

**HELOISA GUARITA PADILHA**

**METABOLISMO GLICÍDICO E ADIPOCINAS EM TRABALHADORES EM TURNOS  
FIXOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do título de Mestre em Ciências.

**São Paulo  
2010**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**HELOISA GUARITA PADILHA**

**METABOLISMO GLICÍDICO E ADIPOCINAS EM TRABALHADORES EM TURNOS FIXOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Orientador: Prof. Dr. Marco Túlio de Mello**

**Co-orientadora: Prof. Dra. Cibele Aparecida Crispim**

**São Paulo  
2010**

Padilha, Heloisa Guarita

**Metabolismo glicídico e adipocinas em trabalhadores em turnos fixos/  
Heloisa Guarita Padilha – São Paulo, 2010.**

CXXX, 130p.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós Graduação em Psicobiologia.

Título em inglês: Glucose metabolism and adipokines in fixed shift workers.

1. Metabolismo glicídico. 2.Trabalho em turnos. 3.HOMA-RI. 4. Cortisol. 5. Adipocinas.

**HELOISA GUARITA PADILHA**

**METABOLISMO GLICÍDICO E ADIPOCINAS EM TRABALHADORES EM TURNOS  
FIXOS**

**Presidente da Banca: Prof. Dr. Marco Túlio de Mello**

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. Luciana Catunda Brito**

**Profa. Dra. Nadia Carla Cheik**

**Profa. Dra. Sandra Maria Lima Ribeiro**

**Suplente:**

**Prof. Dr. Ronaldo Vagner Thomatieli dos Santos**

**Aprovada em: ...../...../2010.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOBIOLOGIA**

**Chefe do Departamento de Psicobiologia**

Profa. Dra. Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia**

Prof. Dr. Marco Túlio de Mello

Este trabalho foi realizado no Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM), com o apoio financeiro da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por meio do Programa CEDIP/FAPESP (#998/14303-3).

## DEDICATÓRIA

As minhas filhas Nina e Manu, minha grande inspiração de vida, por toda alegria nos momentos de relax, e por me permitirem realizar este trabalho respeitando minha ausência. Amo vocês, muito!

Ao Padilha, que sempre, sempre me incentivou a continuar. Sábio e companheiro. Obrigada Pá! Você é parte disso e vai com todo meu amor grande parte desta tese prá você. Love you!

A Mami, que me ensinou com muito amor, que tudo que se começa deve se acabar, e bem feito. Princípios básicos de vida. Sabe tudo!

Ao Papi que dentre outras coisas me ensinou que é possível fazer “algumas coisas ao mesmo tempo”, e com muita energia.

A Cibele, inspiração! Tamanha capacidade! A Mami sempre falou que o maior orgulho é quando a gente vê os filhos ficarem melhores do que nós. Esta é minha sensação de você hoje, e eu segui os seus passos. Obrigada, sempre!

Ao Túlio, tremendo formador de pessoas! Encantou-me sempre com sua forma de ver o mundo, de ver e respeitar o aluno, a ciência e a nutrição. E claro, sua risada e astral foram fundamentais para este meu primeiro passo na ciência.

E a minha amiga, companheira e sócia de vida Tania Rodrigues, por ser tão madura e sábia, deixando que a vida de cada um tome seu rumo, olhando de longe, mas sempre muito perto. A tese é nossa.

A nutrição e a vida. Pois sem elas não teria energia e sabedoria para chegar até aqui.

## AGRADECIMENTOS

- Às amigas Rose, Marilu e Tatá, por todos os sorrisos e por manterem a nossa casa e nossas filhas tão bem nos momentos que não pude estar. Vocês são muito especiais. Obrigada e muito carinho!
- Ao meu irmão Dario, que sempre me deu muita força e me emprestou seu Oasis, onde pude ter a tranqüilidade que precisava para entender um pouco desta ciência, sem que ninguém me achasse. Dá, sem palavras...thank you.
- Ao Prof. Dr. Sérgio Tufik pelo exemplo na ciência, na formação de grupo e visão de futuro. Parabéns! Orgulho fazer parte de um grupo com esta representação internacional.
- À querida, queridíssima amiga Ioná, que sempre, desde o primeiro dia, sorriu, agradeceu, compreendeu e contribuiu com muita competência para a minha formação. Obrigada lo, prazer em te conhecer!
- À turma do CEPE! Que lugar especial. Quanta gente bacana, que primeiro é gente e depois pesquisador. Em especial a Cleide, Gisele, Samantha, Caju, Andrea, Silvio Jr., Franco, Ritinha, Noler, Vermeio, e tantos outros.
- Aos mestres Hanna Karen, Cabeça, Ricardo Cassilhas e Marquinho, pela inspiração, lição e força.
- À Vivi e o Valter que estiveram comigo neste mestrado e com quem dividi algumas angústias e emoções, desde as aulas de estatística até o grande final. Valeu!
- Às meninas da Ana Dâmaso, incluindo a Ana, por estarem perto e acrescentarem em nosso trabalho, em especial a Pri e Aline.
- Aos meninos da nutrição Murilo Dáttilo, Rafael e Bruno. Obrigada pela ajuda no trabalho. Murilão vai firme e em frente que você já um gigante e vai ser melhor ainda!

- Às queridas amigas que fiz no CEPE: Ritinha, Andréa, Gisele, Cristiane, Cleide, Camilete, Danielle, Samantha e Renata. Adoro vocês!
- À querida Glorinha pelos inúmeros telefones e pelo imenso carinho em todos os momentos!
- À Nereide querida! Quantos emails e telefonemas...você faz parte desta história! Agora já pode se aposentar....
- Ao Haélio e Ivan, pelo apoio constante durante a coleta de dados e por terem cuidado das amostras;
- À querida e divertida Magda Bignotto da AFIP, pelo competente apoio durante todo o estudo. Muito obrigada pelo apoio em todos os momentos. Você sabe tudo!
- À Maria Cristina e Márcia da AFIP, as grandes responsáveis pelas análises químicas, grandes profissionais competentes.
- À minha família de filhas e amigas da RGNutri, talvez as mais importantes desta lista, por todo apoio, por me deixarem estudar, e por serem tão competentes na minha ausência. Um beijo especial na Andrea, Maria, Bia, Lia, Vanessa e Alice.
- Aos meus pacientes queridos, que deixei de estar perto por este momento na minha vida, mas que sinto muito a falta de todos! Se cuidem, sempre!
- À FAPESP, AFIP e ao CEMSA pelo apoio financeiro;
- A todos os voluntários, sem os quais não seria possível realizar esta pesquisa;
- À Brasmetal Wälzholz e AFIP, por permitir a realização do estudo;
- A Sra. Vania Buri Guirao Rebelato, assistente social da Brasmetal Wälzholz, por ajudar na organização do estudo.
- As minhas amigas de vida Nanda, Lu G., Lu N., Maiá, Gigi e Bel, por acreditarem e valorizarem o meu trabalho e esforço em vida. Obrigada meninas, isso faz diferença.

## **SUMÁRIO**

<b>1. Introdução .....</b>	<b>18</b>
<b>2. Revisão da literatura .....</b>	<b>20</b>
2.1. Trabalhadores em turnos .....	20
2.2. Saúde de trabalhado em turnos .....	22
2.2.1. Obesidade e trabalhado em turnos .....	22
2.2.2. Síndrome metabólica e trabalho em turnos .....	24
2.2.3. Diabetes mellitus do tipo 2, resistência à insulina e trabalho em turnos .....	26
2.3. Influência do sono no metabolismo glicídico .....	28
2.4. Resistência à insulina e fatores intervenientes.....	30
2.4.1. A Resistência à insulina .....	30
2.4.2. O cortisol e eixo HPA .....	33
2.5. Cortisol, sono e resistência à insulina .....	36
2.6. Tecido adiposo como órgão secretor .....	39
2.6.1. As adipocinas .....	40
2.6.2. Adipocinas, inflamação e resistência insulínica .....	42
<b>3. Justificativa.....</b>	<b>48</b>
<b>4. Hipóteses ..</b>	<b>49</b>
<b>5. Objetivos .....</b>	<b>50</b>
5.1. Objetivo Geral .....	50
5.2. Objetivos Específicos .....	50
<b>6. Casuística e Métodos</b>	
6.1. Casuística .....	51
6.2. Métodos.....	54
6.2.1. Avaliações preliminares .....	54
6.2.1.1. Ingestão alimentar .....	54
6.2.1.2. Antropometria .....	54
6.2.1.2.1. Massa corporal .....	54
6.2.1.2.2. Estatura.....	55
6.2.1.2.3. Índice de Massa Corporal (IMC) .....	55
6.2.1.2.4. Composição corporal .....	56
6.2.1.2.5. Circunferência da cintura .....	56
6.2.1.3. Sono .....	56
6.2.1.4. Cronotipo .....	57

6.2.1.5. Questionário do nível de atividade física habitual .....	57
6.2.2. Protocolo Experimental .....	58
6.2.2.1. Coletas de sangue .....	59
6.2.2.2. Análises sanguíneas .....	60
6.2.3. Análise estatística .....	61

## **7. Resultados**

7.1. Idade, anos de trabalho em turnos, nível de atividade física e variáveis antropométricas .....	62
7.2. Sono .....	62
7.3. Características da dieta .....	63
7.4. Cronotipo .....	64
7.5. Concentração das variáveis bioquímicas cortisol e HOMA-RI.....	65
7.6. Concentração das variáveis bioquímicas adiponectina, IL-6 e TNF-alfa.....	67
7.7. Análise de correlação de Pearson entre as variáveis de estudo .....	70

## **8. Discussão**

8.1. Avaliação da ingestão alimentar e suas conseqüências metabólicas nos trabalhadores em turnos .....	72
8.2. HOMA-RI, Cortisol e resistência à insulina nos trabalhadores em turnos .....	76
8.3. Adipocinas e resistência à insulina em trabalhadores em turnos ....	81
8.4. Padrão de sono e Cronotipo em trabalhadores em turnos .....	84

<b>9. Considerações finais .....</b>	<b>88</b>
<b>10. Limitações do estudo .....</b>	<b>89</b>
<b>11. Perspectivas .....</b>	<b>89</b>
<b>12. ANEXOS .....</b>	<b>92</b>
<b>13. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>115</b>

