

**RELAÇÕES ENTRE A PRIVAÇÃO DO SONO E A HOMEOSTASE
DE GLICOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**
*ASSOCIATIONS BETWEEN SLEEP DEPRIVATION AND GLUCOSE
HOMEOSTASIS: A SYSTEMATIC REVIEW*

Leonardo da Cunha Guimarães

Camila Amaral do Val

Jacson da Rosa Santos

Laiana Menger

Camilla Lazzaretti

Resumo: O objetivo deste estudo foi avaliar as relações entre a privação do sono e a homeostase de glicose. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, realizada na base de dados PubMed. A busca foi realizada pela combinação dos descritores “*sleep deprivation*” AND “*metabolism*”. Inicialmente, foram listados 2.859 artigos, 1) estudos com adultos de ambos os sexos; 2) casos clínicos; 3) estudos redigidos em inglês ou em português, publicados retrospectivamente até o ano de 2012. Foram excluídos da análise: 1) estudos publicados antes de período estipulado (n= 2.128); 2) estudos com modelo animal (n= 354); 3) estudos com indivíduos em diferentes fases do desenvolvimento (n= 28); 4) estudos de revisão e meta-análises (n= 91); 5) estudos escritos em outros idiomas que não os estipulados (n= 12) e 6) estudos cuja proposta de investigação não apresentara coerência com o objetivo da presente revisão (n= 231). Após a adoção de todos estes critérios de inclusão e exclusão, foram mantidos 13 artigos. Os estudos incluídos mostram que a privação do sono afeta a homeostase de glicose, tanto por aumentar a resistência à insulina, quanto por alterar processos neuroendócrinos. Também se observa que o consumo excessivo de carboidratos e de cafeína agrava tais disfunções. A privação prolongada do sono pode afetar até mesmo a expressão gênica, podendo ocasionar prejuízos na função mitocondrial. Por fim, se observa remissão progressiva da resistência à insulina a medida que indivíduos expostos

à privação do sono possuem seu sono estabilizado. Com os dados aqui discutidos, enfatizamos o papel elementar do sono para a homeostase de glicose que reflete na qualidade de vida em um sentido mais ampliado. Destaca-se a importância de disseminar tais informações no contexto da saúde pública, tendo em vista os prejuízos no ajuste do sono ocasionados pela rotina exacerbada de trabalho, bem como o impacto que tais prejuízos representam para a saúde dos indivíduos.

Palavras-chave: Privação do Sono; Homeostase de Glicose; Metabolismo.

Abstract: The aim of this study was to evaluate the relationship between sleep deprivation and glucose homeostasis. We performed a systematic review carried out in the PubMed database. The search was conducted by combining the descriptors "*sleep deprivation*" AND "*metabolism*". Initially, 2,859 articles were listed, which were analyzed according to the following inclusion criteria: 1) studies with adults of both sexes; 2) clinical cases; 3) studies written in English or Portuguese, retrospectively published up to 2012. Excluded from the analysis were: 1) studies published before the stipulated period (n = 2,128); 2) animal model studies (n = 354); 3) studies with individuals at different stages of development (n = 28); 4) review studies and meta-analyses (n = 91); 5) studies written in languages other than those stipulated (n = 12) and 6) studies whose research proposal was not consistent with the objective of this review (n = 231). After the adoption of all these inclusion and exclusion criteria, 13 articles were maintained. The included studies show that sleep deprivation affects glucose homeostasis, both by increasing insulin resistance and by altering neuroendocrine processes. It is also observed that the excessive consumption of carbohydrates and caffeine exacerbates such dysfunctions. Prolonged sleep deprivation may even affect gene expression, and may cause impairment of mitochondrial function. Finally, progressive remission of insulin resistance is observed as individuals exposed to sleep deprivation have their sleep stabilized. With the data discussed here, we emphasize the elemental role of sleep for glucose homeostasis that reflects on quality of life in a broader sense. The importance of disseminating such information in the context

of public health is emphasized, considering the losses in the adjustment of sleep caused by the exacerbated routine of work, as well as the impact that such damages represent for the health of individuals.

Key-words: Sleep Deprivation; Glucose Homeostasis; Metabolism.

INTRODUÇÃO

O sono é uma atividade fisiológica essencial para a vida dos indivíduos¹. É durante o sono que ocorrem atividades como reparo celular, síntese hormonal, economia de energia e consolidação de memórias de longo-prazo². Por conta de sua relevância, é esperado que um adulto saudável durma cerca de 8 horas por dia, preferencialmente no período da noite, onde ocorre maior síntese de melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal que possibilita maior relaxamento muscular e sono mais qualificado³.

