e Smith, 2005).

1.4 Alteração no período de sono noturno e os riscos de obesidade e distúrbios metabólicos.

1.4.1 O período de sono e o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade

Chen et al (2007) em sua meta-análise encontraram uma clara associação entre a curta duração de sono e aumento do risco de obesidade na infância. Relatam que o sono pode ser um fator importante a considerar na prevenção da obesidade infantil, contribuindo para a diminuição da sua prevalência independente de outros

fatores de risco para a obesidade. Da mesma forma, Cappuccio et al (2008), também relatam a associação entre um curto período de sono e desenvolvimento da obesidade.

Outros estudos recentes evidenciam a relação entre duração de sono e sobrepeso/obesidade em crianças e adolescentes (Chaput et al, 2011; Chen et al, 2008; Cauter e Knutson; 2008). A redução do tempo de sono poderá levar ao aumento no consumo de energia devido ao aumento de tempo disponível para a ingestão de alimentos, e/ou diminuição de gasto energético onde a fadiga e o cansaço resultantes da privação de sono dificultam a atividade física, levando ao excesso de peso e obesidade (Chaput, 2011; Mazicioglu et al, 2009). Suglia et al (2014), após sua análise entre duração de sono e obesidade com 10.076 adolescentes concluíram que a otimização da duração do sono durante a adolescência pode ser uma intervenção eficaz para evitar o ganho excessivo de peso. Da mesma maneira Snell et al (2007) em seu estudo, relatam a importância do sono para a saúde física de crianças e adolescentes como estratégia na prevenção de aumento de peso. Um estudo com 535 crianças e adolescentes entre 6 e 17 anos de idade concluiu que uma hora a mais de sono pode reduzir em 80% a chance de obesidade e que dormir menos que 8 horas pode ser fator de risco para sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes. Portanto, a recomendação de aumentar o tempo de sono para esse grupo poderá prevenir a obesidade (Ozturk et al, 2009).

Assim como, Boukhris (2012) em sua dissertação de mestrado, diz que existe uma possível evidência da relação entre privação de sono e obesidade mais clara em crianças e adolescentes, sendo menos consistente em adultos e idosos. Por outro lado, Guidolin e Gradisar, (2012) em seu estudo encontrou uma fraca relação entre privação de sono e obesidade em adolescentes, acreditando ser em função de várias limitações nos estudos: tamanho das amostras, erros de medição, uso de questionários subjetivos, mudanças no comportamento sugerindo a necessidade de desenvolver instrumentos psicométricos confiáveis para avaliar o sono em adolescentes, incluindo como variáveis de confusão a depressão e atividade física.

1.4.2 O período de sono e o metabolismo da glicose

Muitos estudos experimentais tem associado o curto período de sono com a metabolismo de glicose (Koren et al, 2011; Matthews et al, 2012) e riscos cardiometabólicos em adolescentes (Mazicioglu et al,2009; Matthews et al, 2012). Sendo assim, o tempo inadequado de sono e a alteração do sono podem levar ao aumento de resistência à insulina em crianças e adolescentes (Matthews et al, 2012; Klingenberg et al, 2013), e ao desenvolvimento do Diabetes tipo 2 em adolescentes (Koren et al, 2011), avaliados pelo índice de HOMA. Outros estudos além de associarem o curto período de sono, também associaram o longo período de sono com aumento de resistência à insulina em adolescentes (Koren et al, 2011; Javaheri et al, 2011). Flint et al (2007) em seu estudo com 40 crianças obesas, utilizando polissonografia encontraram resultados consistentes semelhantes aos realizados em adultos em que o curto período de sono está associado à resistência e insulina, nas quais essas crianças tiveram menos tempo em sono REM, levando a um aumento da resistência à insulina, e conseqüentemente ao menor consumo de glicose. Da mesma maneira, utilizando-se polissonografia, Klingenberg et al (2013) em sua pesquisa realizada com 21 adolescentes saudáveis do sexo masculino controlados durante 3 dias em laboratório, concluíram que a restrição de sono reduz a sensibilidade à insulina. Matthews et al (2012) em seu estudo com 250 adolescentes (14 – 19 anos), utilizando actígrafo para medir o período de sono (considerando as 9 horas de sono recomendadas com ideal para adolescentes), concluíram que o aumento da resistência à insulina está associado com a curta duração de sono, independente de raça, idade, sexo e adiposidade em adolescentes. Eles apoiam intervenções para aumentar o periodo de sono visando beneficiar a saúde metabólica do adolescente.

Vários outros estudos epidemiológicos publicados sugerem uma ligação entre a duração do curto período de sono e a diminuição da sensibilidade à insulina em adolescentes, entretanto, a nosso conhecimento, não há estudos até a presente data que investigou se a privação de sono reduz a sensibilidade à insulina determinada pelo clamp hiperglicêmico em adolescentes. Portanto, um dos objetivos deste estudo foi

investigar se a privação do sono reduz a sensibilidade à insulina avaliada por clamp hiperglicêmico.

1.4.3 O período de sono e riscos cardiometabólicos

A relação entre obesidade e risco metabólico está bem estabelecida. A prevenção da obesidade pode reduzir os riscos metabólicos, sendo considerada melhor estratégia do que melhorar o tempo de sono para essa finalidade, em adolescentes obesos. Por outro lado, a diminuição do período de sono está associada à falta de atenção em sala de aula e influência no funcionamento neurocomportamental. Assim, ações para adequar o sono dos jovens obesos podem produzir importantes benefícios à saúde, além dos potenciais efeitos sobre o metabolismo. Sung et al (2011) no estudo com adolescentes obesos encontraram que a duração de sono não está associada a alteração metabólicos e mostraram associações limitadas com o perfil lipídico. Portanto, consideram prematuro afirmar que um tempo maior de sono vai melhorar o IMC ou resultados metabólicos.

Heidi et al (2014) encontraram em seu estudo com adolescentes obesos (N=37) uma relação inversa entre a duração de sono e riscos cardiometabólicos, assim como Narang et al (2012) referem que em adolescentes saudáveis o distúrbio de sono está associado a fatores de risco para doenças cardiometabólicas.

O nosso estudo comparou a distribuição de marcadores clínicos, antropométricos e laboratoriais de RI em adolescentes com privação de sono (<8 horas por noite), e sono adequado (\geq 8 horas por noite).

2 OBJETIVOS

- 1) Comparar a distribuição de marcadores clínicos, antropométricos e bioquímicos de resistência à insulina em adolescentes com privação de sono (<8 horas / noite) e sono adequado (≥ 8 horas / noite).
- 2) Investigar a associação entre privação de sono e sensibilidade à insulina, avaliada pelo clamp hiperglicêmico.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Delineamento do Estudo e Casuística

Estudo multicêntrico, transversal com abordagem quantitativa. Foram avaliados 484 adolescentes entre 10 e 19,9 anos de idade de ambos os sexos, 55,58% do sexo feminino.

3.2 Seleção da Amostra

Os voluntários foram recrutados do Ambulatório de Obesidade da Criança e Adolescente do Hospital de Clínicas da Unicamp, em demanda espontânea; nos serviços públicos de saúde e instituições que ofereciam programas sócios educativos para adolescentes nas cidades de Itu e Campinas; alunos de uma Escola Estadual de ensino fundamental e segundo grau, do município de Itu.

3.2.1 Critérios de inclusão: Adolescentes de ambos os sexos, com idades entre 10 e 19,9 anos, eutróficos, sobrepesos e obesos.

3.2.2 Critérios de exclusão: Adolescentes que apresentavam algum problema físico que os impediam temporária ou definitivamente de realizar as medidas; adolescentes com doença mental e/ou qualquer outro fator que os impediam ou interferiria nas respostas dos questionários; adolescentes com atraso no desenvolvimento neuro-psicomotor, síndrome genética, com diagnóstico de hepatopatia, nefropatia e distúrbios metabólicos (hipotireoidismo, hipertireoidismo e diabetes tipo 1); uso de marcapasso; uso de corticóides sistêmicos.

3.3 Descrição das Técnicas e Instrumentos

A coleta de dados foi realizada por alunos do curso de graduação de enfermagem e nutrição do Centro Universitário Nossa Senhora de Patrocínio (CEUNSP) – Itu, pesquisadores do Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (BRAMS), pela pesquisadora principal desse estudo.

3.3.1 Avaliação Clínica

A pressão arterial (PA) foi aferida com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, seguindo os procedimentos preconizados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia (2006).

3.3.2 Avaliação Antropométrica

3.3.2.1 Peso (kg): Obtido por meio de uma balança antropométrica digital de marca Filizola®; capacidade de 150 kg; com precisão de 10g com o avaliado em pé, no centro da plataforma da balança, com os braços ao longo do corpo, com o olhar num ponto fixo à sua frente (Gordon et al, 1988).

3.3.2.2 Estatura (cm): Medida em posição ortostática em um estadiômetro modelo profissional em alumínio anodizado, fabricante Sanny®, com o avaliado posicionado em pé, com os pés unidos, calcanhares, cintura pélvica, cintura escapular e região occipital em contato com a escala do estadiômetro fixado na parede. A cabeça mantida no plano de Frankfurt. A medida correspondente à distância entre a região plantar e o vértex (Gordon et al, 1988).