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Representação esquemática do eixo HPA e os principais efeitos dos glicocorticóides.....	34
<b>Figura 2:</b> padrão típico da secreção diária de cortisol em um indivíduo saudável.....	39
<b>Figura 3.</b> Distribuição percentual dos escores de matutividade e vespertividade nos três grupos estudados .....	64
<b>Figura 4.</b> Média ( $\pm$ EP) das concentrações de cortisol e HOMA-RI em 6 pontos nos GM, GN e GHC.....	67
<b>Figura 5.</b> Média ( $\pm$ EP) das concentrações de adiponectina, TNF-alfa e IL-6 em 6 pontos nos GM, GN e GHC.....	69

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Idade, tempo de trabalho em turnos, nível de atividade física e variáveis antropométricas dos grupos avaliados.....	62
<b>Tabela 2.</b> Características subjetivas do sono dos três grupos avaliados.....	63
<b>Tabela 3.</b> Características dietéticas dos três grupos avaliados.....	64
<b>Tabela 4.</b> Valores médios das concentrações plasmáticas de HOMA e cortisol nas 24h e ao acordar.....	65
<b>Tabela 5.</b> Análise de variância de dois fatores (ANOVA <i>two-way</i> ) segundo horário do dia e tempo após acordar .....	66
<b>Tabela 6.</b> Valores médios das concentrações plasmáticas 24h de adiponectina, TNF-alfa e IL-6.....	68
<b>Tabela 7.</b> Análise de variância de dois fatores para turnos de trabalho e horários do dia segundo tempo após acordar .....	68
<b>Tabela 8.</b> Coeficiente de correlação de Pearson para IMC, cortisol, HOMA, adiponectina, TNF-alfa e IL-6.....	70
<b>Tabela 9.</b> Coeficiente de correlação de Pearson para as variáveis em estudo segundo turno de trabalho.....	70

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

11-B-HSD1	11-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
ACTH	Hormônio adenocorticotrófico
AGL	Ácidos graxos livres
AMPK	AMP-proteína quinase
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> do Tipo II
DP	Desvio Padrão da Média
EP	Erro Padrão da Média
G6PASE	Glicose-6-fosfatase
GC	Glicocorticóide
GHC	Grupo Horário Comercial
GLUT-4	Transportadores de glicose 4
GM	Grupo Matutino
GN	Grupo Noturno
HBA1C	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-RI	<i>Homeostatic model assessment</i>
IC	Intervalo de Confiança
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IRS	Substrato do receptor de insulina
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
PAT	Programa de Alimentação do Trabalhador

PEPCK	Fosfoenolpiruvato carboxilase
PI3K	Fosfatidil-inositol-3-cinase
RNAm	Ácido Ribonucléico Mensageiro
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
TRH	Trato Retino-Hipotalâmico

## 2. Resumo

**Introdução:** trabalhadores em turnos são indivíduos conhecidamente mais predispostos à obesidade, descontrole da ingestão alimentar, resistência à insulina e diabetes. Os níveis circulantes de adiponectina, interleucina 6 e TNF-alfa também mostram participação no metabolismo glicídico. **Objetivo:** avaliar o metabolismo glicídico e as concentrações destas adipocinas em trabalhadores em turnos. **Materiais e métodos:** foram selecionados 22 trabalhadores em turnos com idade entre 20 e 35 anos, do gênero masculino, da indústria de aço Brasmetal, localizada na cidade de Diadema, São Paulo, sendo: trabalhadores matutinos fixos (n=6), trabalhadores noturnos fixos (n=9), trabalhadores que trabalham em horário comercial (n=7). As coletas de sangue foram realizadas a cada 4 horas no período de 24 horas do estudo, totalizando seis coletas. **Resultados:** a ingestão total de carboidratos foi menor ( $p < 0,0005$ ), enquanto proteína ( $p = 0,0005$ ) e lipídeos foi maior nos trabalhadores matutinos em relação ao grupo horário comercial. O grupo matutino também apresentou concentrações elevadas de cortisol comparativamente aos outros dois grupos. O cortisol foi mostrou maior influência sobre horário de acordar do que horário do dia. Os dois grupos de trabalhadores em turno, matutinos e noturnos, apresentaram altas concentrações de HOMA-RI basal caracterizando uma situação de resistência a insulina. Foi encontrado um efeito sobre o turno para adiponectina e TNF-alfa, onde o grupo matutino apresentou diferenças significantes em relação ao grupo horário comercial. As concentrações de IL-6 não foram diferentes. **Conclusão:** o grupo matutino apresentou maiores concentrações de cortisol e uma tendência a ter maiores concentrações de HOMA-RI, indicando que este grupo de trabalhadores merece maior atenção. Ainda, os três grupos apresentaram altos níveis de cortisol ao acordar, sugerindo que estes indivíduos estão ajustados aos diferentes horários de despertar.

## 1. Introdução

Aproximadamente 20% da força de trabalho de todo o mundo é composta por escalas deste que envolvem o trabalho em turnos (Harrington, 1994). Esta população, que tem crescido de forma importante em todo o mundo nas últimas décadas, está associada com importantes problemas de saúde quando comparada a trabalhadores diurnos "normais" ou horário comercial (Lennernas e cols., 1994; van Amelsvoort e cols., 1999). No Brasil, não há nenhum dado comparativo da população total, mas uma pesquisa realizada na área metropolitana da cidade de São Paulo sugere que 11 % da população de trabalho estejam trabalhando em sistema de turnos (Fischer, 1995), isto provavelmente reflete o crescimento econômico e industrialização do país.

Os efeitos causados na saúde dos trabalhadores devido à modalidade de trabalho em turno incluem prejuízo no funcionamento gastrointestinal (Assis & Moreno, 2003), obesidade e descontrole da ingestão alimentar (Birketvedt e cols., 1999; Karlsson e cols., 2001; Lowden e cols., 2001; Parkes, 2002; Di Lorenzo e cols., 2003; Karlsson e cols., 2003; Waterhouse e cols., 2003; Ishizaki e cols., 2004; Svatikova e cols., 2005), dislipidemias (Romon e cols., 1992), doenças cardiovasculares (Ha & Park, 2005), resistência à insulina e diabetes (Ayas e cols., 2003; Kawakami e cols., 2004; Nilsson e cols., 2004; Gottlieb e cols., 2005).

No metabolismo da glicose, a sensibilidade à insulina é conhecida por ser menor na noite do que durante o dia (Carroll & Nestel, 1973; Van Cauter e cols., 1989). Além disso, o débito do sono tem um impacto negativo sobre

carboidratos metabolismo e função endócrina (Spiegel e cols., 1999). É, portanto, razoável esperar que o trabalho executado em turnos pode influenciar a tolerância à glicose, e pode ser particularmente prejudicial para a saúde dos trabalhadores. Ainda, sabe-se que trabalhadores em turnos estão mais propensos ao estresse do trabalho e a altos níveis de cortisol, que promovem a resistência à insulina em nível tecidual (Lehrke e cols., 2008) e maior suscetibilidade a resistência sistêmica à insulina (Di Lorenzo e cols., 2003). Um estudo recente de Nagaya e cols. (2002) constatou que todos os marcadores de resistência à insulina foram mais comuns nos trabalhadores em sistema de turno do que em horário comercial.

Neste sentido, estudos atuais apontam para vários marcadores de processos inflamatórios associados com a resistência à insulina e diabetes mellitus tipo II, tais como o fator de necrose tumoral (TNF-alfa), a interleucina 6 (IL-6) e adiponectina (Wu e cols., 2002). Essas substâncias enquadram-se no grupo das adipocinas, que são proteínas de baixo peso molecular produzidas pelo tecido adiposo e com diversas funções metabólicas e endócrinas. Atualmente, as adipocinas são consideradas fatores de risco independentes para doenças da artéria coronária e cerebrovascular (Aldhahi & Hamdy, 2003), e a condição pró-inflamatória associada a essas alterações sugere ligação entre resistência à insulina e disfunção endotelial no estágio inicial do processo de aterosclerose (Carvalho e cols., 2006).

Embora trabalhadores em turno no período noturno tenham sido objeto de estudo de muitas pesquisas disponíveis na literatura, as concentrações sanguíneas das adipocinas supracitadas, associada à análise do metabolismo glicídico, nunca fora antes analisadas. Além disso, pouca atenção,

ainda, têm sido dada aos prejuízos metabólicos decorrentes do trabalho em turnos.

## **2. Revisão da literatura**

### **2.1. Trabalhador em turnos**

O trabalho em turnos é definido como um tipo de organização laboral que visa assegurar a continuidade da produção (de bens e/ou serviços) graças à presença de várias equipes que trabalham em períodos diferentes num mesmo posto de trabalho (Waterhouse e cols., 1997). Costa (2003) definiu o trabalho em turnos como “uma forma de organização do trabalho diário em que diferentes pessoas ou grupos de trabalho se organizam em sucessão para cobrir o período de 24 horas de trabalho”.

Normalmente, os turnos se iniciam entre as 6:00h e às 8:00h (turnos matutinos), 14:00h e 16:00h (turnos vespertinos) e 22:00h e 24:00h (turnos noturnos). Eles podem ser fixos (o indivíduo trabalha sempre no mesmo horário) ou rodiziantes (o indivíduo muda o horário de trabalho de tempos em tempos, sendo que a troca, normalmente, ocorre a cada semana) (Driscoll e cols., 2007). Segundo o *International Labour Office Geneva* (2004), atualmente existe um número ilimitado de padrões de horários no trabalho em turnos.

O trabalho em turnos não é um fenômeno novo, sendo que a sua história pode ser traçada com a invenção do fogo, há cerca de 7000 anos a.C. Conforme a civilização progredia, as necessidades de comunicação e transporte tornavam-se mais importantes, resultando em entregas noturnas de correio, navegação e transporte terrestre. As profissões relacionadas à segurança e

manutenção da lei, padarias e hospitais exigiam cobertura em tempo integral para as sociedades em crescimento (Fischer e cols., 2004).

A necessidade da utilização de períodos não convencionais como horário de trabalho surgiu após a organização da sociedade, mas se tornou mais evidente após a Revolução Industrial que, juntamente com o desenvolvimento da luz artificial, em 1879, facilitou o aproveitamento desse período para tal finalidade, permitindo a utilização de equipamentos em tempo integral e a oferta de bens e serviços, sem interrupção, por 24 horas (Fischer e cols., 2004). Além disso, outro fator que proporcionou o desenvolvimento deste tipo de trabalho foi a crescente necessidade de atender a demanda por produtos industrializados (Abrantes e cols., 2003).