Um fato relevante acerca da melatonina é que ela possui fotossensibilidade, isto é, sensibilidade à estímulos luminosos. Quando a luz é capturada pela retina e decodificada no quiasma óptico, o núcleo supraquiasmático recebe tais informações e auxilia na sinalização do organismo para as funções executadas durante o dia. Isso inclui inibição da produção da melatonina, aumento dos níveis de cortisol e ativação do estado de vigília⁴. Cabe ressaltar que para os mecanismos neurais envolvidos na sincronização do relógio biológico não há distinção entre luz natural e luz artificial. Isso implica dizer que uma vez capturado um estímulo luminoso o organismo será preparado para o estado de vigília, não importando se este estímulo se trata da luz solar ou da luz emitida por um equipamento eletrônico^{5,6}. Estudos realizados com sujeitos expostos a iluminações artificiais durante a noite já demonstraram que estes indivíduos apresentam prejuízos na qualidade do sono^{7,8}.

Outro fator potencialmente prejudicial para a regulação do sono é a necessidade de trabalhar em escalas que envolvem o turno da noite. Quando comparados aos indivíduos que trabalham somente durante o dia, aqueles que participam de escalas no turno da noite apresentam dificuldades para dormir, maior número de interrupções durante o sono e possuem mais sintomas de indisposição e fadiga no dia seguinte⁹.

A exposição a luz artificial e o trabalho em escalas noturnas são dois exemplos das atividades que contribuem para a privação parcial do sono, mas existem inúmeros outros fatores presentes na rotina de grande parte dos indivíduos.

Uma dieta desregrada, com ingestão excessiva de carboidratos simples, alimentos processados (altamente açucarados e ricos em sódio) e pobre em nutrientes, também contribuem para prejuízos na regulação do sono. Cabe salientar que os carboidratos, durante o processo de metabolização, transformam-se em sua maioria em glicose, fonte de energia celular que, em excesso, pode ocasionar complicações como resistência à insulina e conseqüentemente tornar-se fator de risco para o Diabetes Mellitus Tipo 2^{10,11}. Por sua vez, o alto consumo de carboidratos agrava os sintomas da Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS), distúrbio que diminui as horas e a qualidade do sono, e gera por consequência do aumento da gordura corporal, que enfraquece a musculatura respiratória causando desde roncos até interrupções inspiratórias¹². Com a diminuição de peso e controle alimentar há uma melhora no quadro da AOS, e diminuição do risco para complicações cardiovasculares¹². O consumo de bebidas cafeïnadas^{13,14} também é outro fator interferente na qualidade do sono, pois mantêm os indivíduos por mais horas acordados e pode aumentar a pressão arterial.

Perturbações psicológicas podem igualmente prejudicar a qualidade do sono e já foi observado que pacientes com diagnóstico de depressão podem apresentar insônia¹⁵. Com isto, indivíduos depressivos podem possuir aumento da concentração de cortisol no córtex pré-frontal¹⁶ somada à perturbações na concentração de neurotransmissores como a Serotonina (5-HT) e monoaminas, das quais se destaca principalmente dopamina e noradrenalina seriam responsáveis pelos sintomas de insônia¹⁷. Indivíduos diagnosticados com Transtorno Bipolar também podem apresentar privação do sono, especialmente no episódio maníaco, tanto pelo excesso de dopamina em neurônios envolvidos na atenção e na concentração, quanto por questões comportamentais, uma vez que estes indivíduos realizam excessivas atividades durante o episódio maníaco¹⁸.

Independente dos fatores desencadeantes, a privação do sono apresenta prejuízos clinicamente relevantes para o indivíduo. Já foi observado prejuízos no desempenho de funções cognitivas como atenção e concentração em indivíduos com privação parcial de

sono¹⁹. Há também relatos de indivíduos com prejuízos na consolidação de memórias de longo-prazo associados à privação do sono^{20,21}. Tal fato reflete clinicamente em prejuízos importantes em aprendizagem, uma vez que a aprendizagem depende diretamente da capacidade de reter novas informações e evocá-las posteriormente²². Por fim, há estudos demonstrando perturbações hormonais relacionadas à privação do sono.

Nesta revisão, apresentamos estudos relatando alterações na homeostase relacionadas à privação do sono. Igualmente, discutimos suas repercussões clínicas, apresentando também os mecanismos neurofisiológicos e neuroendócrinos subjacentes às alterações metabólicas aqui apresentadas. Como objetivo do presente estudo, buscou-se avaliar as relações entre a privação do sono e alterações na homeostase de glicose, tanto por meio do aumento da resistência à insulina quanto por desajustes metabólicos e neuroendócrinos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada na base de dados PubMed a partir da combinação dos descritores “*sleep deprivation*” e “*metabolism*”, ambos validados na base de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A sintaxe de busca ocorreu entre os meses de março e maio do ano de 2017. Inicialmente, a combinação dos descritores apresentou 2.865 artigos, os quais foram classificados com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir. Todos os resumos foram lidos por pares, e os artigos candidatos à inclusão foram lidos na íntegra por pelo menos dois pesquisadores individualmente, sendo comparados os resultados da avaliação a posteriori.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Tendo em vista o número expressivo de estudos e a grande disparidade entre suas metodologias, foram necessários diferentes critérios para manter os dados em conformidade com o objetivo da pesquisa. Considerando a existência de variações significativas na regulação do sono em diferentes fases do desenvolvimento, bem como