3.3.2.3 Circunferência da cintura: Aferida com fita métrica, não havendo compressão dos tecidos, com o indivíduo em pé, parado, com os músculos abdominais relaxados e com o peso corporal distribuído igualmente nos dois pés, separados aproximadamente em 30 cm (WHO, 2000; Lohman et al, 1988). A medida registrada foi no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela.

3.3.2.4 Diâmetro Abdominal Sagital: Avaliado com o indivíduo deitado em uma superfície firme, na posição supina, com os joelhos semi-flexionados, com a ausência de roupas no local da aferição. O caliper foi posicionado de modo que a haste fixa e inferior do equipamento tocando as costas e a haste móvel ao nível umbilical. No plano horizontal, a haste móvel do caliper tocando o abdômen ligeiramente sem compressão. Para a leitura a bolha de ar localizada no topo da escala do caliper estava no centro, indicando a posição vertical de 90°. A leitura foi realizada no milímetro mais próximo, localizado logo acima da haste móvel, após expiração normal (Kahn et al, 1996; Risérius et al, 2004; Carlsson et al, 2013). A relação DAS-a-altura foi calculada com o DAS (cm) dividido pela altura (cm). (Carlsson, 2013).

3.3.2.5 Circunferência de pescoço: A circunferência do pescoço (CP) foi aferida com fita métrica no ponto médio do pescoço (Ben-Noun e Laor, 2003), e a relação de CP-altura foi calculada como CP (cm) dividido pela altura (cm) (de Sousa Caixêta et al, 2015).

3.3.2.6 Índice de Massa Corporal: O IMC foi determinado a partir das medidas de peso e altura, utilizando-se a equação: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$. Determinou-se o escore Z do índice de massa corpórea (IMC) para idade (zIMC), usando o programa Epi Info versão 3.5.2.

Os critérios utilizados para a classificação do estado nutricional e das curvas foram de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2000):

- Eutrofia: $IMC \geq$ percentil 5 e $<$ percentil 85 para idade e sexo,
- Sobrepeso: $IMC \geq$ percentil 85 e $<$ 95 percentil para idade e sexo,
- Obesidade: $IMC \geq$ percentil 95 para idade e sexo.

3.3.3 Avaliação da Composição Corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada por meio do método de Bioimpedância elétrica (BIA), utilizando o equipamento Bioimpedance Analyzer - BIA 310® . Cada voluntário foi orientado a seguir o protocolo específico, segundo Lukaski et al (1986):

Recomendações para a realização do exame de bioimpedância elétrica:

- * Não fazer uso de nenhum diurético nos 7 dias que antecedem o teste;
- * Não consumir bebidas alcoólicas nas 48 horas anteriores ao teste;
- * Não realizar atividade física extenuante nas 24 horas anteriores ao teste;
- * Estar em jejum de alimentos, bebidas e água por 4 horas antes do teste;
- * Urinar pelo menos 30 minutos antes da realização do teste;
- * Permanecer 5 minutos deitado, em decúbito dorsal, antes da execução do teste.

3.3.4 Dosagens bioquímicas e hormonais

Foram coletadas amostras de sangue venoso após jejum noturno de 12 horas. As determinações plasmáticas de glicose, colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL), e triglicérides (TG) foram realizadas pelo método colorimétrico enzimático, e a fração LDL-colesterol (LDL) foi calculada segundo a equação de Friedewald et al (1972). Ácido úrico plasmático pelo método uricase, leucócitos por contagem de glóbulos automática/contagem diferencial microscópica, e a insulina plasmática foi avaliada usando o kit ELISA específico para insulina humana (EZHI-14K, Millipore, USA). Sensibilidade de 2 μ U/ml, coeficiente de variação intra-ensaio de 4,6-7,0% e inter-ensaio de 9,1-11,4%.

3.3.5 Avaliação de Resistência à Insulina

Foram utilizados dois métodos:

3.3.5.1 HOMA – Homeostasis model assessment

Este teste foi aplicado em todos os voluntários desse estudo. O Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA – *Homeostatic Model Assessment*), foi desenvolvido para avaliação da sensibilidade à insulina em jejum, foi calculada pelo HOMA2 Calculator em <http://www.dtu.ox.ac.uk> (Levy et al, 1998).

3.3.5.2 Clamp hiperglicêmico

Este é um método para avaliação de sensibilidade à insulina e está baseado na fixação da glicemia em 225 mg/dL, utilizando a taxa de infusão de glicose em 60 minutos ajustada para a massa magra (GIRFFM).

O teste consiste na infusão de glicose com o objetivo de aumentar a glicemia agudamente a um platô hiperglicêmico fixo, com o objetivo de avaliar a resposta das células beta à glicose e quantificar a glicose metabolizada sob condições constantes de hiperglicemia controlada (DeFronzo et al, 1979; Arslanian, 2005).

O platô hiperglicêmico ocorre pela infusão de glicose que é dividida em duas fases: “primeira dose”, é administrada glicose em bolus com dose calculada a partir do peso corporal e da glicemia inicial do indivíduo, mantendo em quantidade suficiente para elevar a glicemia ao platô experimental desejado, e a “dose de manutenção” para obter a quantidade suficiente de glicose para manter a glicemia no platô desejado durante duas/três horas na realização do teste. A dose de manutenção é calculada em intervalos de 5 minutos ao longo do teste (Pancini et al, 2003; Arslanian, 2005).

Esta técnica avalia a resposta das células beta à glicose e quantifica a glicose metabolizada sob condições constantes de hiperglicemia controlada (DeFronzo et al, 1979; Arslanian, 2005) que estimula a secreção bifásica de insulina. Após 2-3 horas, o estado de equilíbrio (*steady-state*) é atingido no qual os níveis de insulina varia de acordo com a resposta das células beta do indivíduo (Pancini et al, 2003).

Suprasongin et al (1997) e Sjaarda et al (2013) encontraram que a SI do clamp hiperglicêmico apresentou correlação forte com a SI obtida no clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico em seus estudos com crianças e adolescentes.

No presente estudo, este teste foi realizado em 81 voluntários que aceitaram realizá-lo, sendo que todos foram convidados já na primeira avaliação.

3.3.6 Duração do Sono

A duração do sono foi estimada pela pergunta: "Quantas horas você costuma dormir por noite?", levando-se em consideração uma média entre dias de semana e final de semana. O tempo total de sono auto relatado pelos adolescentes foi usado para classificar a população em dois grupos: 1) privação do sono (<8 horas por noite) e 2) sono adequado (≥ 8 horas por noite).

3.4 Aspectos Éticos

O presente estudo faz parte do estudo BRAMS – *Brazilian Metabolic Syndrome Study*: Estudo sobre os aspectos clínicos, antropométricos, metabólicos e hormonais da síndrome de resistência à insulina em crianças e adolescentes, aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa (CEP) – UNICAMP, sob o parecer N° 900/2010 (ANEXO 1).

A pesquisa foi realizada seguindo as normas que regulamentam as pesquisas que envolvem seres humanos contidas na Resolução nº. 196, de 10 de outubro de 1996 estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde, de acordo com a determinação do CEP UNICAMP.

Foi apresentado aos pais ou responsáveis o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (aprovado pelo CEP UNICAMP, sob o parecer Nº 900/2010) (Apêndice 1), informando os objetivos e métodos da pesquisa.

3.5 Análise Estatística

Os dados foram analisados usando o SPSS para Windows, versão 20. A significância foi aceita em $P < 0,05$. As diferenças entre a privação do sono (<8 horas por noite) e sono adequado (≥ 8 horas por noite), foram analisados pelo teste U de Mann-Whitney. Os dados são apresentados como mediana (percentil 25-75).

4 RESULTADOS

4.1 Características da amostra

Um total de 484 adolescentes de 10 a 19 anos, de ambos os sexos, 55,58% do sexo feminino, com a mediana de idade de 14 anos, sendo as principais características clínicas, antropométricas e bioquímicas da amostra total e do clamp hiperglicêmico são apresentadas na Tabela 1. A duração média do sono foi de 8 horas por noite, tanto na amostra total como na sub amostra do clamp hiperglicêmico (Tabela 1). A duração do sono mais frequente foi de 8 horas (25,4%) (Figura 1). A prevalência da privação do sono (<8 horas de sono por noite) foi de 37,6% na amostra total e de 48,1% na sub amostra do clamp hiperglicêmico (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas, antropométricas e laboratoriais dos adolescentes estudados