A industrialização e, paulatinamente, a tecnologia avançaram os limites da saúde humana. Neste sentido, diversos estudos atuais têm demonstrado que os trabalhadores em turnos são conhecidamente mais predispostos a sofrerem diversos problemas de saúde, incluindo as desordens nutricionais e metabólicas (Lennernas e cols., 1994; van Amelsvoort e cols., 1999). Estes efeitos são observados em diferentes tipos de trabalho em turnos e serão devidamente discutidos a seguir.

Diante da necessidade de se entender melhor os problemas decorrentes do trabalho em turno será discutido alguns aspectos relacionados à saúde destes indivíduos.

## **2.2. Saúde de trabalhadores em turnos**

Diversos estudos da atualidade têm postulado que os trabalhadores em turnos são mais predispostos a diferentes problemas de saúde, quando comparados a indivíduos que trabalham em horários convencionais (Birketvedt e cols., 1999; Karlsson e cols., 2001; Lowden e cols., 2001; Parkes, 2002; Di Lorenzo e cols., 2003; Karlsson e cols., 2003; Waterhouse e cols., 2003). Estes efeitos na saúde incluem obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus do tipo II (DM2), dislipidemias, doenças cardiovasculares (DCV), síndrome metabólica (SM) e problemas gastrointestinais (de Assis e cols., 2003; Birketvedt e cols., 1999; Karlsson e cols., 2001; Lowden e cols., 2001; Parkes, 2002; Di Lorenzo e cols., 2003; Karlsson e cols., 2003; Waterhouse e cols., 2003; Ishizaki e cols., 2004; Svatikova e cols., 2005; Ayas e cols., 2003; Nilsson e cols., 2004; Gottlieb e cols., 2005; Romon e cols., 1992; Ha e cols., 2005).

### **2.2.1. Obesidade e trabalho em turnos**

Definida como o excesso de gordura corporal, a obesidade é uma das mais importantes doenças da modernidade, além de promover um aumento considerável no risco de desencadear outras enfermidades, como o DM2, as DCV, a hipertensão arterial sistêmica, as dislipidemias, entre outras patologias (Popkin, 2001).

O trabalho em turnos exercido por longo prazo tem sido associado a uma maior propensão para o desenvolvimento de obesidade (Birketvedt e cols., 1999; Karlsson e cols., 2001; Lowden e cols., 2001; Di Lorenzo e cols., 2003;

Karlsson e cols., 2003; Waterhouse e cols., 2003; Ishizaki e cols., 2004; Svatikova e cols., 2005). Morikawa e cols., (2007) estudaram um grupo de trabalhadores em turnos que incluiu 1529 operários japoneses do sexo masculino, com idade entre 19 e 49 anos. Os trabalhadores em turnos apresentaram um índice de massa corporal (IMC) significativamente maior do que os indivíduos que trabalhavam em horários convencionais. Parkes (2002) investigou o padrão dos turnos de trabalho (diurnos e rodiziantes) e suas interações com o IMC. Os dados coletados dos trabalhadores diurnos (n=787) e rodiziantes (n=787) mostraram que o aumento do IMC, decorrente do aumento da idade e dos anos de exposição ao trabalho, foi maior no grupo rodiziante.

Outros estudos têm mostrado que a obesidade tende a ocorrer mais freqüentemente em indivíduos que trabalham em turnos do que nos que trabalham em horário comercial (Theorell & Akerstedt, 1976; Orth-Gomer, 1983; Knutsson e cols., 1988; Karlsson e cols., 2001; Nagaya e cols., 2002; Karlsson e cols., 2003). Knutson e cols., (1990) observaram um IMC significativamente maior entre trabalhadores em turnos rodiziantes, cujo esquema de trabalho incluía manhã, tarde e noite (n=12), quando comparados aos trabalhadores diurnos (n=13). Da mesma forma, Niedhammer e cols., (1996) verificaram diferenças na massa corporal em enfermeiras que trabalham no esquema de turnos. O grupo incluiu 467 enfermeiras que se dividiam em 4 grupos: turno fixo diurno; turno rodiziante que incluía os turnos matutino e vespertino; turno rodiziante que incluía o turno matutino, vespertino e noturno e turno fixo noturno. Os resultados indicaram haver um maior índice de obesidade entre as enfermeiras que trabalhavam no turno noturno do que nos outros grupos. Estes autores também encontraram que, após um período de 5 anos, o ganho de

massa corporal (especialmente ganhos superiores a 7 kg) era mais freqüente entre as enfermeiras que trabalhavam à noite em relação às que trabalhavam durante o dia.

No entanto, outros poucos estudos têm indicado que a massa corporal e o IMC não se relacionam com o trabalho em turnos. Um estudo de Nakamura e cols. (1997) encontrou um IMC semelhante em trabalhadores em turnos e indivíduos que trabalhavam em horários convencionais, mas a quantidade de tecido adiposo na região central foi maior em trabalhadores que executava trabalhos em turnos.

De qualquer maneira, a partir dos estudos descritos anteriormente, parece haver um forte indício científico associando o trabalho em turnos à obesidade.

### **2.2.2. Síndrome metabólica e trabalho em turnos**

De acordo com o National Cholesterol Education Program (NCEP, 2001), a síndrome metabólica é caracterizada pela presença de três ou mais das seguintes condições: obesidade abdominal (circunferência da cintura > 88 cm para mulheres e > 102 cm para os homens), hipertrigliceridemia (> 150 mm/dl), baixo HDL (< 50mg/dl para mulheres e < 40 mg/dl para homens), hipertensão arterial (Pressão Arterial Sistólica >130 mmHg ou Diastólica > 85 mmHg ou em uso de anti-hipertensivo) e glicose de jejum > 110 mg/dl. Trata-se de um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à

resistência à insulina, devendo ser destacada a sua importância do ponto de vista epidemiológico, responsável pelo aumento da mortalidade cardiovascular estimada em 2,5 vezes (Sociedade Brasileira de Cardiologia; I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005). Interligando estas alterações metabólicas está a resistência à insulina (hiperinsulinemia), razão pela qual a SM é também conhecida como síndrome de resistência à insulina. A SM é a doença metabólica mais comum da atualidade e também a maior responsável por eventos cardiovasculares (Isomaa e cols., 2001; Ford e cols., 2002; Laaksonen e cols., 2002). Pacientes com SM têm de 1,5 a 3 vezes mais risco para DCV e 5 vezes mais risco para o DM2 (Isomaa e cols., 2001; Schmidt e cols., 2005). Embora poucos dados epidemiológicos tenham analisado estes fatores, o 3º. Censo de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos sugere que cerca de 23,7% da população adulta americana é portadora da SM (Ford e cols., 2002).

Estudos atuais têm relacionado o trabalho em turnos a SM, pois conforme citado anteriormente, trabalhadores em turnos apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de dislipidemias, DM2 e obesidade. Poucos estudos têm avaliado a presença destes problemas de forma integrada em trabalhadores em turnos, o que caracterizaria a SM. Karlsson e cols. (2001) avaliaram uma população de 27485 trabalhadores, tendo observado que a obesidade foi mais prevalente entre trabalhadores em turnos, e em todos os extratos de idade nas mulheres, mas somente em duas faixas de idade nos homens. Na mesma população, o aumento nas concentrações plasmáticas de triglicérides (>1,7 mmol/l) foi mais comum em dois grupos de mulheres divididos pela faixa de idade. Baixas concentrações de HDL colesterol (homens

<0,9 e mulheres <1,0 mmol/l) foram observadas em trabalhadores em turnos mais jovens, tanto em mulheres quanto em homens. Foi ainda encontrado um prejuízo na tolerância à glicose nos indivíduos com idade superior a 60 anos. A obesidade e as altas concentrações de triglicérides persistiram depois que os fatores de risco foram ajustados para a idade, nível sócio-econômico, com uma razão de chance de 1,4 para a obesidade e 1,1 para hipertrigliceridemia. O risco relativo para mulheres que trabalhavam no esquema de turnos para a ocorrência de um, dois ou três problemas metabólicos foi de 1,06, 1,20, e 1,71, respectivamente. Os autores concluíram que a obesidade, hipertrigliceridemia e baixas concentrações de HDL colesterol caracterizam-se como um grupo associado de problemas mais comuns em trabalhadores em turnos em comparação aos trabalhadores diurnos, o que pode indicar uma associação entre este esquema de trabalho e SM (Karlsson e cols., 2001).

A partir das evidências descritas anteriormente, parece existir uma relação importante entre trabalho em turnos e síndrome metabólica. No entanto, trata-se de uma nova área de pesquisa e mais estudos devem ser realizados neste sentido.

### **2.2.3. Diabetes mellitus do tipo 2, resistência à insulina e trabalho em turnos**

O DM2 inclui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação (ADA, 2002). Já a resistência à insulina é uma condição, genética ou adquirida, na qual concentrações fisiológicas da mesma, provocam uma resposta

subnormal na captação de glicose pelas células. Estudos atuais demonstram a associação entre trabalhadores em turnos e maior prevalência de DM2 (Suwazono e cols., 2006). Suwazono e cols. (2006) investigaram, em um estudo longitudinal durante um período de 10 anos, a maior incidência de DM2 no trabalho por turno rodizante em trabalhadores noturnos japoneses (n=3203) comparados aos trabalhadores diurnos (n=2426). A razão de chance (95% de intervalo de confiança) para o desenvolvimento do DM2 no grupo de trabalhadores rodizantes comparados com os trabalhadores diurnos foi de 1,35 (1,05-1,75), mostrando que trabalhadores rodizantes tem um fator de risco independente para diabetes mellitus. Morikawa e cols. (2005) analisaram o risco de DM2 em 2860 homens em uma fábrica de *zipper* em Toyama no Japão por 8 anos. Eles encontraram um aumento significativo do risco de DM2 para os dois sistemas de turno de trabalho.