a necessidade de elucidar tal problemática em indivíduos humanos com base em estudos atualizados, foram incluídos somente: 1) estudos com adultos de ambos os sexos; 2) estudos experimentais e casos clínicos em humanos; 3) estudos redigidos em inglês ou em português, publicados retrospectivamente até o ano de 2012, tendo em vista que nos últimos anos houveram novas técnicas de investigação e descobertas acerca da privação do sono (e.g. avanços em técnicas de neuroimagem), de modo que na presente revisão buscou-se apresentar apenas estudos empíricos discutidos a partir de tais achados.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da análise: 1) estudos publicados antes de período estipulado ($n= 2.128$); 2) estudos com modelo animal ($n= 354$); 3) estudos com indivíduos em diferentes fases do desenvolvimento ($n= 28$); 4) estudos de revisão e meta-análises ($n= 91$), pois embora potencialmente relevantes e consultados para embasamento teórico dos autores, incluir os estudos de revisão e meta-análises encontrados se desviaria do objetivo de apresentar, na presente revisão, apenas resultados discutidos a partir dos novos achados acerca dos mecanismos neurais do sono e da regulação do metabolismo, conforme descrito na seção “*Crítérios de Inclusão*”; 5) estudos escritos em outros idiomas que não os estipulados ($n= 12$) e 6) estudos cuja proposta de investigação não apresentara coerência com o objetivo da presente revisão ($n= 231$). Após a adoção de todos estes critérios de inclusão e exclusão, foram mantidos 13 artigos, conforme apresentamos na Figura 1.

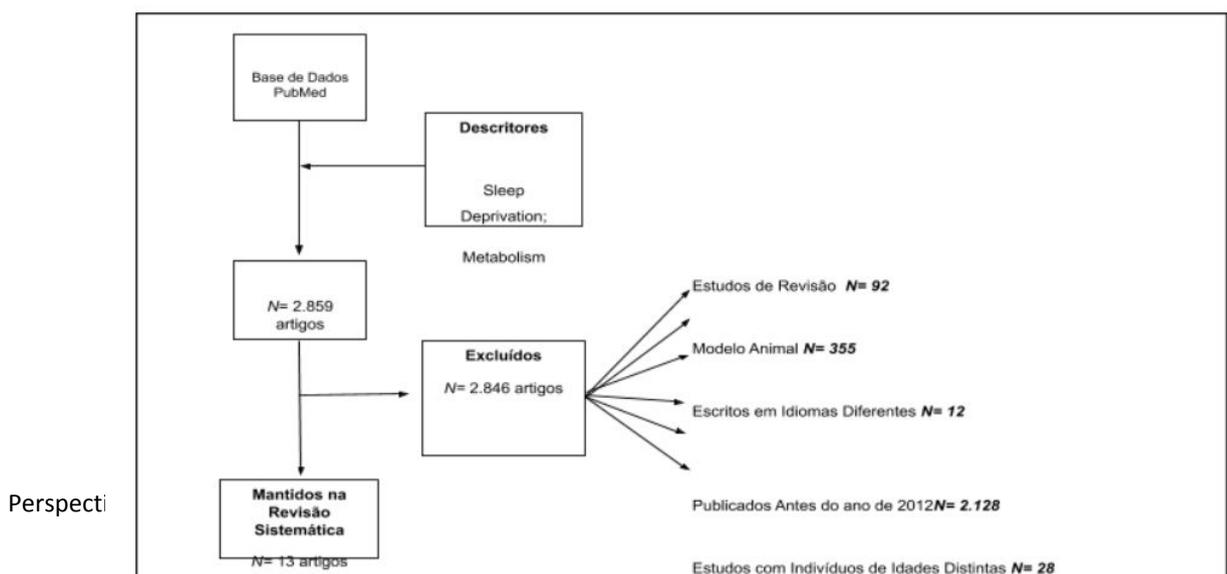


Figura 1. Fluxograma de busca de artigos. **Fonte:** autoria própria, 2017.

RESULTADOS

O termo homeostase refere-se ao equilíbrio de propriedades fisiológicas que permitem a adaptação funcional do organismo. Homeostase da glicose, por sua vez, está relacionada com a forma que o organismo equilibra os níveis de glicose na corrente sanguínea através de processos bioquímicos. Foram incluídos 13 artigos nesta revisão que abordam as relações entre a privação do sono e a homeostase de glicose²³⁻³⁵.

