

MARK THOMAZ UGLIARA BARONE

**CICLO VIGÍLIA/SONO EM PORTADORES DE
DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Luiz Silveira Menna Barreto

Versão Original

São Paulo
2011

RESUMO

Barone MTU. Ciclo vigília/sono em portadores de diabetes mellitus tipo 1 [Tese (Doutorado em Fisiologia Humana)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2011.

Associações entre diabetes mellitus e controle glicêmico com aspectos do sono têm chamado a atenção da comunidade científica ultimamente. Nosso objetivo, no presente estudo, foi avaliar possíveis relações entre o diabetes mellitus tipo 1 e controle glicêmico, e o ciclo vigília/sono. Para isso recrutamos 18 voluntários portadores de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (idade: $26,3 \pm 5,1$), sem complicações crônicas, não obesos, não usuários de medicamentos que alteram o sono, não trabalhadores noturnos ou em turnos, e sem diagnóstico prévio de distúrbio do sono. Recrutamos também 9 voluntários para o grupo controle (idade: $28,8 \pm 5,3$), com as mesmas características, porém não portadores de diabetes. Os dados foram coletados através de: diário de sono e de glicemia, de actímetria (Tempatilumi) durante 10 dias consecutivos, polissonografia, dosagem de 6-sulfatoximelatonina (6-SMT) na urina noturna de 12 h, e questionário de sonolência de Epworth. Os voluntários DM1 tiveram a glicose monitorada durante o exame de polissonografia através de sensor subcutâneo (equipamento CGMS[®], Medtronic). Destacamos os seguintes resultados: a) níveis significativamente mais elevados de 6-SMT no grupo controle, comparado ao grupo de indivíduos DM1 com a média da glicemia alta (>154 mg/dl); b) correlação negativa entre a média da glicemia dos indivíduos com a média da glicemia baixa (<154 mg/dl) e a média da qualidade do sono; c) correlação positiva entre a média da latência do sono e a média da glicemia e a variabilidade glicêmica; d) a privação de sono durante a semana foi maior no grupo DM1 que no grupo controle; e) correlação positiva entre o número de despertares completos e microdespertares e a hemoglobina glicada; f) correlação negativa entre a média da glicemia dos indivíduos DM1 com a média da glicemia baixa (<154 mg/dl) e a média da duração do repouso noturno. A associação entre controle glicêmico e o ciclo vigília/sono é evidenciada no presente estudo. A duração inadequada, a baixa qualidade, a fragmentação do sono e a secreção reduzida de melatonina, possivelmente, favoreceram um pior controle glicêmico em DM1. Por outro lado, entendemos que indivíduos DM1, com melhor controle em termos de média e variabilidade glicêmica, podem se beneficiar de maior secreção de melatonina

noturna e menor fragmentação e latência do sono. Esse controle mais adequado, além de regularizar o ciclo vigília/sono, potencialmente, previne ou retarda o desenvolvimento de complicações crônicas, aumentando a qualidade de vida desses indivíduos.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 1. Ciclo vigília/sono. Melatonina. Sono. Cronobiologia.

ABSTRACT

Barone MTU. Sleep/Wake cycle in individuals with type 1 diabetes mellitus [Ph.D. Thesis (Human Physiology)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2011.

Associations of diabetes mellitus and glycemic control with sleep have been attracting the attention of the scientific community. Our goal in this study was to evaluate the relationship of type 1 diabetes mellitus and glycemic control with the sleep/wake cycle. For this purpose we recruited 18 volunteers with type 1 diabetes mellitus (T1DM) (age: 26.3 ± 5.1), non-obese, free of diabetes chronic complications and of drugs that affect sleep, non-night or -shift workers and without previous diagnostic of sleep disorder. We also recruited nine volunteers for the control group (age: 28.8 ± 5.3), with the same characteristics, but without diabetes. Data were collected through: sleep and blood glucose diaries and actigraphy (Tempatilumi) for 10 consecutive days, polysomnography, measurement of 6-sulphatoxymelatonin (6-SMT) in 12 h night urine, and the Epworth sleepiness questionnaire. The T1DM volunteers had the glucose monitored during polysomnography through subcutaneous sensor (CGMS ®, Medtronic). Our main results are: a) significantly higher levels of 6-SMT in the control group, compared with the T1DM group of individuals with high glycemic mean (> 154 mg/dl), b) negative correlation between the mean glycemia of subjects with low mean glycemia (<154 mg/dl) and the mean sleep quality, c) a positive correlation between the mean latency sleep and the mean glycemia and the glycemic variability, d) sleep deprivation during the week was higher in T1DM group comparing to the control group, e) positive correlation of the number of full awakenings and arousals with glycated hemoglobin, f) negative correlation between mean glycemia of T1DM individuals with low mean glycemia (<154 mg/dl), and mean duration of nocturnal rest. The association between glycemic control and the sleep/wake cycle is evidenced in this study. The inadequate duration, poor quality, fragmented sleep and reduced secretion of melatonin are possibly favoring a worse glycemic control in T1DM. On the other hand, we understand that T1DM individuals with better glycemic control in terms of mean glycemia and glycemic variability may benefit from increased nocturnal melatonin secretion and less sleep fragmentation and latency, which also regulate the sleep/wake cycle potentially facilitate the maintenance of a good glycemic control, preventing or