Koller e cols. (1978) investigaram 300 trabalhadores de uma refinaria de petróleo austríaca, e observou que a prevalência de DM2 era de 3,5% em trabalhadores em turnos e 1,5% em trabalhadores diurnos. Um estudo japonês conduzido por Mikuni e cols. (1983) observou uma prevalência de 2,1% de DM2 em indivíduos que trabalhavam no turno rodizante, comparado com 0,9% dos indivíduos que trabalhavam durante o dia. Kawachi e cols. (1996) conduziram um estudo sobre o trabalho em turnos com enfermeiras. A prevalência de DM2 em pessoas da mesma idade foi maior com o aumento da exposição do tempo de trabalho em turnos. Para quem nunca trabalhou em turnos, a prevalência foi de 3,5%; 1–2 anos, 3,2%; 3–5 anos, 3,5% 6–9 anos, 4,4%; 10–14 anos, 5,0%; ≥15 anos, 5,6%. Outro estudo realizado por Nagaya e cols. (2002) examinou a relação entre trabalho em turnos e marcadores de

resistência à insulina. Os resultados mostraram que todos os marcadores de resistência à insulina eram maiores em trabalhadores em turnos do que em trabalhadores diurnos na faixa etária superior a 50 anos.

As evidências científicas supracitadas indicam que o trabalho em turnos parece exercer um importante impacto nas variáveis metabólicas, sendo considerado um fator de risco para o DM2, embora a evidência não seja conclusiva.

### **2.3. Influência do sono no metabolismo glicídico**

Estudos demonstram que as funções das células  $\beta$  pancreáticas e as concentrações de glicose plasmática são proximamente relacionadas e apresentam variações circadianas controladas pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo, sob efeito do ciclo claro/escuro (Boden e cols., 1996; La Fleur e cols., 2001). Especificamente durante o período de sono, o metabolismo glicídico apresenta-se muito modificado em relação à vigília, ocorrendo uma mudança tanto na resposta das células  $\beta$  quanto na sensibilidade à insulina (Spiegel e cols., 2005). Curiosamente, estudos atuais têm descrito um prejuízo importante no controle glicêmico em indivíduos com alteração no padrão habitual de sono (Spiegel e cols., 1999; Mander e cols., 2001; Spiegel e cols., 2005), sendo esses indivíduos mais susceptíveis ao aparecimento de resistência à insulina (Spiegel e cols., 1999; Spiegel e cols., 2005) e *diabetes mellitus* (Mikuni e cols., 1983; Spiegel e cols., 1999; Spiegel e cols., 2005).

Para demonstrar as diferenças no comportamento glicêmico durante o sono e a vigília, uma série de estudos da atualidade tem mensurado os níveis de glicose em indivíduos nesses dois estados. Durante o período diurno, se os indivíduos estão em jejum em uma posição de repouso, na ausência de qualquer tipo de atividade física, os níveis de glicose diminuem de forma importante em torno de -10 a -20 mg/dl durante um período de 12 horas (Tiemeier e cols., 2002). Por outro lado, quando a glicose plasmática foi mensurada enquanto os indivíduos estavam dormindo em laboratórios, pôde-se observar que, apesar da condição de jejum prolongado, os níveis de glicose permaneceram estáveis ou caíram minimamente durante à noite, indicando que inúmeros mecanismos trabalham durante o sono noturno para manter os níveis de glicose estáveis na situação de jejum noturno (Spiegel e cols., 2005). Esses dados têm mostrado que a tolerância à glicose (sendo esta vinda da alimentação, glicose oral ou por infusão) é melhor pela manhã do que pela noite (Plat e cols., 1996).

Em situações de restrição ou privação de sono, diversos estudos têm mostrado prejuízos importantes na tolerância à glicose (Spiegel e cols., 1999; Kiely & McNicholas, 2000; Nieto e cols., 2000). Spiegel e cols. (1999) promoveram uma restrição experimental de sono em 11 indivíduos jovens que permaneceram 4 horas por noite na cama durante 6 noites. Esses dados foram comparados com mensurações feitas após 6 noites de recuperação do sono (12 horas na cama). A tolerância a glicose foi menor na condição de débito de sono do que na condição totalmente descansada ( $p < 0.02$ ). Os autores concluíram que a perda de sono teve um importante impacto no metabolismo glicídico, e

além disso, ela pode aumentar a severidade dos problemas crônicos relacionados à idade.

Mais estudos são necessários para avaliar se existe diferença no metabolismo glicídico em condições de privação do sono. É fundamental também que se esclareça qual o impacto no débito de sono em períodos prolongados (Spiegel e cols., 2005). Mander e cols. (2001) constatou que indivíduos saudáveis de ambos os gêneros que tiveram seu sono encurtado por um período mínimo de 6 meses (<6,5h por noite) tiveram uma resposta glicêmica na infusão de glicose intravenosa similar a indivíduos que dormiam mais tempo (7,5 e 8.5h), porém houve um aumento marcado nas concentrações de insulina (Mander e cols., 2001). Isso leva a crer que pode haver um mecanismo de adaptação metabólica quando o débito de sono se torna crônico, onde o prejuízo inicial na tolerância a glicose e na responsividade das células  $\beta$  subsidie o desenvolvimento posterior de resistência à insulina (Spiegel e cols., 2005).

## **2.4. Resistência à insulina e fatores intervenientes**

### **2.4.1. A Resistência à insulina**

A insulina é o hormônio anabólico mais conhecido e é essencial para a manutenção da homeostase da glicose e para o crescimento e diferenciação celular. É secretada pelas células beta das ilhotas pancreáticas, em resposta à elevação da concentração plasmática de glicose ou de outros

substratos energéticos como aminoácidos. Esta secreção é continuamente ajustada de acordo com a variação das concentrações sanguíneas de glicose, e modulada direta ou indiretamente por hormônios, neurotransmissores e agentes farmacológicos (Boschero, 1996).

As ações da insulina iniciam-se após sua ligação à porção extracelular do seu receptor, localizado nos tecidos-alvo. Trata-se de uma proteína transmembrana composta de duas subunidades alfa e duas subunidades beta, com atividade tirosina-quinase intrínseca, ou seja, capaz de se autofosforilar. Esta atividade tirosina-quinase da subunidade beta se inicia após a ligação da insulina à subunidade alfa do receptor, o que leva a uma mudança de conformação e autofosforilação do receptor em múltiplas tirosinas. Depois de ativado, o receptor passa a fosforilar em tirosina vários substratos intracelulares. Existem mais de dez substratos identificados. Dentre os mais conhecidos estão as proteínas denominadas como substratos do receptor de insulina (IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4) (Hunter e cols., 1998).

Este hormônio possui uma ampla variedade de ações, como transporte de glicose em músculo e nos adipócitos, inibição da lipólise e aumento da lipogênese no tecido adiposo, da síntese de glicogênio e da inibição da glicogenólise no fígado, inibição da secreção de glucagon, aumento da síntese e diminuição da degradação proteica. E ainda ações sobre o sistema nervoso central, sobre os sistemas cardiovascular e renal, e sobre o transporte iônico através das membranas (Berne e cols., 2004).

Em situações em que a resposta biológica aos níveis insulinêmicos normais ou elevados encontra-se atenuada ou prejudicada, estabelece-se a denominada resistência à insulina (Kahn, 1978). A princípio, qualquer situação em que ocorra menor ação deste hormônio, pode ser chamada de resistência à insulina. Entretanto, este termo é convencionalmente utilizado para designar uma menor captação de glicose pelos tecidos periféricos que dele dependem, como músculo e tecido adiposo (Cefalu, 2001).

As causas da resistência à insulina em geral não são completamente definidas. Uma explicação possível envolve um aumento de ácidos graxos livres ao fígado, associado a menor supressão da lipólise pela insulina. Blüher e cols. (2001) demonstraram que em obesos intolerantes e resistentes à insulina, as concentrações séricas de ácidos graxos livres estão mais elevadas que em obesos não resistentes (Blüher e cols., 2001). É importante ainda observar que os mecanismos de resistência à insulina envolvem os seus receptores e principalmente as diversas etapas da via de sinalização da insulina (Birbaum, 2001) através de modificações nos mecanismos moleculares da cascata de sinalização após a ligação do hormônio ao seu receptor (White, 2003).

É importante ressaltar que o cuidado dietético é de extrema importância em indivíduos mais susceptíveis a desordens no metabolismo glicídico e resistência à insulina. Da mesma forma, a ingestão de carboidratos em períodos muito próximos ao horário de dormir deve ser realizada de forma criteriosa, pois as poucas evidências sugerem que tal consumo no período

noturno (22:00 horas) possui uma resposta glicêmica e insulínica consideravelmente maior quando comparado com essa mesma refeição feita no período da manhã (10:00 horas) (Hampton, 1996), sendo condizente com a notável resistência insulínica que se observa no período da noite.

#### **2.4.1. O cortisol e eixo HPA**

O cortisol é um hormônio com um importante papel no metabolismo glicídico. Também chamado de hidrocortisona, o cortisol é o principal glicocorticoide (GC) endógeno. Seu nível circulante é regulado pela atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Delbende, 1992). Neste eixo, a secreção de glicocorticóides pelo córtex das glândulas adrenais (principalmente cortisol em seres humanos e corticosterona em ratos e camundongos) é induzida pela liberação do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) pelas células corticotrópicas da adeno-hipófise. As células corticotrópicas estão sob o controle de fatores liberadores, secretados por neurônios hipotalâmicos na circulação porta-hipofisária. Os principais indutores da secreção de ACTH são o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) a vasopressina e a oxitocina, e o neurotransmissor noradrenalina. Exceto pela noradrenalina, que é derivada de núcleos catecolaminérgicos do tronco cerebral, esses hormônios liberadores são sintetizados e liberados por neurônios dos núcleos paraventricular e supra-óptico do hipotálamo (Suchecki e cols., 2009). Esses neuropeptídeos liberados em resposta aos estímulos estressores (Figura 1).