	Amostra Total (N = 484)	Sub amostra clamp hiperglicêmico (N = 81)	p
Sexo%			
Feminino	55,6	49,4	
Masculino	44,4	50,6	
Idade (anos)	14,8 (12,2-16,6)	14,3 (12,9-16,4)	0,770
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	110 (100-120)	110 (102-120)	0,220
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	70 (60-75)	70 (60-75)	0,790
z IMC para idade	1,20 (0,16-1,88)	1,81 (0,84-2,23)	<0,001
Circunferência Cintura-CC (cm)	82,8 (70,5-94,5)	90,6 (75,5-102,0)	0,001
Relação Cintura Estatura-RCE	0,50 (0,44-0,59)	0,55 (0,46-0,63)	0,006
Diâmetro Sagital Abdominal-DAS (cm)	17,6 (15,3-20,5)	19,5 (15,8-22,3)	0,003
DAS-Altura	0,11 (0,09-0,13)	0,12 (0,10-0,14)	0,020
Circunferência Pescoço-CP (cm)	33,5 (30,6-35,9)	34,5 (32,5-37,0)	0,001
CP-Altura	0.207 (0.195-0.220)	0.21 (0.20-0.23)	0,020
Gordura Corporal %	28,5 (21,2-34,3)	32,7 (26,1-38,3)	0,001
Massa Magra (kg)	45,0 (37,1-54,0)	49,6 (40,1-60,1)	0,003
Colesterol Total (mg/dL)	156 (138-178)	156 (134-176)	0,550
LDL (mg/dL)	92 (75-113)	91 (72-113)	0,490
HDL (mg/dL)	46 (39-54)	44 (37-55)	0,510
Triglicérides (mg/dL)	73 (55-105)	76 (54-112)	0,920
Glicose de jejum (mg/dL)	82 (74-88)	89 (84-94)	<0,001
Insulina de jejum (mU/L)	12,0 (7,6-19,0)	10,8 (7,7-19,0)	0,460
HOMA	1,53 (0,97-2,28)	1,42 (1,00-2,34)	0,880
Taxa infusão glucose (mg.kg _{MLG} .min ⁻¹)	-	0.16 (0.11-0.28)	-
Ácido Úrico (mg/dL)	4,70 (3,90-5,70)	5,30 (4,30-6,30)	0,001
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	6,68 (5,61-7,94)	6,56 (5,45-7,97)	0,370
Duração de sono (horas)	8,1 ± 1,7 (4,0-14,0)	7,9 ± 1,9 (4,0-12,0)*	0,280
≥ 8 horas%	62,4	51,9	
< 8 horas%	37,6	48,1	

Fatores de conversão: Para converter glicose em jejum para mmol / L, multiplicar valores por 0,0555; para converter insulina de jejum para pmol / L, multiplicar os valores por 6,00.

Abreviaturas: HOMA, avaliação do modelo de homeostase; MLG, massa livre de gordura

Os dados são apresentados como mediana (percentil percentil 25-75)

* Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (mínimo-máximo)

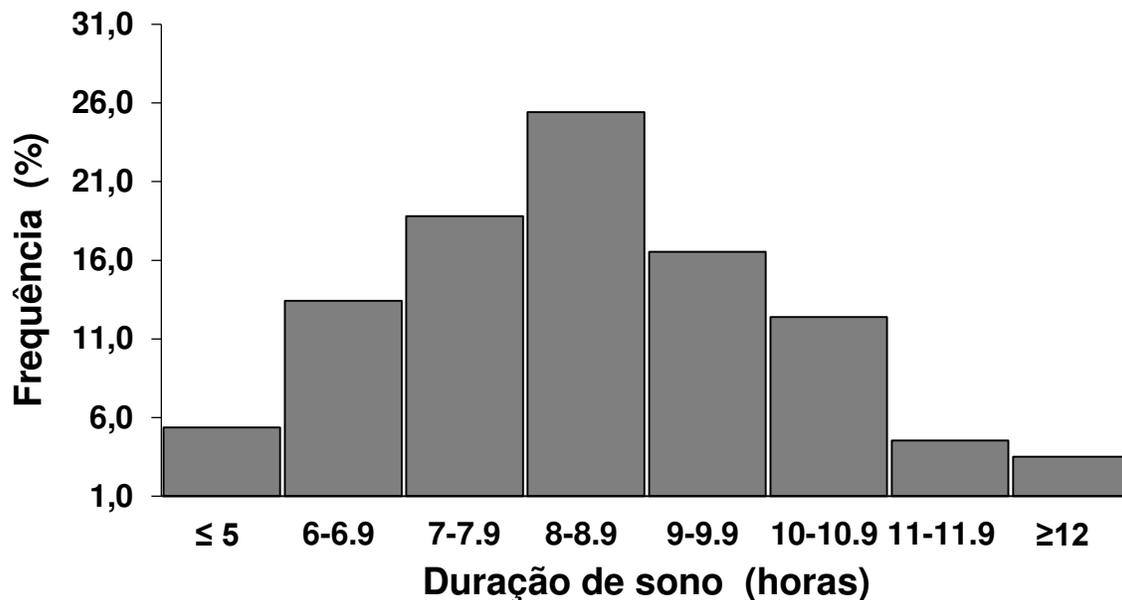


Figura 1 – Histograma de distribuição de horas de sono por noite da amostra total

4.2 Comparação entre os grupos com privação de sono e sono adequado

O grupo dos adolescentes que foi subdividido em dois grupos de acordo com o tempo médio de sono diário: o grupo dos que dormiam menos de 8 horas por noite (privação) e dos que dormiam 8 horas ou mais (adequado) por noite.

Os adolescentes com privação de sono apresentaram maiores números absolutos de z-score IMC (1,30 [0,40-1,92] versus 1,08 [-0,07-1,84]), colesterol total (159 [139-178] versus 155 [137-179] mg / dL), LDL Colesterol (92 [77-113] versus 91 [73-115] mg / dL), insulina de jejum (12,4 [8,1-19,3] versus 11,9 [7,5-18,5] mU / L), HOMA (1,54 [1,03-2,38] versus 1,48 [0,95-2,23]), e leucócitos (6,89 [5,83-8,17] versus 6,58 [5,57-7,79] x103 / mm3); e níveis mais baixos de HDL Colesterol (45 [40-52] versus 46 [39-55] mg / dL) do que aqueles com o sono adequado, respectivamente, mas não atingiu significância; $P > 0,05$ para todos.

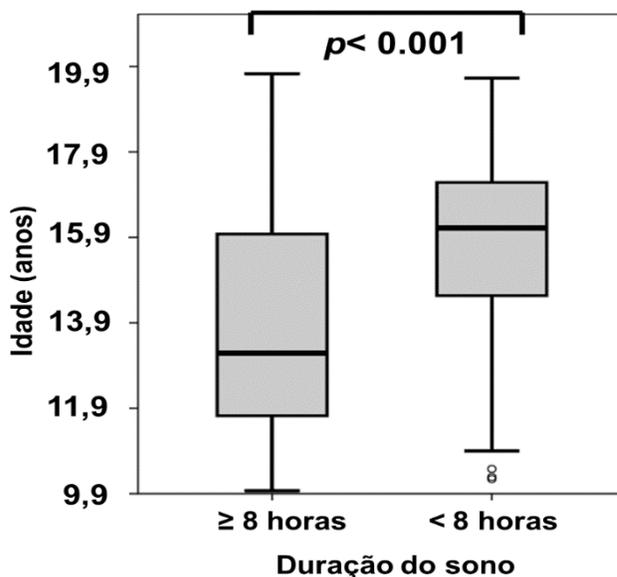
Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de triglicérides (74 [57-104] versus 69 [54-106] mg / dL) e glicemia de jejum (82 [74-88] versus 81 [74-86] mg / dL), adolescentes com sono adequado em comparação com aqueles com privação de sono, respectivamente; todos $P > 0,05$ (tabela 2).

Tabela 2 - comparação da distribuição de marcadores clínicos, antropométricos e laboratoriais de resistência à insulina em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (<8 horas)

	≥ 8 horas N = 302	< 8 horas N = 182	P
Idades (anos)	13,2 (11,7-16,0)	16,1 (14,5-17,2)	$<0,001$
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110 (100-117)	100 (100-120)	0,002
Pressão arterial diastólica (mmHg)	70 (60-70)	70 (61-80)	0,011
z-score IMC	1,08 (-0,07-1,84)	1,30 (0,40-1,92)	0,097
Circunferência da cintura (cm)	79,1 (68,0 -91,8)	86,8 (75,0-98,0)	$<0,001$
Relação Cintura / Estatura	0,50 (0,43-0,58)	0,52 (0,46-0,60)	0,016
Diâmetro abdominal sagital - DAS	17 (15-20)	18,5 (15,8-21,4)	$<0,001$
DAS_Altura	0,11 (0,09-0,13)	0,11 (0,10-0,13)	0,043
Circunferência do pescoço (cm)	32,6 (30,0-35,0)	34,8 (32,5-37,0)	$<0,001$
Pescoço_Altura	0,20 (0,19-0,22)	0,21 (0,20-0,22)	0,032
Quantidade de gordura corporal % (BIA)	27,7 (20,5-33,6)	30,3 (21,8-36,3)	0,032
Colesterol total (mg/dL)	155 (137-179)	159 (139-178)	0,722
LDL colesterol (mg/dL)	91 (73-115)	92 (77-113)	0,384
HDL colesterol (mg/dL)	46 (39-55)	45 (40-52)	0,214
Triglicérides (mg/dL)	74 (57-104)	69 (54-106)	0,319
Glicemia (mg/dL)	82 (74-88)	81 (74-86)	0,485
Insulina (mU/L)	11,9 (7,5-18,5)	12,4 (8,1-19,3)	0,415
HOMA2-IR	1,48 (0,95-2,23)	1,54 (1,03-2,38)	0,286
Taxa infusão glucose (mg.kg _{MLG} .min ⁻¹)	0,20 (0,14-0,31)	0,14 (0,09-0,23)	0,009
Ácido úrico (mg/dL)	4,5 (3,7-5,5)	5,1 (4,1-6,1)	0,001
Leucócitos (mm ³)	6,58 (5,57-7,79)	6,89 (5,83-8,17)	0,072

Teste U de Mann-Whitney, dados apresentados em medianas (percentil 25 – 75)