Tabela 1. Características Básicas dos Estudos

	Desenho Experimental	Tamanho da Amostra	Resultados
Gil-Lozano et al 2016 ²³	Ensaio Clínico Randomizado	N= 8	Exposição noturna à luz altera qualidade do sono e aumenta resistência à insulina.
Rasaei et al 2016 ²⁴	Ensaio Randomizado Cruzado	N= 42	O risco de desenvolver resistência à insulina e consequentemente diabetes mellitus tipo 2 é maior naqueles indivíduos privados do sono que utilizam bebidas cafeinadas para manejar o sono do que naqueles que consomem menos cafeína
Eckel et al 2015 ²⁵	Ensaio Clínico Randomizado	N= 12	Consumo de carboidratos após às 22h prejudica qualidade do sono e provoca resistência à insulina.

Nedelcheva, Imperial e Penev 2012 ²⁶	Ensaio Clínico Descritivo	N= 10	Indivíduos com consumo equilibrado de carboidratos, ainda que expostos à privação parcial do sono, apresentam menos redução da sensibilidade à insulina que indivíduos com dieta desequilibrada.
Van den Berg et al 2016 ²⁷	Ensaio Randomizado Cruzado	N= 16	Quantidade reduzida do sono pode prejudicar a oxidação de ácidos graxos e prejudicar a função mitocondrial.
Cedernaes et al 2016 ²⁸	Ensaio Randomizado Cruzado	N= 16	Ainda que esteja associada ao aumento da resistência à insulina, os danos metabólicos de uma única noite com sono prejudicado são facilmente reparados em indivíduos saudáveis.
Speath 2015 ²⁹	Ensaio Clínico Randomizado	N= 18	Dormir mais que 9h por noite também pode aumentar a resistência à insulina e causar danos metabólicos.
Roao et al 2015 ³⁰	Ensaio Randomizado Cruzado	N= 14	Privação parcial do sono aumenta resistência à insulina e pode causar elevação dos níveis de cortisol em alguns indivíduos.
Broussard et al 2015 ³¹	Ensaio Randomizado Cruzado	N= 7	Privação do sono pode causar resistência à insulina, aumento dos níveis de cortisol e aumento

				da necessidade de ingestão calórica.
Reynolds et al 2012 ³²	Ensaio Clínico Descritivo	N= 14		Privação do sono aumenta resistência à insulina e aumento dos níveis de cortisol em homens.
Chennaoui et al 2014 ³³	Estudo Clínico Descritivo	N= 12		25h consecutivas sem dormir pode ocasionar alterações na expressão gênica.
Leproult et al 2014 ³⁴	Ensaio Clínico Randomizado	N= 26		Desajustes no ritmo circadiano promove aumento da resistência à insulina, podendo ser um potencial fator de risco para diabetes mellitus tipo 2 e processos inflamatórios.
Leproult et al 2015 ³⁵	Ensaio Clínico Randomizado	N= 16		A privação do sono prejudica a sensibilidade à insulina bem como a extensão do sono em indivíduos expostos à privação ocasiona remissão das disfunções metabólicas.

Gil-Lozano et al (2016)²³ avaliaram a resistência à insulina em indivíduos cuja exposição à luz no período da noite ocasionava perturbações da qualidade do sono, e perceberam que estes sujeitos apresentam maior resistência à insulina do que indivíduos com sono típico.

Alguns fatores podem influenciar na forma como a privação do sono afeta a resistência à insulina. O estudo de Rasaei et al (2016)²⁴ sugere que indivíduos que façam uso de bebidas cafeinadas no período em que estão parcialmente privados do sono apresentam mais probabilidade de desenvolver resistência à insulina do que indivíduos

dormindo o mesmo número de horas sem a adição de cafeína. Já o estudo de Eckel et al (2015)²⁵ demonstra que o consumo de carboidratos após às 22h intensifica os efeitos da privação do sono no que se refere à resistência à insulina por parte dos tecidos. Por fim, Nedelcheva, Imperial e Penev (2012)²⁶ investigaram os efeitos da privação do sono sob a homeostase de glicose em indivíduos submetidos à uma dieta hipocalórica com baixo consumo de carboidratos, e encontraram diminuição ou menor resistência à insulina nestes indivíduos, reforçando a hipótese de que somada à privação do sono, a alimentação esteja envolvida no processo de resistência à insulina.

Um único estudo analisou níveis plasmáticos de acilcarnitinas em indivíduos expostos à privação parcial do sono²⁷. Considerando que as acilcarnitinas são intermediários importantes para a oxidação de ácidos graxos mitocondriais, tal estudo sugere que a privação parcial do sono possa prejudicar de forma significativa a função mitocondrial.