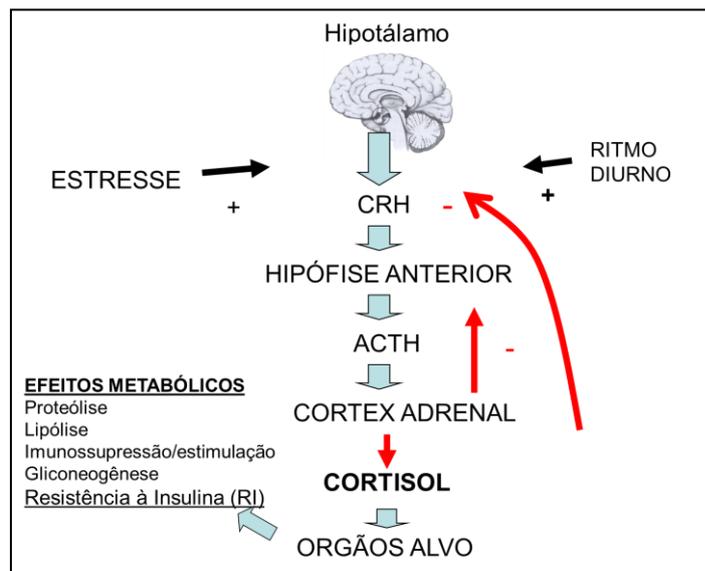


Figura 1: Representação esquemática do eixo HPA e os principais efeitos dos glicocorticóides.

É bem conhecido na literatura que a atividade do eixo HPA aumenta em resposta ao estresse e de forma circadiana. O estresse é definido como uma perturbação do equilíbrio orgânico e pode ser de natureza psicológica (novidade, choque inescapável e/ou incontrolável, isolamento social) ou fisiológica (natação, traumas físicos, exercícios intensos), levando a uma série de alterações. Em curto prazo, a resposta ao estresse pode ser benéfica, pois prepara o organismo para enfrentar situações adversas. No caso de estresse por longo período, a elevação do cortisol e a ativação do sistema nervoso simpático podem levar a consequências deletérias ao organismo, tais como alterações cardiovasculares (hipertensão arterial), alterações da resposta imunológica, distúrbios do sono e alterações metabólicas (Cooper, 1996).

A ativação do eixo HPA é inibida pelo sistema de *feedback negativo* dos GC (Dallman e cols., 1987). A sensibilidade de todo o eixo ao *feedback negativo* dos GC também muda de maneira circadiana, exibindo uma menor sensibilidade durante o pico de atividade do eixo. Dessa forma, maiores níveis de GC são necessários para inibir a liberação de ACTH no pico do ritmo (Dallman e cols., 1987). A ação local dos glicocorticóides é dependente de seu metabolismo intracelular pela enzima 11-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase (11 $\beta$ HSD). 11 $\beta$ HSD1 ativa os glicocorticóides (cortisona para cortisol), enquanto 11 $\beta$ HSD2 inativa o hormônio. Estas duas isoenzimas são produtos de diferentes genes e têm distinta distribuição nos tecidos. A 11 $\beta$ -HSD1 é expressa primariamente no fígado, adipócitos, rim e cérebro, enquanto a 11 $\beta$ -HSD2 é expressa principalmente nos rins e glândulas salivares (Walker & Stewart, 2003). Assim, a atividade destas enzimas desempenha papel importante nas ações fisiológicas dos GCs.

A ação dos glicocorticóides também é mediada pelo receptor de glicocorticóide (GR), que regula eventos fisiológicos diretamente, ativando ou inibindo genes alvos envolvidos na inflamação e gliconeogênese (Whorwood e cols., 2002).

#### **2.4.1.1. Cortisol, sono e resistência à insulina**

Alguns estudos nas últimas duas décadas também reportaram correlação entre o aumento da atividade dos GCs e a redução da sensibilidade periférica à insulina, níveis elevados de glicose plasmática e hipertensão (Filipovsky e cols., 1996; Rosmond e cols., 1998; Walker e cols., 1998).

Os efeitos metabólicos dos GCs são mediados por diversos mecanismos que são fisiologicamente relevantes no desenvolvimento da resistência à insulina hepática e periférica, dislipidemia, obesidade e hiperglicemia. Suas ações em tecidos específicos contribuem para as anormalidades da síndrome metabólica. No músculo esquelético, os glicocorticóides exercem efeitos catabólicos via aumento na proteólise (Darmaun e cols., 1998), diminuição no transporte de aminoácidos para o interior do músculo (Hasselgren & Fisher, 1999), inibição da síntese de proteínas (Shah e cols., 2005) e indução da miostatina, um conhecido fator regulador negativo da massa muscular (Ma e cols., 2003). A elevada atividade GC no músculo esquelético pode inibir a via de sinalização da insulina por diversos mecanismos, incluindo inibição da translocação de GLUT4 para a membrana celular (Weinstein e cols., 1995) e inibição da atividade da lipoproteína lipase e, conseqüentemente, captação reduzida de triglicérides da circulação (Ong e cols., 1995). Estas ações dos GCs na sinalização e regulação metabólica estão relacionadas com a quantidade de receptores de glicocorticóides nos tecidos sensíveis a insulina e com a disponibilidade de cortisol na forma ativa, que é

convertido da cortisona pela enzima 11- $\beta$ -HSD1 nas células dos músculos esqueléticos (Whorwood e cols., 2002). Estudos anteriores detectaram aumento no RNAm dos GR em biópsia de músculo esquelético de diabéticos do tipo 2, com uma subsequente diminuição na expressão de GR, correlacionada com melhora na sensibilidade à insulina nestes pacientes após tratamento intensivo (Vestgaard e cols., 2001). Estes resultados sugerem que a atividade anormal dos GR no músculo esquelético pode ter um significativo efeito na resistência à insulina observada no DM2. Os GCs exercem alterações importantes também no metabolismo hepático. Estes esteróides conduzem à elevação da glicemia, atuando na captação, consumo periférico e produção de glicose (Schneiter & Tappy, 1998). Também estimulam a gliconeogênese hepática a partir da liberação de ácidos graxos e glicerol dos adipócitos e de aminoácidos provenientes da inibição na síntese protéica periférica (Stojanovska e cols., 1990). Especificamente, os GCs induzem a gliconeogênese hepática pela ativação dos receptores de glicocorticóides (GR) dessa via, que estimula a expressão da fosfoenolpiruvato carboxilase (PEPCK) e glicose-6-fosfatase (G6Pase), enzimas chaves da cascata de gliconeogênese (Friedman e cols., 1993). Isto resulta em aumento da produção hepática de glicose e hiperglicemia.

A secreção do cortisol relaciona-se também com o ciclo sono-vigília, mas é primordialmente controlada pelo ritmo circadiano. O cortisol apresenta um ritmo bem marcado de 24 horas, o qual é notavelmente robusto e persiste numa ampla variedade de condições patológicas. O pico da atividade do eixo HPA ocorre pouco tempo antes do período ativo (o período do dia para os seres humanos), e o momento de menor atividade é observado pouco antes do sono

(Born & Fehm, 2000) (Figura 2). Porém, uma sutil anormalidade resultante de uma modesta elevação dos níveis de cortisol durante a noite está presente em idosos e adultos saudáveis privados de sono (van Coevorden e cols., 1991; Leproult e cols., 1997). Em ambas condições, existe a hipótese de que a elevação noturna dos níveis de cortisol reflete em um prejuízo na inibição do *feedback* do eixo HPA (Plat e cols., 1999). O cortisol possui um efeito imediato na secreção de insulina, resultando em uma inibição rápida de sua secreção sem mudanças nas concentrações de glicose (Plat e cols., 1996).

Um dos efeitos tardios do cortisol é o aparecimento de resistência à insulina, de 4 a 6 horas após sua elevação (Plat e cols., 1999). Esse aumento dos níveis noturnos de cortisol pode afetar adversamente a regulação de glicose no decorrer das 24 horas e, em longo prazo, pode contribuir para a diminuição na tolerância a glicose e sensibilidade à insulina relacionada à idade (Plat e cols., 1999). Esta hipótese poderia inferir que uma elevação fisiológica do cortisol plasmático noturno, quando o eixo HPA é normalmente inibido, resultaria em efeitos metabólicos deletérios superiores a uma elevação similar durante a manhã, quando o eixo HPA está ativado ao máximo (Plat e cols., 1999). Uma lenta diminuição das concentrações de cortisol é consistente com mecanismos hipocampais alterados que controlam a regulação de *feedback* negativo do eixo HPA (Spiegel e cols., 1999). Em contrapartida, alguns estudos descartam a possibilidade de que as variações nas concentrações de cortisol que, normalmente ocorrem num período de 24 horas, possam contribuir para a variação diurna na tolerância à glicose, pois essa é maior pela manhã (quando

os níveis de cortisol estão elevados) e menor na primeira parte da noite (quando os níveis de cortisol estão baixos) (Dinneen e cols., 1993).

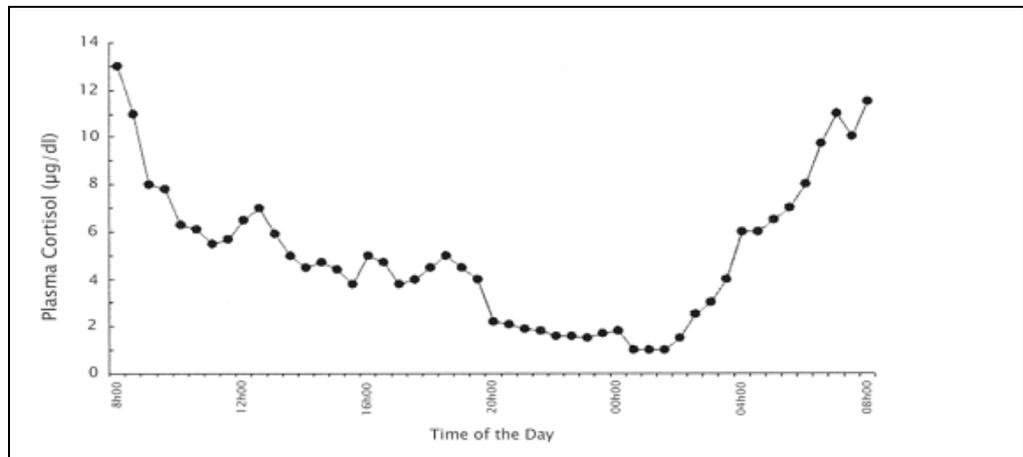


Figura 2: padrão típico da secreção diária de cortisol em um indivíduo saudável.

Diante destas evidências e conhecendo as implicações recorrentes dos diferentes horários de turno, o cortisol e suas alterações devem ser mais bem estudados, uma vez que pode ser um indicativo para as alterações no metabolismo glicídico.