delaying the development of chronic complications and improving life quality of these individuals.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus. Sleep/wake cycle. Melatonin. Sleep. Chronobiology.

1 INTRODUÇÃO

1.1 O diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM), grupo de disfunções metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeito na secreção de insulina, na ação deste hormônio, ou ambos (American Diabetes Association, 2011), tem chamado a atenção das autoridades por estar aumentando em prevalência de forma pandêmica. Estima-se que em 2010 o diabetes tenha afetado, no mundo todo, 285 milhões de pessoas, com idade entre 20 e 79 anos (6,4% das pessoas nessa faixa etária). Em 20 anos, portanto em 2030, estima-se que 7,7% da população mundial (aproximadamente 439 milhões de pessoas) seja afetada por diabetes (Sicree et al., 2009). O diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), caracterizado pela combinação da resistência à ação da insulina e resposta compensatória da secreção de insulina inadequada (American Diabetes Association, 2011), é responsável por 85-95% de todos os casos (Sicree et al., 2009). Apesar de todos os grupos serem vulneráveis, a incidência de DM2 tem sido ainda maior em minorias étnicas e povos nativos (Acton et al., 2002). É interessante notar que o DM2, considerado no passado uma doença de idosos, tem acometido cada vez mais crianças, adolescentes e adultos jovens (Wahi et al., 2009). O aumento da prevalência do DM2 no mundo é atribuído principalmente aos seguintes fatores: aumento da expectativa de vida e, portanto, da idade da população, alimentação não saudável, sobrepeso e obesidade, e sedentarismo (Sicree et al., 2009; Keiss et al., 2003).

Já o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), apesar de não ter seu desenvolvimento associado a um estilo de vida favorecedor do desenvolvimento de resistência à ação da insulina e de alterações metabólicas que levam à lenta e progressiva incapacidade de produção suficiente de insulina, também tem tido sua prevalência aumentada (International Diabetes Federation, 2010). Em 2010 o DM1 atingia 479,6 mil crianças entre 0 e 14 anos no mundo, e sua incidência se mostra em franca ascensão de 3% ao ano (IDF, 2010). A maior parte dos casos de DM1 é atribuída à destruição autoimune das células beta pancreáticas, levando à falência das mesmas e consequente deficiência secretória absoluta de insulina (American Diabetes

Association, 2011). Sabe-se que há predisposição genética ligada à destruição autoimune das células beta pancreáticas, assim como fatores ambientais desencadeadores. Porém, estes fatores ainda são pouco conhecidos e estão sendo investigados (American Diabetes Association, 2011).

Enquanto se busca desvendar os fatores ambientais que estariam levando ao aumento da prevalência do DM1, as autoridades, aos poucos, têm se mobilizado para educar a população e tentar reduzir o aumento da incidência de DM2, que tanto onera os cofres públicos. Pelos motivos que discutiremos adiante, entendemos que, apesar dos componentes genéticos associados ao desenvolvimento de ambos os tipos de diabetes e os fatores ambientais que favorecem o desenvolvimento do DM2, o sono adequado pode ser um fator tanto para a redução da incidência de DM2 quanto para a manutenção do bom controle glicêmico em ambos os tipos de diabetes (Barone e Menna-Barreto, 2010). Entendemos que o sono seria visto de forma incompleta caso não se considerasse a vigília. E, anormalidades no ciclo vigília/sono poderiam retratar, em portadores de diabetes, um controle glicêmico inadequado.