Quando a privação parcial do sono ocorre em uma noite de forma isolada, Cedernaes et al (2016)²⁸ demonstraram que a resistência à insulina é aumentada durante o jejum, mas que a produção deste hormônio atinge seu nível basal durante a fase cefálica da digestão. Igualmente importante é observar que o sono em excesso também causa danos metabólicos. Speath (2015)²⁹ sugere que dormir mais do que 9h por noite pode ter um efeito paradoxal quando se tenta aumentar a sensibilidade à insulina em indivíduos com desajustes do ritmo circadiano.

Os estudos de Roao et al (2015)³⁰ e Broussard et al (2015)³¹ apresentam juntamente de um aumento significativo da resistência à insulina um notável aumento do volume de cortisol em indivíduos expostos à privação do sono. Reynolds et al (2012)³² também encontraram variações na expressão do cortisol concomitante à resistência à insulina em indivíduos com privações parciais do sono. Analisando uma amostra composta por 12 homens saudáveis, Chennaoui et al (2014)³³ observaram que 25h de privação de sono podem alterar inclusive a expressão genômica. Já o estudo de Leproult et al (2014)³⁴ demonstra que desajustes no ritmo circadiano, mesmo em indivíduos com duração típica do sono, pode aumentar o risco para Diabetes Mellitus Tipo 2 e processos inflamatórios.

Uma intervenção feita por Leproult et al (2015)³⁵ demonstrou que indivíduos com privação crônica do sono e resistência à insulina apresentam remissão progressiva da resistência à insulina a medida em que possuem seu sono ampliado. Este estudo reforça a participação da privação do sono no processo de dessensibilização deste hormônio.

DISCUSSÃO

Os estudos aqui incluídos mostram o desfecho da privação do sono sobre a resistência à insulina e homeostase de glicose por diferentes razões. O simples fato de ter o sono prejudicado pela exposição à luz, como demonstrou o estudo de Gil-Lozano et al (2016)²³, parece ser um fator de risco para aumentar a resistência à insulina. O *delay* encontrado pelos indivíduos expostos à luz durante a noite para iniciar seu sono se deve ao efeito sobre a melatonina, que tem sua produção reduzida quando o indivíduo é exposto a este contexto de hiperestimulação luminosa, conforme já mencionado^{5,6}. Em conformidade com tal hipótese, já foi observado que a privação do sono de ondas lentas, cuja qualidade é diretamente influenciada pelos níveis de melatonina, diminui a sensibilidade celular perante moléculas de insulina³⁶.

Os hábitos alimentares influenciam substancialmente na qualidade do sono e na homeostase de glicose, tanto pela interface existente entre essas duas variáveis já apresentadas nesta revisão²⁴⁻²⁶, quanto por características individuais. O consumo de bebidas cafeïnadas após às 17hs, por exemplo, está diretamente associado à perturbações na qualidade do sono, ainda que não ocasione insônia ou privação parcial em todos os indivíduos³⁷⁻³⁹. Por conta disso, indivíduos que consomem bebidas cafeïnadas de forma excessiva apresentam maior resistência à insulina e maiores níveis de glicemia sanguínea, conforme demonstrou o estudo de Rasaei et al (2016)²⁴, incluído na presente revisão. Já o consumo exacerbado de carboidratos pode prejudicar a homeostase de glicose tanto pelo envolvimento na regulação do sono, como demonstrado no estudo de Eckel et al (2015)²⁵, quanto por propriedades bioquímicas específicas deste substrato energético. As influências de propriedades específicas do carboidrato na resistência à insulina tornam-se mais evidentes quando se compara o

estudo de Eckel et al (2015)²⁵ com o estudo de, Nedelcheva, Imperial e Penev (2012)²⁶, que demonstrou que indivíduos com consumo equilibrado de carboidratos, ainda que privados do sono, apresentam redução pouco significativa da resistência à insulina.

O estudo de Cedernaes et al (2016)²⁸ mostra que a privação parcial do sono em uma noite isolada não causa grandes implicações na homeostase dos níveis de glicose. Todavia, cabe ressaltar que o estudo em questão avaliou 16 homens adultos, não-fumantes, sem diagnóstico de doenças cardiovasculares, respiratórias ou neurológicas e com hábitos alimentares e rotina diária de sono consideravelmente equilibrados. Um estudo publicado em 2010⁴⁰ havia encontrado prejuízos maiores em indivíduos expostos a privação parcial do sono em uma única noite, mas tal estudo incluiu homens e mulheres, igualmente saudáveis, porém com características metabólicas e hábitos alimentares bastante distintas.

Merecem especial atenção os estudos de Roao et al (2015)³⁰, Broussard et al (2015)³¹ e Reynolds et al (2012)³² indicam que a privação do sono não somente influencia a homeostase glicêmica como também desregula os níveis do cortisol. Somando-se as amostras dos três estudos, foram observados 35 indivíduos adultos, de ambos os sexos, os quais, em maior ou menor intensidade, apresentaram alterações importantes em ambos, resistência à insulina e níveis de cortisol, após a privação do sono.