## 2.6. Tecido adiposo como órgão secretor

Nos últimos anos, o tecido adiposo tem sido identificado como um órgão secretor, pois produz e libera vários fatores peptídicos e não peptídicos. Quantitativamente, as mais importantes secreções do tecido adiposo são os

ácidos graxos, que são liberados durante períodos de balanço energético negativo (particularmente o jejum). Atualmente, já está muito claro que o tecido adiposo secreta múltiplos peptídeos bioativos, que não influenciam apenas a função adipocitária, mas também afetam várias vias metabólicas por meio da circulação sanguínea (Prado e cols., 2009). Cada adipócito produz uma pequena quantidade de substâncias. Porém, como o tecido adiposo pode ser considerado o maior órgão do corpo, o *pool* desses fatores produz um grande impacto nas funções corporais (Fruhbeck, 2001; Ronti, 2006; Fonseca-Alaniz, 2006). Sabe-se que a obesidade é um dos maiores fatores de risco para DM2, mas nos últimos anos vem se estudando o papel do tecido adiposo, que além de ser um tecido de reserva, modula o metabolismo energético via secreção das adipocinas circulantes (Silha e cols., 2003).

### **2.6.1. As adipocinas**

Adipocinas são proteínas de sinalização celular que controlam as interações entre as células do sistema imunológico, onde foram primeiramente identificadas. Historicamente, as adipocinas eram conhecidas como citocinas, as quais são definidas como proteínas solúveis sintetizadas por células imunes ou não, que mediam a comunicação intracelular por transmitirem informações às células-alvo, via interações com receptores específicos. Muitas citocinas possuem atividades fisiológicas maiores do que aquelas originalmente descobertas (Weir & Stewart, 2002). Como o número de sinalizadores protéicos secretados pelo tecido adiposo aumentou rapidamente, se fez necessário o surgimento de um termo coletivo para identificá-los. Como muito bem descrito

em uma revisão de Prado e cols. (2010), o termo inicialmente empregado foi o proposto por Okubo e cols., (1999), que nomeava tais substâncias como adipocitocinas, termo este ainda amplamente usado. Atualmente, o termo mais aceito é adipocina e não se refere apenas a proteínas que pertencem ao mesmo grupo funcional, mas conforme recomendado por Trayhurn & Wood (2004): “Adipocina é um termo universal adotado para descrever a proteína que é secretada (e sintetizada) pelo tecido adiposo, sendo esta proteína uma citocina ou não”.

As adipocinas são hormônios de baixo peso molecular com diversas funções metabólicas e endócrinas que participam da inflamação e resposta do sistema imunológico (Kelly, 2009). A maioria delas parece atuar apenas localmente, de maneira parácrina (isto é, em células adjacentes) ou autócrina (na própria célula que a produz). Muitas são funcionalmente redundantes, ou seja, verifica-se uma extensa superposição de suas atividades. Além disso, uma citocina pode induzir a secreção de outras ou de mediadores, produzindo assim uma cascata de efeitos biológicos (Oppenheim e cols., 2000). São produzidas e liberadas por várias células como macrófagos, monócitos, linfócitos, adipócitos e células endoteliais (Wajchenberg, 2000; Yudkin e cols., 1999). Vários estudos demonstraram que algumas citocinas encontram-se elevadas em obesos, e que com o emagrecimento suas concentrações circulantes decaem (Ziccardi e cols., 2001; Bastard e cols., 2000). Várias dessas citocinas são fatores de risco independentes para doenças da artéria coronária e cerebrovascular (Aldhahi & Hamdy, 2003). Outros efeitos, como sensores do balanço energético, têm sido atribuídos às citocinas (Wajchenberg, 2000).

O mecanismo básico pelo qual as citocinas, secretadas pelo tecido adiposo ao serem lançadas na circulação, desencadeariam o processo inflamatório seria através de estímulo para a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado, o que levaria a uma inflamação sistêmica (Bastard e cols., 2006; Tataranni, e cols., 2005). Dentre todas as adipocinas relacionadas com processos inflamatórios, a interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a adiponectina vêm recebendo atenção especial da literatura como será descrito a seguir.

### **2.6.2. Adipocinas, Inflamação e Resistência insulínica**

Estudos atuais apontam vários marcadores de processos inflamatórios associados com a resistência à insulina e DM2 (Wellen & Hotamisligil, 2005) dentre eles estão o TNF-alfa, IL-6 e adiponectina (Wu e cols., 2002). O desenvolvimento do conceito de que o DM2 é uma condição inflamatória é novo e tem implicações em termos de patogenia e complicações da doença. Este conceito e sua relação com as condições metabólicas como obesidade e resistência insulínica remontam a 1993, quando se demonstrou que os adipócitos expressavam uma citocina pró-inflamatória, o TNF-alfa, que a expressão deste nos adipócitos de animais obesos estava aumentada, e que a neutralização do TNF-alfa levava à diminuição da resistência insulínica nesses animais. Estabeleceu-se, assim, a primeira conexão entre aumento da expressão e da concentração plasmática de citocina pró-inflamatória e resistência insulínica (Carvalho e cols., 2006).

Como descrito anteriormente, as principais fontes de citocinas são os tecidos adiposo subcutâneo e visceral. Assim, o aumento da massa adiposa está associado com alterações na produção de adipocinas, como superexpressão de TNF-alfa, IL-6, e subexpressão de adiponectina. A condição pró-inflamatória associada com essas alterações sugere ligação entre resistência à insulina e disfunção endotelial no estágio inicial do processo de aterosclerose, em indivíduos obesos e em pacientes com DM 2 (Carvalho e cols., 2006).

Das adipocinas identificadas recentemente, a adiponectina aparenta ter um importante papel na regulação da sensibilidade a insulina (Silha e cols., 2003). Este hormônio, que é exclusivamente secretado pelo tecido adiposo, foi caracterizado em 1995 independentemente por quatro grupos de pesquisadores (Scherer e cols., 1995; Hu e cols., 1996; Maeda e cols., 1996; Nakano e cols., 1996). Desde então, a adiponectina tem sido fortemente associada ao controle do metabolismo glicídico, e baixos níveis de adiponectina são encontrados no DM2 (Hu e cols., 1996; Arita e cols., 1999; Hotta e cols., 2000). A adiponectina tem sido ainda correlacionada ao aumento do risco para o desenvolvimento desta doença (Lindsay e cols., 2002; Spranger e cols., 2003).

A administração de adiponectina em ratos aumenta a sensibilidade a insulina pela estimulação da oxidação de gorduras com uma subsequente redução dos níveis de triglicérides circulantes e intracelulares e/ou outros metabólitos de gordura no fígado e músculo esquelético (Haluzik e cols., 2004).

Ainda, a adiponectina tem propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogênicas através da supressão da migração de monócitos e macrófagos e sua transformação dentro das células (Ouchi e cols., 2001).

Diversos trabalhos também mostram que os níveis plasmáticos de RNA mensageiro de adiponectina estão reduzidos também na obesidade e em estados de resistência à insulina. Eles se correlacionam negativamente com a porcentagem de gordura corpórea, distribuição de gordura central, insulina plasmática em jejum, tolerância oral de glicose e com fatores de risco cardiovascular associados à obesidade, incluindo pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, triglicérides e ácido úrico (Carvalho e cols., 2006). Rothenbacher e cols. (2005) encontraram uma forte associação inversa entre níveis séricos de adiponectina e risco de doença arterial coronariana, em um estudo incluindo 312 pacientes com esta doença e 476 indivíduos que formaram o grupo controle. Esta associação mostrou clara relação de dose resposta entre as variáveis DM2 e IMC.

Os níveis circulantes de adiponectina não variam substancialmente no período pós prandial, diferente do período noturno onde ocorre variação nos níveis plasmáticos com declínio à noite, atingindo nível mínimo no início da manhã. (Gavrila e cols., 2003). É possível que hábitos alimentares também sejam capazes de interferir nos níveis de adiponectina. Um estudo com 902 mulheres diabéticas tipo 2 (Qi e cols., 2006), indicou que a fibra dietética proveniente dos cereais e a carga e índice glicêmico estão associados com a concentração circulantes de adiponectina. As concentrações deste hormônio

estavam 24% maiores no quintil maior comparado com o quintil menor das fibras dos cereais. A carga glicêmica dietética e o índice glicêmico estavam significativamente associados com a redução dos níveis de adiponectina. Já Anderlova e cols. (2006) não encontraram mudanças estatisticamente significativas nos níveis de adiponectina em mulheres obesas, após três semanas de dieta de muito baixo valor calórico. Desta forma, a adiponectina é sugerida como um potencializador de insulina ligando o tecido adiposo ao todo metabolismo glicídico (Berg e cols., 2001).

O TNF-alfa é uma citocina imunomodulatória e pró-inflamatória que age diretamente no adipócito regulando acúmulo de gordura e interferindo diretamente em diversos processos dependentes de insulina, como a homeostase glicêmica e o metabolismo de lipídios (Sethi & Hotamisligil, 1999). O TNF-alfa parece diminuir a resposta à insulina através da diminuição da expressão à superfície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4), fosforilação do substrato 1 dos receptores de insulina (IRS-I) e fosforilação específica do receptor da insulina (Prins, 2002; Fantuzzi, 2005; Charriere, 2003). Também tem recebido particular interesse seu efeito na regulação da massa de tecido adiposo, que parece estar associada com mudanças no número ou volume de adipócitos (Warne, 2003). Como citado anteriormente, foi o primeiro produto secretado pelo tecido adiposo e que apresentou uma relação molecular entre resistência de insulina e obesidade. Um estudo original em roedores (Hotamisligil e cols., 1993) mostrou que TNF-alfa foi liberado em grandes quantidades na circulação pelo tecido adiposo, e foi postulado que a

superprodução de TNF-alfa no tecido adiposo de roedores obesos causa resistência de insulina no músculo esquelético e no fígado.

Em humanos, o receptor solúvel para o TNF-alfa é um constituinte normal do líquido cefalorraquidiano e inibe o sono (Vgontzas e cols., 2004). Este inibidor reduz também o aumento do sono não-REM (principalmente as Fases 3 e 4) que normalmente ocorre após a privação de sono (Obal e cols., 2003). Estes resultados fornecem evidência de apoio à hipótese de que o TNF- $\alpha$  desempenha um papel fundamental na homeostase do sono (Laughlin, 2003).