A instabilidade glicêmica, frequente em muitos portadores de DM, e fator desencadeante de hiperglicemias e hipoglicemias, produz sintomas como: fadiga, cansaço, sonolência, diminuição do nível de atenção, entre outros. Estes sintomas indicam uma possível influência da glicemia sobre o ciclo vigília/sono, e têm chamado a atenção de pesquisadores que relatam que variações nos níveis de glicemia contribuem para o aumento do risco de acidentes em pessoas que exercem profissões que exigem atenção e alerta constantes, como motoristas de caminhão (Moreno et al., 2003).

Sabe-se bem que as graves complicações, tanto agudas quanto crônicas do DM, podem ser evitadas ou postergadas com um controle adequado da glicemia. Dessa forma, orientações sobre sono de qualidade e duração adequada, devem ser incorporadas às demais orientações clínicas para o controle glicêmico do DM, já que podem contribuir para um melhor controle glicêmico.

1.2 Ritmos circadianos e diabetes

Entre os ritmos circadianos mais estudados, na espécie humana, estão: o ciclo vigília/sono, o ritmo de temperatura central e periférica, e o ritmo de secreção de muitos hormônios, entre os quais se destacam a melatonina, o cortisol e o hormônio de crescimento. Apesar de a literatura, muitas vezes, utilizar os termos ritmo circadiano e ritmo diário como sinônimos, já que ambos tem período de $24h \pm 4h$, formalmente o ritmo só pode ser considerado circadiano quando além exibir essa periodicidade, tenha sido medido com o organismo isolado de pistas temporais do ambiente (Halberg et al., 1977). Por esse motivo, muitos dos ritmos mencionados neste trabalho serão denominados ritmos diários.

A existência de ritmos biológicos talvez tenha sido notada, e chamado a atenção dos seres humanos, desde o surgimento dos *Homo sapiens*. Por que dormimos, por exemplo, é uma questão que comumente aparece já na infância. A observação de ritmos na natureza é encontrada em registros desde a Grécia antiga (Rotenberg et al., 2003). Os ciclos ambientais têm influência tão evidente sobre os ritmos biológicos que a compreensão de que haveriam temporizadores endógenos veio muito depois dos primeiros experimentos sobre o tema. O primeiro registro de observação de ritmo em organismo isolado é sobre o movimento periódico de folhas de uma planta do gênero *Mimosa*, mantida em escuro constante, feita pelo astrônomo De Mairan, em 1729 (Rotenberg et al., 2003). Nessa ocasião, os movimentos foliares regulares, mesmo em isolamento de ciclos ambientais de claro/escuro, já davam pistas da endogenicidade do fenômeno, mas ainda eram entendidos como se a planta sentisse o sol mesmo sem vê-lo.

O caráter endógeno dos ritmos observados na natureza teve muita resistência para ser aceito e, aparentemente, só em 1935 com o cruzamento de plantas de feijão, que possuíam períodos diferentes para os movimentos foliares, a determinação genética da ritmicidade biológica passou a ser aceita (Rotenberg et al., 2003). Quanto à ritmicidade dos fenômenos comportamentais e fisiológicos em seres humanos, os que mais nos interessam no presente estudo são o ciclo vigília/sono e o ritmo de atividade/repouso em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1, além da influência do controle glicêmico sobre esses ritmos, assim como desses ritmos sobre o controle glicêmico. Como veremos adiante, evidências da influencia

do diabetes ou do descontrole glicêmico sobre esses e outros ritmos, podendo levar a achatamento da amplitude e mudanças de fase, têm se acumulado.

Em experimentos tanto com animais, quanto com humanos, já foi indicado que os níveis glicêmicos variam diariamente (Yamamoto et al., 1987; Boden et al., 1996). Esta variação acompanha os ritmos também diários de tolerância à glicose (Van Cauter et al., 1997), de produção hepática de glicose (Cailotto et al., 2005), e de secreção de insulina (Boden et al., 1996; Merl et al., 2004). Autores têm apontado que o ritmo circadiano de secreção de insulina está em oposição de fase ao ritmo de secreção de melatonina, atingindo seus maiores valores durante o dia, em especial pela manhã (Peschke, 2008; Merl et al., 2004). Contudo, a secreção de insulina apresenta também ritmos ultradianos muito evidentes, compostos por pulsos de 5 a 10 minutos e outros de 50 a 120 minutos (Simon e Brandenberger, 2002), e passíveis de mascaramento, por consumo alimentar, por exemplo.