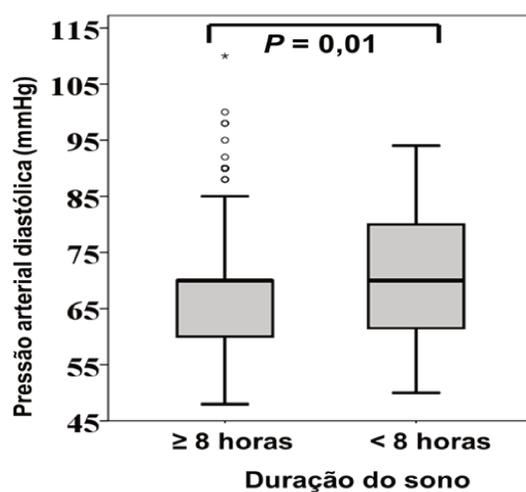
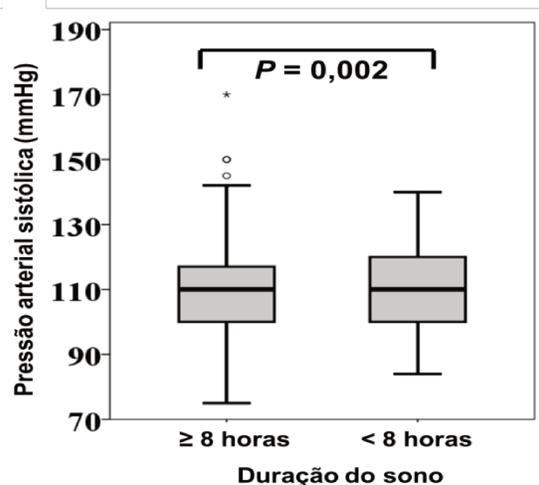
Avaliando os adolescentes dos dois grupos, sendo o grupo dos adolescentes que dormem menos de 8 horas por noite (privação) e os que dormem 8 horas ou mais por noite (adequado), observou-se que a mediana foi de 16 anos para os que dormem menos de 8 horas e a mediana de 13 anos para os que dormem 8 horas ou mais (Figura 2).



Teste U de Mann-Whitney

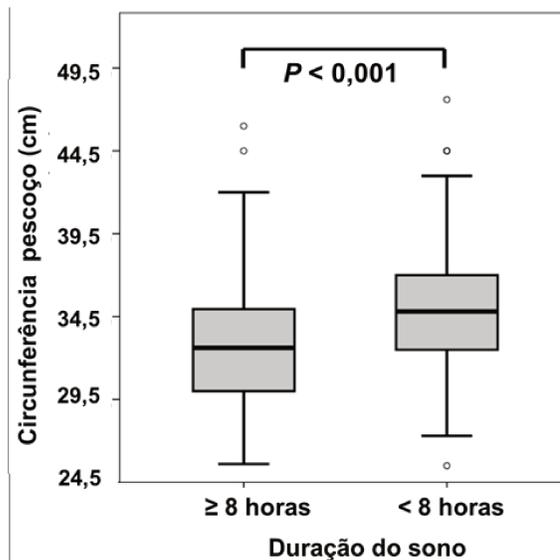
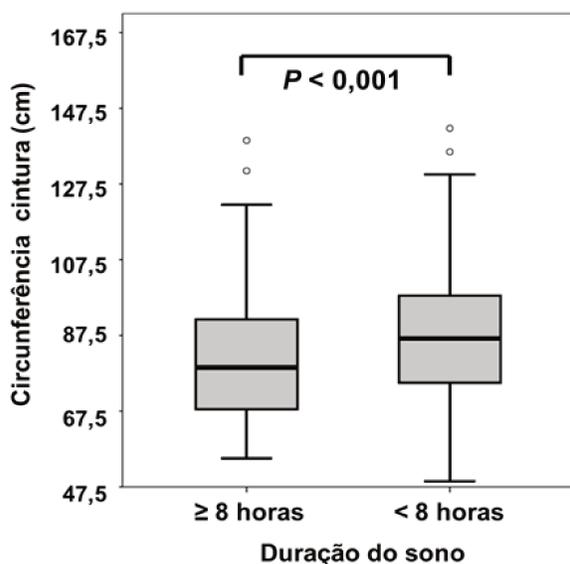
Figura 2 - Box plot comparação da distribuição de medianas de idades em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (< 8 horas)

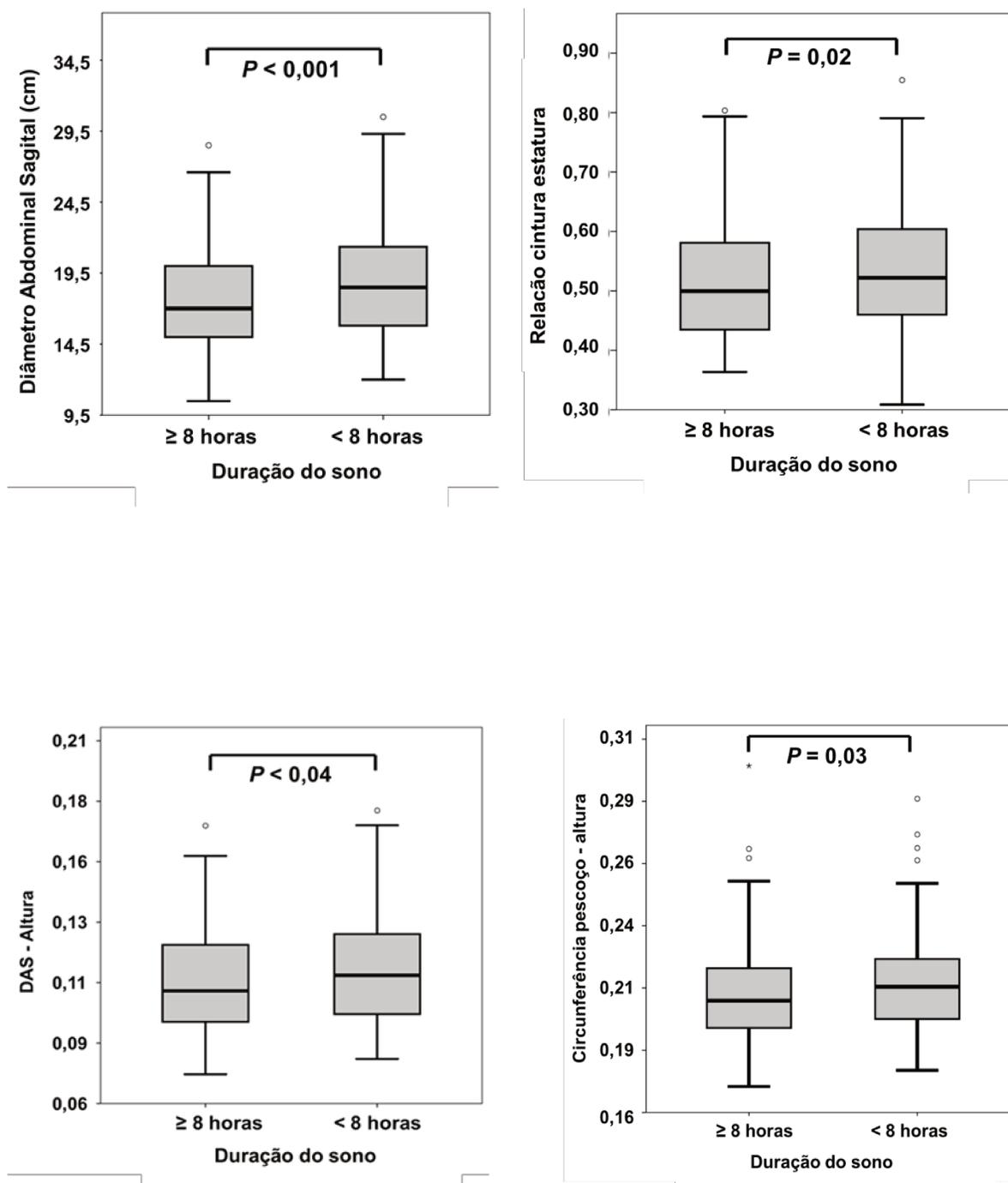
As medianas de pressão arterial sistólica e diastólica (figura 3), circunferência de cintura, relação de circunferência de cintura-altura, diâmetro abdominal sagital, razão diâmetro abdominal sagital-altura, circunferência do pescoço, circunferência de pescoço-altura (Figura 4), gordura corporal e ácido úrico foram maiores nos adolescentes com privação de sono em comparação àqueles com sono adequado; $P < 0,05$ para todos (Figura 5).