Dentre as adipocinas, a IL-6 tem demonstrado ter a mais forte correlação com a resistência à insulina e suas complicações (Kern e cols., 2001). Os níveis plasmáticos de IL-6 é 2 à 3 vezes maior em pacientes com obesidade e DM2 do que em controles magros. Essa elevação está fortemente relacionada ao aumento de glicose no sangue, diminuição da tolerância à glicose e diminuição da sensibilidade à insulina (Kern e cols., 2001). O receptor IL-6 pertence à classe I da família de receptores de citocinas, que usam Janus quinases (Jaks) como vias de sinalização intracelular. Um dos mecanismos que podem estar envolvidos na estimulação da atividade de transporte de glicose pela IL-6 é a ativação da AMP-proteína quinase (AMPK) (Geiger e cols., 2007). Além disso, IL-6 é um dos mais importantes do adipocinas que estimulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal durante o estresse inflamatório (Mastorakos e cols., 1993).

Vgontzas e cols. (1999) mostraram que a perda total de sono está associada com um aumento da secreção de IL-6. O mais recente estudo do

mesmo grupo (Chrousos, 2000), utilizando uma leve restrição diária de sono por 2 horas por noite, por uma semana em jovens homens e mulheres saudáveis, mostrou que a concentração média de IL-6 durante um período de 24 h aumentou em  $0,8 \pm 0,3$  pg / ml ( $P < 0,05$ ) em ambos os sexos, enquanto que o TNF-alfa foi aumentado apenas em homens. Isto sugere que uma pequena perda de sono pode também ser associada com riscos de longo prazo de morbidade, como diabetes.

Estas evidências mostram o papel destas adipocinas e sua relação com a resistência à insulina, e parece possível relacionar as mudanças de turno com estas variáveis metabólicas.

### 3. Justificativa

A literatura científica atual sugere que os trabalhadores em turnos apresentam maior predisposição ao DM2 e RI. Considerando o papel potencial das adipocinas supracitadas no metabolismo glicídico e, conseqüentemente, no desenvolvimento de DM2 e RI, é importante o entendimento do perfil destes hormônios entre trabalhadores em turnos, ainda desconhecidos nesta população.

O conhecimento do padrão de secreção destas adipocinas, relacionadas aos marcadores do metabolismo glicídico, nos permitiria compreender as complicações no metabolismo glicídico ocorrentes nesta população. Além disso, a relação entre o metabolismo glicídico e níveis de adipocinas não foi estudada em trabalhadores em turnos e os poucos estudos nessa área foram feitos em modelos animais. Dessa forma, esta parece ser uma importante área de estudo, de forma que se possa conhecer e evitar o crescente aumento da prevalência de resistência à insulina e DM2 nesta população.

## **4. Hipóteses**

4.1. Há diferenças no metabolismo glicídico quando se comparam indivíduos que trabalham em diferentes horários (trabalhadores matutinos, noturnos e que trabalham em horário comercial).

4.2. Os trabalhadores em turnos fixos apresentam diferenças quanto às concentrações de adipocinas segundo o horário de trabalho.

4.3. Há uma relação entre as alterações no metabolismo glicídico e as concentrações de adipocinas.

## **5. Objetivos**

### **5. 1. Objetivo Geral**

Avaliar o metabolismo glicídico e as concentrações de adipocinas em trabalhadores por turno.

### **5.2. Objetivos Específicos**

- Estudar o metabolismo glicídico e as concentrações de cortisol em trabalhadores em turnos fixos;

- Conhecer o padrão de secreção de adiponectina, interleucina-6 e TNF-alfa nestes indivíduos;

- Estabelecer possíveis relações entre as variáveis analisadas.

## **6. Casuística e Métodos**

### **6.1. Casuística**

Este é um estudo transversal que foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina (CEP 0591/07) (ANEXO 1). Todos os voluntários assinaram um termo de consentimento para participar do estudo (ANEXO 2).

#### ***Critérios de inclusão***

- Homens com idade entre 20 e 35 anos;
- Sedentários;
- Que não apresentassem patologias, de acordo com o exame periódico de saúde da empresa;
- Que trabalhassem no mesmo horário há pelo menos 2 anos;
- Que apresentassem horários regulares das refeições e do sono.

#### ***Critérios de não inclusão***

- Fumantes;

- Que tivessem apresentado variação importante na massa corporal nos últimos dois anos ( $\pm 2\text{kg}$ );
- Obesos ( $\text{IMC} \leq 30$ ).

A pesquisa incluiu dois grupos de trabalhadores em turnos fixos (noturno e matutino) de uma indústria de aço localizada na cidade de Diadema, no Estado de São Paulo, desempenhando a função de manobristas de empilhadeiras. Um outro grupo de indivíduos que trabalhava em horário comercial e que tinha rotinas normais de trabalho, refeições e sono foram incluídos no estudo. Pelo fato de que na indústria de aço não haver indivíduos que trabalhassem em horário comercial com a mesma exigência física e atividade dos grupos noturno e matutino; os voluntários do grupo “horário comercial” foram selecionados em uma associação de pesquisa localizada no município de São Paulo. Este grupo deveria apresentar cargo, atividade profissional (serem manobristas) e nível de atividade física compatível ao grupo experimental, sendo este estimado de acordo com Baecke e cols. (1982).

Os voluntários foram recrutados por meio de anúncios impressos veiculados na indústria de aço e na associação de pesquisa, sendo esses divulgados pelo serviço social da empresa sob autorização expressa da presidência da mesma. A divulgação ocorreu durante os meses de junho e julho de 2007. Todos os voluntários realizaram uma entrevista inicial na qual foram informados sobre objetivo do projeto, bem como sobre todos os procedimentos que seriam realizados (avaliações, coletas de sangue e tempo despendido durante a participação do projeto).

Assim, participaram da pesquisa 22 voluntários, divididos nos seguintes grupos:

- **Grupo noturno (GN):** (9 indivíduos, que trabalhavam das 22:00h às 6:00h);

- **Grupo matutino (GM):** (6 indivíduos, que trabalhavam das 6:00h às 14:00h)

- **Grupo diurno ou horário comercial (GHC):** (7 indivíduos, que trabalhavam das 8:00h às 17:00h).

## **6.2. Métodos**

Os três grupos realizaram as mesmas avaliações, nas mesmas condições e pelo mesmo avaliador.

As avaliações foram divididas em: a) Avaliações preliminares e b) Protocolo Experimental, as quais serão devidamente descritas a seguir.

### **6.2.1. Avaliações preliminares**

#### **6.2.1.1. Ingestão alimentar**

Os voluntários foram orientados a preencher um registro alimentar durante sete dias (ANEXO 3). Todo este procedimento foi orientado pela mesma nutricionista, sendo essa devidamente treinada para garantir a precisão das informações. Os formulários para os registros foram entregues aos voluntários no momento em que os mesmos aceitaram participar do estudo.

As análises dos dados alimentares foram realizadas utilizando-se o software Nutwin (Universidade Federal de São Paulo, 2001). Para compor o banco de dados do programa com alimentos usualmente consumidos pelos voluntários foi utilizada a Tabela de Composição de Alimentos (Taco/ Unicamp, 2006), além dos rótulos nutricionais dos fabricantes.

#### **6.2.1.2. Antropometria**

##### **6.2.1.2.1. Massa Corporal**

As medidas de massa corporal foram realizadas na balança do equipamento de mensuração da composição corporal Bod Pod<sup>®</sup> com precisão de 0,001 g. Os voluntários foram pesados em pé, descalços, vestindo o mínimo de roupa possível, com os braços ao longo do corpo, olhos fixos em um ponto a sua frente e se movendo o mínimo possível para evitar as oscilações e assim impedir a leitura (Lohman, 1988).

#### **6.2.1.2.2. Estatura**

Para mensurar a estatura foi utilizado um estadiômetro vertical marca Sanny (American Medical do Brasil, São Paulo) com escala de precisão de 0,1 cm. O voluntário posicionava-se sobre a base do estadiômetro, descalço, de forma ereta, com os membros superiores pendentes ao longo do corpo, pés unidos, procurando colocar as superfícies posteriores dos calcanhares, a cintura pélvica, a cintura escapular e a região occipital em contato com a escala de medida. Com o auxílio do cursor, foi determinada a medida correspondente à distância entre a região plantar e o vértice, permanecendo o avaliado em apnéia inspiratória e com a cabeça orientada no plano de *Frankfurt* paralelo ao solo (Lohman, 1988).

#### **6.2.1.2.3. Índice de Massa Corporal (IMC)**

Após a tomada das medidas de massa corporal e estatura foi calculado o IMC (massa corporal em quilogramas dividida pela estatura em centímetros ao quadrado).

#### **6.2.1.2.4. Composição corporal**

A espessura das dobras cutâneas foi obtida com a utilização de um adipômetro devidamente calibrado (Lange Beta Technology Incorporated, Cambridge, Maryland, EUA) com precisão de 0,5 mm. As dobras avaliadas foram: tricipital, subescapular, axilar média, peitoral, abdominal, supra-ilíaca e coxa. Estas foram medidas no lado direito, em triplicata, para o cálculo da média. As medidas foram obtidas de acordo com a padronização de Jackson & Pollock (1985). A densidade corporal foi estimada usando as equações específicas para os gêneros propostas por Jackson & Pollock (1978) e o percentual de gordura foi posteriormente estimado usando a equação de Siri (1961).

#### **6.2.1.2.5. Circunferência da cintura**

Para a medida da circunferência da cintura seguiu-se a padronização de Heyward & Stolarczyk (2000). Esta foi medida no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, utilizando-se uma fita antropométrica inextensível de fibra de vidro da marca Sanny, com precisão de 0,1 cm, adotando-se o valor médio de duas medidas.

#### **6.2.1.3. Sono**

As variáveis do sono foram obtidas a partir de um diário do sono de sete dias. Trata-se de um registro auto-preenchido pelos voluntários,

previamente utilizado por Andrade (1991) (ANEXO 4). Foram calculadas as médias aritméticas ( $\pm$ EP) dos sete dias de registro para as variáveis analisadas. A Escala de Sonolência de Epworth foi utilizada para quantificar o nível de sonolência diurna (Johns, 1991) (ANEXO 5).