Ademais, o grupo da Dra. Van Cauter, entre outros, tem demonstrado que a tolerância à glicose, em portadores de ambos os tipos de diabetes, varia diariamente de forma bastante distinta da observada em indivíduos não portadores de DM (Simon, 1998; Van Cauter et al., 1997; Scheen e Van Cauter, 1998), parecendo se tratar de inversão de fase desse ritmo. Enquanto portadores de DM apresentam menor tolerância à glicose pela manhã e aumento da tolerância com o passar das horas do dia, indivíduos não acometidos apresentam maior tolerância à glicose pela manhã e diminuição dessa tolerância com o passar das horas do dia.

A amplitude de ritmos circadianos é outro elemento que merece especial atenção. Segundo Mejean et al. (1988), a grande amplitude dos ritmos circadianos de glicemia, observada em portadores de DM, poderia ser considerada como um fenômeno cronopatológico, ou seja, expressão de perturbações do sistema de temporização. De acordo com Aronson (2001), o DM está associado a anormalidades dos padrões temporais diários de diversos processos comportamentais e fisiológicos, que incluem alterações nas variações hormonais diárias, ritmo de atividade locomotora e mudanças na resposta do oscilador circadiano sensível à luz.

Autores, em estudos mais recentes, têm revelado a associação entre metabolismo e ritmos no nível molecular. Como vimos, em indivíduos com diabetes mellitus o ritmo de tolerância à glicose tem sua fase invertida ao de indivíduos sem DM. Isso sugere alterações no sistema de temporização. Camundongos com

mutação em genes do sistema de temporização em suas ilhotas pancreáticas (no caso os genes relógio selecionados foram o *Clock* e o *Bmal1*) tiveram redução nos níveis de expressão e/ou inversão de fase de oscilação de RNA de genes envolvidos na sinalização da insulina, na sensibilidade à glicose e no crescimento e desenvolvimento das ilhotas (Marcheva et al., 2010). Nesses estudos se observou: elevação dos níveis de glicose durante todo o ciclo claro/escuro, sem aumento nos níveis de insulina; aumento da variação da glicemia, em especial no início da fase escura; 50% de redução na secreção de insulina diante de teste de tolerância à glicose; e 23% de diminuição na proliferação das ilhotas, concomitante a tendência de aumento de apoptose das mesmas. Os autores destes estudos concluíram que, pelo fato de mutação em qualquer dos dois genes, *Clock* e *Bmal1*, produzir efeitos muito semelhantes nas células β pancreáticas, o sistema de temporização celular, incluindo sua multiplicidade de genes, tem impacto sobre o funcionamento e desenvolvimento das células β .

Assim, os genes relógios, que estão envolvidos com outras funções, como os ritmos circadianos de atividade/repouso e temperatura, têm papel importante nas células pancreáticas e, portanto, sobre metabolismo (Bass e Takahashi, 2010). Dessa forma, a coincidência entre distúrbios tanto de ritmos biológicos, como o ciclo vigília/sono, quanto do metabolismo energético, pode não ser casual mas sim envolver alterações a nível molecular, ou na expressão de genes relógio, ou mesmo resultarem do atrito entre o geneticamente programado e o comportamento. Este atrito pode se acontecer devido a: 1) demandas sociais que se distanciam das características rítmicas diurnas da espécie humana; 2) trabalhos noturnos, e em longos turnos, que sabidamente favorecem o desenvolvimento de síndrome metabólica e portanto de resistência à ação da insulina e DM2 (Esquirol et al., 2009); 3) descontrole glicêmico, que pode levar ao desajuste do ritmo de secreção de hormônios, alterações do sono, e até mesmo ter efeitos sobre a transcrição gênica (Aronson, 2001; Trento et al., 2008; El-Osta et al., 2008).

Portanto, entendemos que cada vez mais evidências se acumulam demonstrando que, preponderantemente, o controle glicêmico inadequado no DM, tanto do tipo 1 quanto do tipo 2, está associado a alterações em padrões rítmicos; e que alterações em ritmos biológicos estão associadas a alterações metabólicas que podem favorecer o desenvolvimento de DM2 ou agravar o controle glicêmico em indivíduos já acometido por DM.

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