Tendo analisado 12 indivíduos do sexo masculino, Chennaoui et al (2014)³³ observaram que a privação do sono pode alterar a expressão de alguns genes, favorecendo a presença de fatores inflamatórios. Não há consenso na literatura acerca dos mecanismos envolvidos em tal processo. Todavia, quando se compara tal estudo com o estudo de Leproult et al (2014)³⁴, que demonstra que desajustes do ritmo circadiano, ao afetar o metabolismo de glicose, mostram-se como um potencial fator de risco para o Diabetes Mellitus Tipo 2, percebe-se o quão impactante pode ser o desfecho metabólico da privação do sono. Cabe ressaltar que o Diabetes Mellitus Tipo 2 vem sendo descrito na literatura como um fator de risco para a Doença de Alzheimer (DA)⁴¹, e sabe-se também que indivíduos acometidos pela DA possuem sono conturbado e diversos despertares noturnos.

Os estudos de Speath (2015)²⁹ e Leproult et al (2015)³⁵ possuem grande valor para a presente revisão. O trabalho realizado por Speath (2015)²⁹ sugere que dormir em excesso também pode prejudicar a sensibilidade à insulina, pois observou tal desfecho em indivíduos após dormiram mais do que 9h por noite. Tal resultado já havia sido encontrado por pesquisadores canadenses, que compararam os índices glicêmicos e a resistência à insulina em indivíduos submetidos a dormir menos de 6h por noite com indivíduos submetidos a dormir mais de 9h por noite, tendo encontrado disfunções semelhantes e risco para desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo 2 em ambos os grupos⁴². Já Leproult et al (2015)³⁵ encontraram melhores índices de sensibilização à insulina em indivíduos com o ritmo circadiano reajustado, principalmente quando submetidos à atividades físicas de forma concomitante. Além de reforçar as relações entre o sono qualificado e a homeostase de glicose, este estudo também enfatiza o auxílio da prática de atividades físicas neste contexto, fator que vem sendo bastante documentado na literatura científica^{43,44,45}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma importante limitação do presente estudo foi não incluir ensaios clínicos com crianças e idosos em seus resultados. Tal critério de exclusão justifica-se pela notável discrepância do ritmo circadiano e dos mecanismos moduladores do sono nestas duas fases do desenvolvimento, de modo que incluir tal população dificultaria a análise dos dados, podendo inclusive prejudicar a validade dos achados. Ainda assim, é importante que estudos futuros possam se dedicar a apresentar dados incluindo tais sujeitos. Tratando-se de estudos de revisão, parece pertinente que se analise em estudos individuais a população idosa e a população infantil, tendo em vista as especificidades mencionadas de cada fase do desenvolvimento.

Com a presente revisão, foi possível observar que as relações entre a qualidade do sono e a homeostase da glicose vem sendo sistematicamente descrita na literatura. Existem inúmeros fatores que parecem articular tais elementos, sendo mais evidente as alterações que o organismo precisa realizar para se readaptar quando o indivíduo é exposto à privação do sono.

Os dados aqui apresentados mostram que o prejuízo na qualidade e na quantidade de horas dormidas representam um fator de risco para disfunções metabólicas, incluindo Diabetes Mellitus Tipo 2 e Síndrome Metabólica. Destaca-se que tais disfunções acarretam consequências mais drásticas para a vida do indivíduo quando não são devidamente tratadas, pois a hiperglicemia sanguínea e a resistência à insulina estão associadas a fatores inflamatórios e degenerativos, sendo inclusive um potencial fator de risco para a DA⁴¹. Em síntese, os dados apresentados na presente revisão sistemática demonstram que a privação do sono é um fator de risco para diferentes desordens devido a suas relações com a homeostase de glicose, bem como o cuidado com o sono em quantidade e qualidade satisfatórias um importante fator de prevenção. Do ponto de vista clínico, a presente revisão contribui demonstrando que o sono em quantidade e qualidade satisfatórias pode prevenir desordens metabólicas e outras complicações decorrentes das mesmas.

REFERÊNCIAS

1. Farrell PC, Richards G. Recognition and treatment of sleep-disordered breathing: an important component of chronic disease management. *Journal of Translational Medicine*. 2017;15:114. doi:10.1186/s12967-017-1211-y.
2. Tham EK, Schneider N, Broekman BF. Infant sleep and its relation with cognition and growth: a narrative review. *Nature and Science of Sleep*. 2017;9:135-149. doi:10.2147/NSS.S125992.
3. Madsen MT, Isbrand A, Andersen UO, et al. The effect of MELatonin on Depressive symptoms, Anxiety, Circadian and Sleep disturbances in patients after acute coronary syndrome (MEDACIS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18:81. doi:10.1186/s13063-017-1806-x.