Teste U de Mann-Whitney

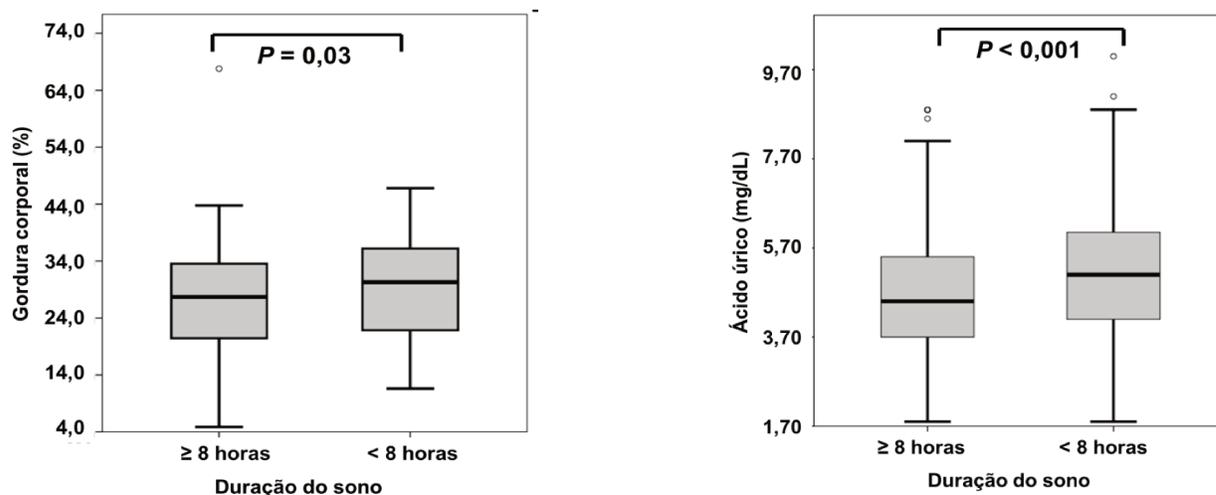
Figura 3 - Box plot comparação da distribuição de marcadores clínicos em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (< 8 horas)





Teste U de Mann-Whitney

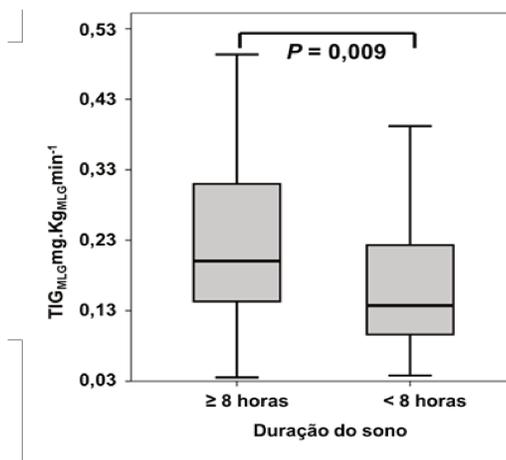
Figura 4 - Box plot comparação da distribuição de marcadores antropométricos em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (< 8 horas)



Teste U de Mann-Whitney

Figura 5 - Box plot comparação da distribuição de marcadores de composição corporal e laboratorial de resistência à insulina em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (< 8 horas)

A comparação da distribuição da taxa de infusão de glicose ajustada para a massa magra (TIG_{MLG}) obtido no clamp hiperglicêmico em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas), e privação de sono (< 8 horas) está apresentada na Figura 6. A mediana das TIG_{MLG} foi menor em adolescentes com privação do sono ($P = 0,009$).



Teste U de Mann-Whitney

Figura 6 - Box comparação lote de distribuição da taxa de infusão de glicose ajustado para a massa livre de gordura (TIG_{MLG}) obtido no clamp hiperglicêmico em adolescentes com sono adequado (≥ 8 horas) e privação de sono (< 8 horas).

5 DISCUSSÃO

As mudanças nos padrões de sono tornou-se um comportamento muito evidente na sociedade moderna, com diminuição na duração do sono noturno, principalmente entre os adolescentes, (Keyes et al, 2014; Thorleifsdottir et al, 2002; Iglowstein et al, 2003; Gibson et al, 2006).

Estudos realizados em adultos mostraram que a curta duração de sono é um importante fator de risco por alterações metabólicas e endócrinas, (BaHammam et al, 2006; Gangwisch et al, 2009; Morselli et al, 2010; Leproult e Van Cauter, 2010; Morselli et al, 2012). As consequências da privação de sono sobre a saúde de adolescentes são menos investigadas, mas apontam para resultados semelhantes aos dos adultos, como por exemplo, no aumento da obesidade. Em especial, existe certa controvérsia quanto a presença ou não de resistência à insulina nos adolescentes com privação de sono. Tal fato se deve a utilização de métodos substitutivos com baixa acurácia, como o HOMA que pode não revelar diferenças potencialmente obtidas por métodos mais sensíveis e precisos como os métodos de clamp.

O presente estudo comparou a distribuição de marcadores clínicos, antropométricos e laboratoriais de RI em adolescentes com privação de sono (<8 horas por noite) e sono adequado (≥8 horas por noite), e investiga-se se a privação de sono reduz a sensibilidade à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico em adolescentes brasileiros. A principal conclusão foi que os adolescentes com privação de sono apresentaram uma maior prevalência de alterações clínicas e laboratoriais características de resistência à insulina, tais como: pressão arterial sistólica e diastólica, ácido úrico sérico, os marcadores de adiposidade, particularmente os relacionados com a distribuição centrípeta da gordura corporal em comparação com aqueles com sono adequado. Além disso, a presença de maior resistência à insulina pode ser confirmada pelo clamp hiperglicêmico.

5.1 Prevalência da privação de sono

Não há consenso universalmente na literatura sobre os valores de corte ideal de horas de sono por noite para adolescentes, podendo variar de 8 a 11 horas dependendo do instituto que emitiu as recomendações (Matricciani et al, 2012; Hirshkowitz et al, 2014). Nós optamos por dividir adolescentes em duas categorias de duração do sono: <8 horas por noite e ≥ 8 horas por noite. Com base nestes critérios, 37,0% dos adolescentes do presente estudo relataram privação de sono. A alta prevalência da privação do sono encontrada neste estudo é semelhante com o encontrado por Kuciene e Dulskiene (2014), em que 29,7% dos participantes relataram a duração do sono insuficiente (<8 horas por dia).

Corroborando com outros estudos, o nosso estudo demonstrou que os adolescentes não estão dormindo o suficiente, e que a duração do sono diminuiu com o aumento da idade. Estudos realizados na Índia (Gupta et al, 2008), sudoeste da Alemanha (Loess et al, 2008), e Norte de Taiwan (Huang et al, 2008) demonstraram que a duração média do sono caiu para menos de 8 horas para os adolescentes de idade mais elevadas. Este fato pode estar contribuindo para o crescente aumento de obesidade e suas comorbidades na própria adolescência e na vida adulta destes mesmos indivíduos.

5.2 Marcadores clínicos

No presente estudo, a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram maiores para os adolescentes com privação de sono em comparação com aqueles com sono adequado. Nossos resultados estão de acordo com um estudo prévio de adolescentes lituanos com idade entre 12 a 15 anos, que também apresentaram valores médios mais elevados de PAS e PAD nos adolescentes com curta duração de sono (<8 horas por dia), em comparação com os adolescentes que dormiam ≥ 8 horas por dia. Além disso, foi observada uma associação significativa entre

a curta duração do período de sono e pré-hipertensão e hipertensão nesta população (Kuciene e Dulskiene, 2014). Em um estudo transversal de 4.902 crianças e adolescentes chineses (idade 5-18 anos), a duração curta de sono (<9 horas) foi associada a um maior risco de hipertensão quando comparado com o grupo que dormiam mais tempo (9-10 horas), entre os meninos idade 11-14 anos de idade (Guo et al, 2011). Uma hipótese para justificar o aumento da pressão arterial relacionada à privação do sono é o aumento da síntese de catecolaminas (Gangwisch, 2009; Lusardi et al, 1999) que por sua vez podem aumentar o tônus simpático vascular.

5.3 Adiposidade

Nossos resultados mostraram que os adolescentes com privação de sono apresentaram marcadores de adiposidade mais elevados, em particular os relacionados com a distribuição centrípeta da gordura corporal, em comparação com aqueles com sono adequado. Um estudo de 3311 adolescentes europeus (idade 12,5-17,49 anos) relataram resultados concordantes com os nossos achados. Os adolescentes europeus com a curta duração de sono apresentaram maiores valores de gordura corporal e circunferência de cintura (Garaulet et al, 2011). Ao contrário da nossa conclusão, nos estudos de adolescentes europeus (Garaulet et al, 2011) e lituanos (Kuciene e Dulskiene, 2014) foram encontrados valores mais elevados de IMC em pessoas que dormiam mais em comparação com os que dormiam < 8 horas por dia. Estes resultados contraditórios podem ser consequência da utilização de diferentes métodos de avaliação da obesidade (ZIMC para a idade e IMC).

A distribuição centrípeta da adiposidade nos indivíduos com privação de sono em nosso estudo deve ter contribuído para a presença das alterações bioquímicas descritas a seguir.

5.4 Componente da síndrome metabólica

No presente estudo, os níveis séricos de ácido úrico foram maiores para os adolescentes com privação de sono. Nós não encontramos nenhum estudo que avaliou a associação entre a duração do sono e hiperuricemia em adolescentes. Um estudo que analisou as variáveis do sono (a duração do sono, ronco, apnéia e sonolência diurna) e ácido úrico sérico elevado (níveis séricos de ácido úrico > 6,8 mg / dL em homens e > 6,0 mg / dL em mulheres) de 6.491 adultos (≥ 20 anos idade) a partir do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2008, descobriu que ressonar mais de 5 noites por semana, a presença de sonolência diurna e outras alterações quali-quantitativas do sono foram associados com ácido úrico sérico elevado, ajustado por idade e sexo e em um modelo multivariado ajustado para fatores demográficos e de estilo de vida ou comportamento. Esta associação foi atenuada com a adição de variáveis relacionadas com os resultados clínicos, tais como a depressão, diabetes, hipertensão e elevados níveis de colesterol. Os resultados indicam uma relação positiva entre as variáveis do sono, incluindo a presença de ronco, ronco e sonolência diurna, e níveis elevados de ácido úrico sérico (Wiener e Shankar, 2012).

A interpretação desta associação entre elevação de ácido úrico em adultos e no presente estudo em adolescentes pode ser explicada pela conhecida associação entre a resistência à insulina e a hiperuricemia (Geloneze et al, 2006).

5.5 Marcadores de resistência à insulina

Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que investigou se a privação de sono reduz a sensibilidade à insulina avaliada por um método considerado padrão ouro como o clamp hiperglicêmico em adolescentes. Os adolescentes com curto período de sono (<8 horas por noite) apresentaram menor taxa de infusão de glicose, indicando maior resistência à insulina do que adolescentes com duração de sono adequado (≥ 8 horas por noite). Outros estudos que exploraram a hipótese de

associação entre privação de sono e resistência à insulina, apenas em parte confirmaram esta associação, levando dúvidas sobre a robustez desta hipótese. Tais achados não concordantes devem-se, a nosso ver, pela utilização exclusiva de métodos substitutivos com acurácia limitada para a avaliação da resistência insulínica.

Além disso, as comparações dos resultados do presente estudo com o de outros estudos são dificultadas pelas diferenças de tamanho da amostra, a idade dos participantes incluídos, as diferenças nas características dos adolescentes, o método utilizado para a medição da duração do sono, os valores de corte para definir a privação do sono, etc.

Em relação à sensibilidade à insulina avaliada pelo HOMA, os adolescentes com privação de sono apresentaram HOMA com medianas numericamente maiores em comparação com aqueles com sono adequado, porém essa diferença não atingiu significância estatística. Nossos estudos são diferentes dos estudos de Flint et al (2007) e de Klingenberg et al (2013) mas que está de acordo com o estudo de Javaheri et al (2011) em que a diferença significativa não foi observada na distribuição do HOMA entre as categorias de duração do sono. Na coorte de Flint et al (2007), de 40 crianças e adolescentes (3,5-18,5 anos) obesas, o HOMA foi comparado entre os grupos classificados de acordo com os resultados polissonografia, o grupo com uma duração do sono de <6 horas apresentaram maior valores HOMA (Flint et al, 2007). No estudo de Klingenberg et al (2013), um estudo randomizado cruzado, com 2 condições experimentais, 3 noites consecutivas de curto período de sono (4 horas / noite) e longo período de sono (9 horas / noite), realizado em 21 adolescentes saudáveis do sexo masculino, com peso normal ($16,8 \pm 1,3$ anos), o HOMA-IR foi significativamente maior na condição de curto período de sono que a condição longo período de sono (Klingenberg et al, 2013). No estudo transversal de Javaheriet al (2011), realizado em 471 crianças e adolescentes ($15,7 \pm 2,1$ anos), o HOMA foi semelhante para as três categorias (≤ 6.5 horas, 6,60-8,74 horas, ≥ 8.75 horas) de duração do sono medidos pelo actígrafo. Estas diferenças podem ser atribuídas a diferenças nas características dos adolescentes, nos métodos para a avaliação da duração do sono, e nos valores de corte para definir a privação de sono.

5.6 Limitações do estudo

Nosso estudo tem duas principais limitações. Em primeiro lugar, no nosso estudo o tempo de sono foi determinado pelo questionário auto referido. Para uma avaliação mais precisa do tempo de sono, alguns estudos utilizam o padrão de movimentos avaliado pela actigrafia, no qual o voluntário utiliza um sensor de movimentos (actígrafo) gerando gráficos que avaliam o tempo de sono (Sadeh et al, 1995). Além disso, alguns estudos em adolescentes exploram a associação da resistência à insulina não apenas com a quantidade de sono, mas com a qualidade de sono pela polissonografia (Koren et al, 2013). Neste estudo foi observado que tanto a restrição quanto o excesso de sono estão associados a hiperglicemia, do mesmo modo Kingenberg et al (2013) concluíram que a restrição de sono está associada a diminuição da sensibilidade à insulina. Estudos com a utilização de actigrafia e polissonografia são realizados geralmente em casuísticas reduzidas não sendo adequados para estudos epidemiológicos. Em segundo lugar, foi realizada uma análise transversal, que não permite a inferência de causalidade entre a privação de sono e os achados clínicos e laboratoriais do nosso estudo.

6 CONCLUSÃO

Os nossos resultados indicam que a privação do sono foi frequente nesta amostra populacional de adolescentes brasileiros. Esta privação de sono esteve associada com um aumento da adiposidade de distribuição centrípeta e da resistência à insulina, que, em conjunto devem ter determinado a presença de alterações na pressão arterial e nos níveis de ácido úrico nestes adolescentes.

Este conjunto de achados pode determinar um maior risco de desenvolvimento de obesidade, doenças cardiovasculares e de diabetes na vida de adulto.

Portanto, a investigação da duração e da qualidade do sono em adolescentes deve ser incluída na prática clínica visando o estímulo de hábitos saudáveis de sono podendo reduzir riscos à saúde, em especial, na prevenção dos riscos cardiometabólicos.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

A realização de estudos que identifiquem os mecanismos hormonais, genéticos e moleculares subjacentes à associação entre privação de sono e resistência à insulina poderá auxiliar no desenvolvimento de medidas terapêuticas que afetem o binômio cronobiologia-saúde humana.

8 REFERÊNCIAS

Achermann P, Borbély AA. Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci.* 2003; 8:s683-93.

American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(2):866-78.

Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17(11):2100-2.

Arslanian SA. Clamp Techniques in Paediatrics: What Have We Learned?. *Horm Res* 2005; 64(suppl 3):16–24; DOI: 10.1159/000089313.

BaHamam A, Bin Saeed A, Al-Faris E, Shaikh S. Sleep duration and its correlates in a sample of Saudi elementary school children. *Singapore Med J.* 2006; 47(10):875-81.

Beebe DW, Vandyke R, et al. Does sleep duration predict metabolic risk in obese adolescents attending tertiary services? A cross-sectional study. *Sleep,* 2011; 34:891-898.

Ben-Noun L, Laor A. Relationship of neck circumference to cardiovascular risk factors. *Obes Res.* 2003; 11(2):226-31.

Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms.* 1999; 14(6):557-68.

Boukhris, CMB. Sobre a relação entre privação sono obesidade crianças adolescentes: uma revisão crítica da evidência clínica. Dissertação de mestrado, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.

Bron R, Furness JB. Rhythm of digestion: keeping time in the gastrointestinal tract. *ClinExpPharmacol Physiol.* 2009, 36:1041–1048. Review

Cappuccio FP; Taggart FM; Kandala NB; Currie A; Peile E; Stranges S; Miller MA. Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. *SLEEP* 2008; 31(5):619-626.

Carlsson AC, Risérus U, Engström G, Årnlöv J, Melander O, Leander K, et al. Novel and established anthropometric measures and the prediction of incident cardiovascular

disease: a cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37(12):1579-85. doi: 10.1038/ijo.2013.46.

Cauter EV, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of Circadian Rhythmicity and Sleep in Human Glucose Regulation. *Endocrine Reviews* 18(5): 716–738, Copyright © 1997 by The Endocrine Society.

Cauter EV, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *European Society of Endocrinology*, 2008..

Chaput JP, Lambert M, Donald KG, McGrath JJ, Tremblay MS, O'Loughlin J, Tremblay A. Short Sleep Duration is Independently Associated with overweight and obesity in Quebec Children. *Canadian Public Health Association*, 2011.

Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is Sleep Duration Associated With Childhood Obesity? A systematic Review and Meta-analysis. *Obesity* (2008) 16, 265-274.

Crispim CA, Zalcman I, Dáttilo M, Padilha HG, Tufik S, Mello MT. Relação entre sono e obesidade: uma revisão de literatura. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2007; 51(7):1041-49.

Dahl RE, Lewin DS. Pathways to adolescent Health: Sleep Regulation and Behavior, *Journal of Adolescent Health*, 2002; 31:175-184.

Davies SK, Ang JE, Revell VL, Holmes B, Mann A, Robertson FP, Cui N, et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *PNAS*, July, 2014, vol 111, nº 29, 10761-10766.

DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):E214-E223.

de Sousa Caixêta JA, Saramago AM, de Cácia Pradella-Hallinan ML, Moreira GA, Tufik S, Fujita RR. Waist-to-height ratio distinguish obstructive sleep apnea from primary snoring in obese children. *Sleep Breath*. 2015; 19(1):231-37. doi: 10.1007/s11325-014-1001-1.

Delezie J, Challet E. Interactions between metabolism and circadian clocks: reciprocal disturbances. *New York Academy of Sciences*, 2011.

Flier JS, Elmquist JK. A good night's sleep: future antidote to the obesity epidemic? *Ann Intern Med* 2004; 141:885-6.

Flint J, Kothare SV, Zihlif M, Suarez E, Adams R, Legido A, De Luca F. Association between inadequate Sleep and Insulin Resistance in Obese Children. *The Journal of Pediatrics*, 2007.

Follenius M¹, Brandenberger G, Badesapt JJ, Libert JP, Ehrhart J. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep*. 1992 Feb; 15(1):21-7.

Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Vol 18, Issue 6, December 2004, 1125-1146.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

Gangwisch JE. Epidemiological evidence for the links between sleep, circadian rhythms and metabolism. *Obes Rev*. 2009; 10 Suppl 2:37-45. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00663.x.

Garaulet M, Gómez-Abellán P, Chronobiology and obesity. *Nutrición Hospitalaria*, 2013; 28(Supl. 5):114-120.

Garaulet M, Ortega FB, Ruiz JR, Rey-López JP, Béghin L, Manios Y, et al. Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35:1308-17. doi: 10.1038/ijo.2011.149.

Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(2):208-15.

Gibson ES, Powles AC, Thabane L, O'Brien S, Molnar DS, Trajanovic N, et al. "Sleepiness" is serious in adolescence: two surveys of 3235 Canadian students. *BMC Public Health*. 2006; 6:116.

Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de La obesidad y El síndrome metabólico. *Endocrinología y Nutricion*, 2011; 59(1): 50-61.

Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign: Human Kinetics, p.3-8, 1988.

Guidolin M; Gradisar M. Is shortened sleep duration a risk factor for overweight and obesity during adolescence? A review of the empirical literature. *Sleep Medicine* 2012; 779-786.

Guo X, Zheng L, Li Y, Yu S, Liu S, Zhou X, et al. Association between sleep duration and hypertension among Chinese children and adolescents. *Clin Cardiol.* 2011; 34(12):774-81. doi: 10.1002/clc.20976.

Gupta R, Bhatia MS, Chhabra V, Sharma S, Dahiya D, Semalti K, et al. Sleep patterns of urban school-going adolescents. *Indian Pediatr.* 2008; 45(3):183-9.

Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 144(1):47-55.

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* 1. 2015; 1(1):40-43. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.010>

Huang YS, Wang CH, Guilleminault C. An epidemiologic study of sleep problems among adolescents in North Taiwan. *Sleep Med.* 2010; 11(10):1035-42. doi: 10.1016/j.sleep.2010.04.009.

Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics.* 2003; 111(2):302-07.

Javaheri S; Storer-Isser A; Rosen CL; Redline S. The Association of Short and Sleep Durations with insulin Sensitivity In Adolescents. *J Pediatr.* 2011; 158(4): 617-628.

Kahn HS, Austin H, Williamson DF, Arensberg D. Simple anthropometric indices associated with ischemic heart disease. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49:1017-24.

Kalsbeek A, Fliers E, Romijn JA, La Fleur SE, Wortel J, Bakker O, et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. *Endocrinology.* 2001; 142(6):2677-85.

Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 2005; 115(4):e500-3.

Keyes KM, Maslowsky J, Hamilton A, Schulenberg J. The great sleep recession: changes in sleep duration among US adolescents, 1991-2012. *Pediatrics*. 2015; 135(3):460-68. doi: 10.1542/peds.2014-2707.

Klingenberg L; Chaput JP; Holmbäck U; Visby T; Jennum P; Nicolik M; Astrup A; Sjödin A. Acute Sleep Restriction Reduces Insulin Sensitivity in Adolescent boys. *Sleep*, Vol 36, N° 7, 2013.

Klok M D, Jakobsdottir S, Drent M L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*, vol 8, 2007.

Koren D, Levitt Katz LE, Brar PC, Gallagher PR, Berkowitz RI, Brooks LJ. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes Care*. 2011; 34(11):2442-7.

Kristen HA, Monica MV, et.al. Effects of Sleep Patterns and Obesity on Increases in Blood Pressure in a 5-Year Period: Report from the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *Journal of Pediatrics*. 2012; 161.

Kuciene R, Dulskiene V. Associations of short sleep duration with prehypertension and hypertension among Lithuanian children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014; 14:255. DOI: 10.1186/1471-2458-14-255.

Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2(3):100-6.

Lack LC, Wright HR. Chronobiology of sleep in humans. *Cell Mol Life Sci*. 2007; 64(10):1205-15.

Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1193:48-59. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05300.x.

Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev*. 2010; 17:11-21. doi: 10.1159/000262524.

Loessl B, Valerius G, Kopasz M, Hornyak M, Riemann D, Voderholzer U. Are adolescents chronically sleep-deprived? An investigation of sleep habits of adolescents in the Southwest of Germany. *Child Care Health Dev*. 2008; 34(5):549-56. doi: 10.1111/j.1365-2214.2008.00845.x.

Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998; 21:2191-2.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Pub, 1988.

Lusardi P, Zoppi A, Preti P, Pesce RM, Piazza E, Fogari R. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients: a 24-h study. *Am J Hypertens*. 1999; 12(1 Pt 1):63-8.

Marcheva B, Ramsey KM, Affinati A, Bass J. Clock genes and metabolic disease. *J Appl Physiol* 107: 1638–1646, 2009.

Matheus DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher Df, Tumer RC. Hoemostasis model assessment insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28; 412-9

Matricciani LA, Olds TS, Blunden S, Rigney G, Williams MT. Never enough sleep: a brief history of sleep recommendations for children. *Pediatrics*. 2012; 129(3):548-56. doi: 10.1542/peds.2011-2039.

Matthews KA; Dahl RE; Owens JF; Lee L; Hall M. Sleep duration and insulin resistance in healthy black and white adolescents. *SLEEP* 2012; 35(10):1353-1358.

Matricciani LA, Olds TS, Blunden S, Rigney G, Williams MT. Never Enough Sleep: A Brief History of Recommendations for Children, *Pediatrics* 2012; 129; 548; originally published online February 13, 2012.

Matricciani LA, Olds TS, Blunden S, Rigney G, Williams MT. Never enough sleep: a brief history of sleep recommendations for children. *Pediatrics*. 2012; 129(3):548-56. doi: 10.1542/peds.2011-2039.

Maurovich-Horvat E, Pollmächer TZ, Sonka K. The effects of sleep and sleep deprivation on metabolic, endocrine and immune parameters. *Prague Med Rep*. 2008; 109(4):275-85.

Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Cicek B, Gunay O, Kurtoglu, S. The relationship between sleep duration and obesity in Turkish children and adolescents. *Acta Paediatrica*, 2009.

Meltzer LJ, Walsh CM, Traylor J, Westin AM. Direct comparison of two new actigraphs and polysomnography in children and adolescents. *Sleep*. 2012; 35(1):159-66. doi: 10.5665/sleep.1608.

Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecular and Cellular. Endocrinology*, 2012; 349:91–104.

Morselli L, Leproult R, Balbo M, Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(5):687-702. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.005.

Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2012; 463(1):139-60. doi: 10.1007/s00424-011-1053-z.

Monzillo LU, Hamdy O. Evaluation of Insulin Sensitivity in Clinical Practice and in Research Settings. *Nutr Rev.* 2003; 61(12): 397-412.

Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology*, vol 132, issue 6, may 2007; 2087-2102.

Ozturk A, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Cicik B, Gunay O, Kurtoglu S. The relationship between sleep duration and obesity in Turkish children and adolescents. *Acta Paediatrica*, 2009, 98, 699-702.

Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003; 17(3):305-22.

Pozzan R, Pozzan R, Brandão AA, Magalhães MEC, Brandão AP. Níveis de insulina e HOMA em uma amostra da cidade do Rio de Janeiro. *Estudo do Rio de Janeiro. Ver Socerj.* 2003; 16:75-5.

Randler C, Schaal S. Morningness-eveningness, habitual sleep-wake variables and cortisol level. *Biol Psychol*, 2010.

Risérius U, Ärnlov J, Brismar K, Zethelius B, Berglund L, Vessby B. Sagittal Abdominal Diameter Is a Strong Anthropometric Marker of Insulin Resistance and Hyperproinsulinemia in Obese Men. *Diabetes Care.* 2004; 27(8):2041-6.

Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. *Sleep.* 1995; 18(4):288-302.

Schiavo-Cardozo D, Lima MMO, Pareja JC, Geloneze B. Appetite-regulating hormones from the upper gut: disrupted control of xenin and ghrelin in night workers. *Clinical Endocrinology* (2013) 79, 807–811.

Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest.* 1997, 100:1882–1887.

Sjaarda L, Lee S, Tfayli H, Bacha F, Bertolet M, Arslanian S. Measuring β -Cell Function Relative to Insulin Sensitivity in Youth: Does the hyperglycemic clamp suffice? *Diabetes Care.* 2013; 36(6):1607-12.

Snell EK; Adam EK; Duncan GJ. Sleep and the Body Mass Index and Overweight Status of Children and Adolescents. *Child Development*, 2007, 78, 309-323.

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. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 2004, vol 89.

Suglia SF; Kara S; Robinson WR. Sleep Duration and Obesity among Adolescents Transitioning to Adulthood: Do Results Differ by Sex?. *The Journal of Pediatrics*, 2014.

Sung V, Beebe DW, VanDyke R, Fenchel MC, Crimmins NA, Kirk S, Hiscock H, Amin R, Wake M. Does Sleep Duration Predict Metabolic Risk in Obese Adolescents Attending Tertiary Services? A Cross-Sectional Study. *Sleep*, 2011, 34, 7.

Suprasongsin C, Danadian K, Arslanian S. Hyperglycemic *clamp*: a single experiment to simultaneously assess insulin secretion and insulin sensitivity in children † 420. *Pediatric Research*, 1997; 41:72-72.

Tahara Y, Shibata S. Chronobiology and nutrition. *Neuroscience*, 2013; 253:78–88.