4. Meissl H, Yañez J. Pineal photosensitivity: a comparison with retinal photoreception. *Acta Neurobiol Exp.* 1994;54:19-29.
5. Contín MA, Benedetto MM, Quinteros-Quintana ML, Guido ME. Light pollution: the possible consequences of excessive illumination on retina. *Eye.* 2016;30(2):255-263. doi:10.1038/eye.2015.221.
6. Robert KA, Lesku JA, Partecke J, Chambers B. Artificial light at night desynchronizes strictly seasonal reproduction in a wild mammal. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2015;282(1816):20151745. doi:10.1098/rspb.2015.1745.
7. Kozaki T, Kubokawa A, Taketomi R, Hatae K. Effects of day-time exposure to different light intensities on light-induced melatonin suppression at night. *Journal of Physiological Anthropology.* 2015;34(1):27. doi:10.1186/s40101-015-0067-1.
8. Chang A-M, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2015;112(4):1232-1237. doi:10.1073/pnas.1418490112.
9. Jensen HI, Markvart J, Holst R, et al. Shift work and quality of sleep: effect of working in designed dynamic light. *International Archives of Occupational and Environmental Health.* 2016;89:49-61. doi:10.1007/s00420-015-1051-0.
10. Das SK, Vail TA, Lebrón-Torres N, et al. Association of nutrition club membership with markers of health: a cross sectional study. *BMC Public Health.* 2017;17:310. doi:10.1186/s12889-017-4219-6.

11. Nadella S, Indyk JA, Kamboj MK. Management of diabetes mellitus in children and adolescents: engaging in physical activity. *Translational Pediatrics*. 2017;6(3):215-224. doi:10.21037/tp.2017.05.01.
12. Dobrosielski DA, Papandreou C, Patil SP, Salas-Salvadó J. Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2017;26(144):160110. doi:10.1183/16000617.0110-2016.
13. Onaolapo JO, Onaolapo YA, Akanmu AM, Olayiwola G. Caffeine and sleep-deprivation mediated changes in open-field behaviours, stress response and antioxidant status in mice. *Sleep Science*. 2016;9(3):236-243. doi:10.1016/j.slsci.2016.10.008.
14. Spaeth AM, Goel N, Dinges DF. The Cumulative Neurobehavioral and Physiological Effects of Chronic Caffeine Intake: Individual Differences and Implications for the Use of Caffeinated Energy Products. *Nutrition reviews*. 2014;72(0 1):34-47. doi:10.1111/nure.12151.
15. Bhandari PM, Neupane D, Rijal S, Thapa K, Mishra SR, Poudyal AK. Sleep quality, internet addiction and depressive symptoms among undergraduate students in Nepal. *BMC Psychiatry*. 2017;17:106. doi:10.1186/s12888-017-1275-5.
16. Abell JG, Shipley MJ, Ferrie JE, Kivimäki M, Kumari M. Recurrent short sleep, chronic insomnia symptoms and salivary cortisol: A 10-year follow-up in the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:91-99. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.02.021.

17. Finan PH, Smith MT. The Comorbidity of Insomnia, Chronic Pain, and Depression: Dopamine as a Putative Mechanism. *Sleep medicine reviews*. 2013;17(3):173-183. doi:10.1016/j.smr.2012.03.003.
18. Houghton KT, Forrest A, Awad A, et al. Biological rationale and potential clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, insomnia and anxiety: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013433. doi:10.1136/bmjopen-2016-013433.
19. Bermudez EB, Klerman EB, Czeisler CA, Cohen DA, Wyatt JK, Phillips AJK. Prediction of Vigilant Attention and Cognitive Performance Using Self-Reported Alertness, Circadian Phase, Hours since Awakening, and Accumulated Sleep Loss. Vyazovskiy V, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0151770. doi:10.1371/journal.pone.0151770.
20. Krishnan HC, Gandour CE, Ramos JL, Wrinkle MC, Sanchez-Pacheco JJ, Lyons LC. Acute Sleep Deprivation Blocks Short- and Long-Term Operant Memory in *Aplysia*. *Sleep*. 2016;39(12):2161-2171. doi:10.5665/sleep.6320.
21. Havekes R, Park AJ, Tudor JC, et al. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1. Takahashi JS, ed. *eLife*. 2016;5:e13424. doi:10.7554/eLife.13424.
22. Casey RG, Corcoran NM, Larry Goldenberg S. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. *Asian Journal of Andrology*. 2012;14(2):226-231. doi:10.1038/aja.2011.108.
23. Gil-Lozano M, Hunter PM, Behan LA, Gladanac B, Casper TF, Brubaker PL. Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent

- glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016;310(1):41-50
24. Rasaei B, Talib RA, Noor MI, Karandish M, Karim NA. Simultaneous coffee caffeine intake and sleep deprivation alter glucose homeostasis in Iranian men: a randomized crossover trial. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2016;25(4):729-739.
25. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, Markwald RR, Smith MR, McHill AW et al. Morning circadian misalignment during short sleep duration impacts insulin sensitivity. *Curr Biol*, 2015;25(22):3004-10.
26. Nedeltcheva AV, Imperial JG, Penev PD. Effects of sleep restriction on glucose control and insulin secretion during diet-induced weight loss. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012;20(7):1379-1386. doi:10.1038/oby.2012.97.
27. Van den Berg R, Mook-Kanamori DO, Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Lammers GJ et al. A single night of sleep curtailment increases plasma acylcarnitines: novel insights in the relationship between sleep and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys*, 2016;1:145-51.
28. Cedernaes J, Lampola L, Axelsson EK, Liethof L, Hassanzadeh S, Yeganeh A et al. A single night of partial sleep loss impairs fasting insulin sensitivity but does not affect cephalic phase insulin release in young men. *J Sleep Res*, 2016;25(1):5-10
29. Spaeth AM. Additional Sleep Duration Associates with Improved Blood Sugar Regulation. *Sleep*. 2015;38(5):663-664. doi:10.5665/sleep.4648.
30. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, Mulligan K, Schambelan M, Schwarz J-M. Subchronic Sleep Restriction Causes Tissue-Specific Insulin Resistance. *The*

- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(4):1664-1671.
doi:10.1210/jc.2014-3911.
31. Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E, Tasali E, Brady MJ. Impaired Insulin Signaling in Human Adipocytes After Experimental Sleep Restriction: A Randomized, Crossover Study. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):549-557. doi:10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00005.
32. Reynolds AC, Dorrian J, Liu PY, et al. Impact of Five Nights of Sleep Restriction on Glucose Metabolism, Leptin and Testosterone in Young Adult Men. Mistlberger RE, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41218.
doi:10.1371/journal.pone.0041218.
33. Chennaoui M, Drogou C, Sauvet F, Gomez-Merino D, Scofield DE, Nindl BC. Effect of acute sleep deprivation and recovery on insulin-like growth factor-I responses and inflammatory gene expression in healthy men. *Eur Cytokine Netw*, 2014;25(3):52-7.
34. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian Misalignment Augments Markers of Insulin Resistance and Inflammation, Independently of Sleep Loss. *Diabetes*. 2014;63(6):1860-1869. doi:10.2337/db13-1546.
35. Leproult R, Deliens G, Gilson M, Peigneux P. Beneficial Impact of Sleep Extension on Fasting Insulin Sensitivity in Adults with Habitual Sleep Restriction. *Sleep*. 2015;38(5):707-715. doi:10.5665/sleep.4660.
36. Shaw ND, McHill AW, Schiavon M, et al. Effect of Slow Wave Sleep Disruption on Metabolic Parameters in Adolescents. *Sleep*. 2016;39(8):1591-1599. doi:10.5665/sleep.6028.

37. Park S, Lee Y, Lee JH. Association between energy drink intake, sleep, stress, and suicidality in Korean adolescents: energy drink use in isolation or in combination with junk food consumption. *Nutrition Journal*. 2016;15:87. doi:10.1186/s12937-016-0204-7.
38. Thakre TP, Deoras K, Griffin C, Vemana A, Podmore P, Krishna J. Caffeine Awareness in Children: Insights from a Pilot Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(7):741-746. doi:10.5664/jcsm.4848.
39. Tran J, Lertmaharit S, Lohsoonthorn V, et al. Daytime Sleepiness, Circadian Preference, Caffeine Consumption and Use of Other Stimulants among Thai College Students. *Journal of public health and epidemiology*. 2014;8(6):202-210. doi:10.5897/JPHE2014.0620.
40. Donga E, van Dijk M, Biermasz MR, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010;95(6):2963–2968. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2430>
41. Guimarães L, Lazzaratti C. Doença de alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: relações metabólicas e neurodegenerativas. *R. Perspect. Ci. e Saúde* 2017;2(1): 113-123.
42. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Astrup A, Tremblay A. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: analyses of the Quebec Family Study. *Sleep Med*. 2009;10(8):919-24.
43. Ambery AG, Tackett L, Penque BA, Brozinick JT, Elmendorf JS. Exercise training prevents skeletal muscle plasma membrane cholesterol accumulation,

- cortical actin filament loss, and insulin resistance in C57BL/6J mice fed a western-style high-fat diet. *Physiological Reports*. 2017;5(16):e13363. doi:10.14814/phy2.13363.
44. Shakil-ur-Rehman S, Karimi H, Gillani SA. Effects of supervised structured aerobic exercise training program on fasting blood glucose level, plasma insulin level, glycemic control, and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2017;33(3):576-580. doi:10.12669/pjms.333.12023.
45. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport — Exercise Medicine*. 2016;2(1):e000143. doi:10.1136/bmjsem-2016-000143.