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 (BMI). *Proc 18th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies*, Philadelphia, PA, 2004, p 172.

Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The Genetics of Mammalian Circadian Order and Disorder: Implications for Physiology and Disease. *Nat Rev Genet*. 2008; 9(10):764-75. doi: 10.1038/nrg2430.

Thorleifsdottir B, Björnsson JK, Benediktsdottir B, Gislason T, Kristbjarnarson H. Sleep and sleep habits from childhood to young adulthood over a 10-year period. *J Psychosom Res*. 2002; 53(1):529-37.

Togeiro S M G P; Smith A K. Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. *Rev. Bras. Psiquiatr*. vol.27 suppl.1 São Paulo, maio, 2005.

Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic Model Assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005; 61(2):381-8.

U.S Department of Health and Human Services – National Institutes of Health. Your guide to Healthy Sleep, Revised august 2011.

Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and *clamps* in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002; 25(11):2081-7.

Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*. 2008; 9 Suppl 1:S23-8. doi: 10.1016/S1389-9457(08)70013-3.

Weitzman, E.D., Zimmerman, J.C., Czeisler, C.A., Ronda, J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1983; 56:352–358.

Wiener RC, Shankar A. Association between serum uric acid levels and sleep variables: results from the National Health and Nutrition Survey 2005-2008. *Int J Inflamm*. 2012; 363054. doi: 10.1155/2012/363054.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.

Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol*. 2005; 30(12):625-62.

Yang S, Liu A, Weidenhammer A, Cooksey RC. The role of mPer2 clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology*, 2009; 150:2153–2160.

9 APÊNDICE

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado (a) Senhor (a)

Será realizado neste semestre um projeto de pesquisa sobre “**BRAMS - Brazilian Metabolic Syndrome Study: Estudo sobre os aspectos clínicos, antropométricos, metabólicos e hormonais da síndrome de resistência à insulina em crianças e adolescentes**” com o objetivo de caracterizar as interações entre hábitos de vida e componentes tradicionais e não-tradicionais da síndrome de resistência à insulina com a ação *in vivo* da insulina, dentro de um amplo espectro de fenótipos que incluam diferentes graus de adiposidade e tolerância à glicose, em crianças e adolescentes de 10 a 16 anos de idade. A pesquisa possibilita o planejamento e elaboração de intervenções adequadas de forma a auxiliar na recuperação e/ou manutenção do estado de saúde dessa população.

A pesquisa será desenvolvida sob a responsabilidade do Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto. Para a avaliação, vamos usar meios que não causam nenhum risco para a integridade física, psíquica e social dos participantes. Vamos verificar o peso, medir a altura, circunferências da cintura, quadril, pescoço e coxa, e avaliar o diâmetro abdominal sagital. A composição corporal será avaliada por meio de equipamentos que não causa dor. A pressão arterial também será avaliada. Serão coletadas amostras de sangue venoso após jejum noturno de 12 horas. Os exames bioquímicos que serão realizados são: hemograma, creatinina, glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, ácido úrico, gama glutamiltransferase, hemoglobina glicada, aspartatoaminotransferase, alanina aminotransferase e leucograma. Dosagens bioquímicas referentes à inflamação subclínica, estresse oxidativo e perfil hormonal. Serão dosados também os seguintes marcadores bioquímicos: resistina, leptina, MCP-1, PCR, TNF-alfa, insulina e adiponectina.

Os participantes serão orientados a se apresentarem em jejum de pelo menos doze horas, não fazer exercícios a menos de 12 horas do teste, esvaziarem a bexiga antes de serem avaliados e vestir roupas de tecido leve. Será solicitada a retirada dos sapatos e da meia para a realização das medidas antropométricas. Será solicitada ao participante para levantar a camiseta para as medidas da circunferência da cintura e diâmetro abdominal sagital. Os participantes serão avaliados no Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes (LIMED) – Gastrocentro – FCM – UNICAMP, em uma sala reservada, por profissionais capacitadas para tal.

Os participantes serão convidados a responder os seguintes questionários: Questionário Internacional de Atividade Física – Versão Curta, Questionário de Frequência Alimentar, Recordatório Alimentar 24 Horas, Prancha de Tanner para auto-avaliação dos Estágios de Maturação sexual e Questionário de Avaliação do estilo de vida

Os participantes serão avaliados pelo médico pediatra para verificar a maturação sexual por meio de exame físico. A avaliação será realizada em local privado por um médico do mesmo sexo que o adolescente para minimizar qualquer constrangimento. Será realizada uma entrevista individual com as adolescentes para investigar a presença de menarca.

Os participantes serão convidados a realizar a auto-avaliação da maturação sexual em ambiente isolado. A auto-avaliação será aplicada expondo-se fotos ao participante para o sexo (mamas e pelos pubianos para meninas; genitais e pelos pubianos para meninos) dos diferentes estádios puberais para que o indivíduo indique qual o seu estágio atual de maturação.

Para a avaliação da idade óssea será realizada radiografia de mão e punho.

Será realizada uma entrevista individual com os pais ou responsável onde serão investigados o peso de nascimento e o ganho de peso aos 2 anos.

O sigilo e a confidencialidade das informações coletadas serão preservados, assim como a identidade dos participantes.

Os participantes poderão fazer quaisquer perguntas antes, durante e após a pesquisa, com direito de se recusar a participar, ou desistir da participação a qualquer momento sem que o atendimento do participante no Ambulatório de Obesidade na Criança e Adolescente do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), no Centro de Saúde São Quirino e Centro de Saúde Costa e Silva seja prejudicado ou impedido.

Os participantes serão comunicados dos resultados pelos pesquisadores. Os resultados obtidos na pesquisa tornar-se-ão públicos por meio de publicações/divulgações em eventos científicos, os nomes dos voluntários não serão revelados.

Colocamos-nos à disposição para os esclarecimentos necessários por meio dos telefones de contato do pesquisador responsável, Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto, (19) 3788-9450. Também se encontra a disposição o telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas: (19) 3521-8936.

Assim, solicitamos a Vossa Senhoria o preenchimento dos dados abaixo, referentes à sua autorização para que o seu filho (a) possa participar do projeto.

Desde já, agradecemos a sua colaboração.

Atenciosamente,

Pesquisador responsável Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto

Assinatura da testemunha (se aplicável)

AUTORIZAÇÃO

Eu, _____ declaro por livre e espontânea vontade permiti a participação de _____, com idade de _____ anos data de nascimento (____/____/____) RG: _____ encontrando-se sob a responsabilidade de _____ (pai ou responsável), com _____ anos, cujo grau de parentesco é _____, na pesquisa intitulada "**BRAMS - Brazilian Metabolic Syndrome Study: Estudo sobre os aspectos clínicos, antropométricos, metabólicos e hormonais da síndrome de resistência à insulina em crianças e adolescentes**"

Assinatura do pai ou responsável _____ RG _____

Campinas, _____ de _____ de _____

10.ANEXO – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÈTICA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÈTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.htm

CEP, 26/10/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 900/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).

CAAE: 0696.0.146.146-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “BRAMS - BRAZILIAN METABOLIC SYNDROME STUDY; ESTUDO SOBRE OS ASPECTOS CLÍNICOS, ANTROPOMÉTRICOS, METABÓLICOS E HORMONAIS DA SÍNDROME DE RESISTÊNCIA À INSULINA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Bruno Geloneze Neto

INSTITUIÇÃO: Gastrocentro/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/09/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/10/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Caracterizar as interações entre hábitos de vida e componentes tradicionais e não-tradicionais da síndrome de resistência à insulina com a ação *in vivo* da insulina, dentro de um amplo espectro de fenótipos que incluam diferentes graus de adiposidade e tolerância à glicose

III - SUMÁRIO

Serão avaliadas 1000 crianças e adolescentes com diagnóstico de sobrepeso e obesidade com anamnese, avaliação dos hábitos de vida, antropométrica e composição corporal, pressão arterial, dosagens bioquímicas, além de avaliação dietética, maturação sexual e idade óssea. Após isso será realizada uma análise para estudar as possíveis associações entre a síndrome de resistência à insulina, com as variáveis de interesse descritas acima.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ètica em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.htm

CEP, 26/10/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 900/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0696.0.146.146-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “BRAMS - BRAZILIAN METABOLIC SYNDROME STUDY: ESTUDO SOBRE OS ASPECTOS CLÍNICOS, ANTROPOMÉTRICOS, METABÓLICOS E HORMONAIS DA SÍNDROME DE RESISTÊNCIA À INSULINA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Bruno Geloneze Neto

INSTITUIÇÃO: Gastrocentro/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/09/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/10/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Caracterizar as interações entre hábitos de vida e componentes tradicionais e não-tradicionais da síndrome de resistência à insulina com a ação *in vivo* da insulina, dentro de um amplo espectro de fenótipos que incluam diferentes graus de adiposidade e tolerância à glicose

III - SUMÁRIO

Serão avaliadas 1000 crianças e adolescentes com diagnóstico de sobrepeso e obesidade com anamnese, avaliação dos hábitos de vida, antropométrica e composição corporal, pressão arterial, dosagens bioquímicas, além de avaliação dietética, maturação sexual e idade óssea. Após isso será realizada uma análise para estudar as possíveis associações entre a síndrome de resistência à insulina, com as variáveis de interesse descritas acima.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.