#### **6.2.1.4. Cronotipo**

Para a avaliação do cronotipo, os voluntários responderam a uma versão do *Morningness–eveningness Questionnaire (MEQ)* de Horne e Östberg (1976), adaptado para o Brasil por Benedito-Silva e cols. (1990) (ANEXO 6). Esse questionário é o mais utilizado e validado internacionalmente para a identificação dos cronotipos. É um instrumento de auto-avaliação que contém 19 questões, atribuindo-se a cada resposta um valor, cuja soma varia de 16 a 86. Escores acima de 58 classificam os indivíduos como matutinos, abaixo de 42 como vespertinos e de 42 a 58 como intermediários ou indiferentes.

#### **6.2.1.5. Questionário do Nível de Atividade Física Habitual**

O Questionário do Nível de Atividade Física Habitual é composto por 21 itens que avaliam o índice de atividade física habitual em três diferentes dimensões: no trabalho ou na ocupação, na prática esportiva durante o tempo livre e em outras atividades físicas durante o lazer, exceto esportes (Baecke e cols., 1982) (ANEXO 7).

### 6.2.2 Protocolo Experimental

Para participar do protocolo experimental, os trabalhadores deveriam estar no terceiro ou quarto dia do turno, após o último dia de folga. Durante a semana que precedeu esta etapa, foi solicitado a todos os indivíduos que não mudassem suas rotinas habituais de sono, alimentação e atividade física.

Essa etapa do estudo foi realizada em um período de 24 horas, tendo início na empresa durante o período de trabalho (6:00 às 14:00h para o GM, 22:00h às 6:00h para o GN e 8:00h às 17:00h para o GHC). Após o período de trabalho, os indivíduos foram conduzidos, por meio de um automóvel providenciado pela equipe de pesquisa, para o Instituto do Sono da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP), para que as demais avaliações fossem procedidas. No Instituto do Sono, os voluntários foram mantidos em quartos privativos, de forma que pudessem descansar, realizar as refeições, usar o telefone, ler ou jogar vídeo-game. Atividades físicas vigorosas não foram permitidas.

No laboratório do sono, foram respeitados os horários habituais de sono dos voluntários previamente relatados pelos mesmos (GHC: 24:00h às 6:00h; GM: 22:00h às 4:00h; GN: 8:00h às 14:00h). Os indivíduos permaneceram nos leitos nestes períodos.

Durante a permanência na empresa, a rotina alimentar não foi modificada e as refeições consumidas foram as servidas na empresa. Durante a permanência no laboratório do Instituto do Sono, os pesquisadores providenciaram refeições compostas por alimentos habitualmente consumidos

pelos voluntários, os quais haviam sido identificados anteriormente no registro alimentar de sete dias. Os mesmos horários e alimentos identificados no registro alimentar foram mantidos no dia do experimento, de forma a não modificar a rotina alimentar habitual. Os indivíduos foram orientados e supervisionados no sentido de não modificarem a quantidade habitual de alimentos consumida. Após completar o período de 24 horas de estudo e com todas as avaliações executadas, os indivíduos foram conduzidos pelo pesquisador ao local que desejaram (residência, caso estivessem de folga, ou para a empresa, caso tivessem que trabalhar). As avaliações realizadas durante o protocolo experimental encontram-se descritas a seguir.

#### **6.2.2.1 Coletas de sangue**

Amostras de sangue foram coletadas a cada quatro horas no período de 24 horas do estudo, totalizando 6 amostras (8:00h; 12:00h; 16:00h; 20:00h; 24:00h; 4:00h), que foram usadas nas análises bioquímicas de glicose, insulina, cortisol, adiponectina, IL-6, TNF-alfa.

Nas coletas de sangue realizadas na empresa (8:00h e 12:00h para o GN; 8:00h, 12:00h e 16:00h para o GHC; 24:00h e 4:00h para o GN), os voluntários foram chamados pelo pesquisador para que comparecessem à enfermaria, onde um coletor devidamente treinado da equipe de pesquisa efetuou a coleta. Para as coletas realizadas no laboratório do Instituto do Sono, os indivíduos permaneceram com um cateter intravenoso periférico com adaptador em Y da marca Saf-T-Intima<sup>TM</sup> e, durante o sono, uma enfermeira entrou no quarto para efetuar a coleta, sem atrapalhar o sono dos voluntários.

Um abajur com uma luz fraca foi utilizado durante as coletas. Um máximo de 210 ml de sangue foi coletado durante as 24 horas (6 amostras de 35ml), o que, segundo Simon e cols. (1994), não produz mudanças significativas no hematócrito.

As coletas de sangue foram realizadas em tubos contendo EDTA e o plasma foi dividido em alíquotas e mantido congelado a temperatura de -80°C.

#### **6.2.2.2 Análises sanguíneas**

As concentrações de insulina e adiponectina foram determinadas por meio da técnica de ensaio imuno-enzimático, utilizando-se kits comerciais de Elisa (Siemens, Il., USA para insulina e R&D Systems, Inc., MN, USA).

A glicose sérica foi determinada pelo método de glicose oxidase (Advia, 2400 - Siemens, Il., USA).

As adipocinas TNF-alpha e IL-6 foram determinadas pelo método de imunométrico (Immulite 1000, SIEMENS, LA, USA).

As análises foram feitas de acordo com as recomendações dos fabricantes na Medicina Laboratorial, setor de validação e pesquisa da AFIP (Associação Fundo de incentivo á Psicofarmacologia).

A resistência à insulina foi estimada pelo índice de HOMA (*homeostasis model assessment*), utilizando a fórmula descrita por Matthews e

cols.(1985), na qual HOMA-RI = insulinemia de jejum (mU/L) x glicemia de jejum (mmol/L)/22,5.

### 6.2.3 Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do programa Statistica versão 7.0 (StatSoft Inc, OK, USA). Inicialmente foi realizado um teste de normalidade dos dados utilizando o teste *Komolgorov-Smirnov*. Posteriormente, foi realizada uma análise descritiva para a determinação das médias e dos erros-padrão ( $\pm$ EP).

Nas análises de glicose, insulina, cortisol, adiponectina, IL-6, TNF-alfa, foram calculadas as médias ( $\pm$ EP) dos seis pontos coletados no período de 24 horas. Para as análises basais, foi considerado o primeiro valor coletado em jejum após o período de sono dos voluntários.

Para a análise comparativa dos dados dos três grupos experimentais na condição basal foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de uma via com teste *Post-hoc Tukey*. Para a análise comparativa dos dados dos três grupos experimentais em diferentes pontos da avaliação circadiana (grupo x tempo) foi utilizada a ANOVA de duas vias com teste *Post-hoc Tukey*.

Para verificar as possíveis relações entre as variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação de *Pearson*. O nível de significância considerado foi de  $p \leq 0,05$ .

## 7. Resultados

Os resultados apresentados a seguir foram obtidos a partir dos três grupos de estudos (GM, GN e GHC).

### 7.1. Idade, anos de trabalho em turnos, nível de atividade física e variáveis antropométricas

A tabela 1 demonstra que, em relação à idade, anos de trabalho em turnos, nível de atividade física e variáveis antropométricas, o padrão dos três grupos foi muito similar e sem diferenças significantes.

**Tabela 1. Idade, tempo de trabalho em turnos, nível de atividade física e variáveis antropométricas dos grupos avaliados.**

	<b>GHC</b> <b>(n = 7)</b>	<b>GM</b> <b>(n = 6)</b>	<b>GN</b> <b>(n = 9)</b>	<b>p<sup>2</sup></b>
Idade (anos)	26,7±2,6	31,8±1,5	30,1±1,4	0,20
Tempo de trabalho em turnos (anos)	2,9±1,1	3,7±0,58	4,2±0,8	0,45
Nível de atividade física total médio	2,7±0,4	2,8±0,4	2,8±0,3	0,86
Estatura (cm)	171,7±4,0	170,0±3,0	174,0±6,0	0,54
Massa corporal (kg)	82,6±3,9	79,8±3,9	82,4±3,8	0,07
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,4±1,0	27,6±1,16	27,1±1,0	0,20
Massa gorda (%)	22,4±1,9	21,7±2,2	23,3±1,9	0,21
Circunferência da Cintura (cm)	91,4±2,9	92,7±3,2	91,4±2,9	0,07

Valores expressos em média (± EP). Diferenças entre o GM, GN e GHC. <sup>2</sup>Calculado com o uso da ANOVA e teste *post-hoc* de *Tukey*.

### 7.2. Sono

A tabela 2 demonstra que os indivíduos não diferiram na maioria das variáveis subjetivas do sono avaliadas, exceto na duração total do sono. O GM apresentou maior duração do sono (p=0,05) do que os outros

dois grupos avaliados. Para as demais variáveis, os valores não apresentaram diferenças estatisticamente significantes.

**Tabela 2. Características subjetivas do sono nos três grupos avaliados.**

	<b>GHC</b> <b>(n = 7)</b>	<b>GM</b> <b>(n = 6)</b>	<b>GN</b> <b>(n = 9)</b>	<b>p<sup>2</sup></b>
Duração total do sono (min)	341,8±17,6 <sup>b</sup>	413,2±16,4 <sup>a</sup>	350,9±20,5 <sup>b</sup>	<b>0,05</b>
Qualidade do sono (%)	60,8±5,6	81,0±5,6	70,3±7,2	0,16
Sensação ao acordar (%)	63,7±4,0	80,9±5,2	72,3±6,3	0,18
Escala de Sonolência de Epworth	5,7±3,8	5,3±0,8	6,3±3,8	0,86

Valores expressos em média (± EP). Diferenças entre o GM, GN e GHC. Valores com diferentes letras sobrescritas são significativamente diferentes (a ≠ b); p≤0,05.

<sup>2</sup>Calculado com o uso da ANOVA e teste *post-hoc* de Tukey.

### 7.3. Características da dieta

As características da dieta dos três grupos de estudo estão discriminadas na Tabela 3.

Foram encontradas diferenças significantes (p=0,03) entre o GM e os outros dois grupos (GHC e GN) para a variável “ingestão energética”. O GM ingeriu menos calorias em relação aos outros dois grupos.

Avaliando a distribuição percentual de macronutrientes em relação ao total de energia da dieta, o GN apresentou maior ingestão de proteínas, seguido do GM e GHC, sendo os três grupos diferentes entre si. O GN e GM apresentaram maior ingestão de lipídeos e menor ingestão de carboidratos em relação ao GHC.

A ingestão de colesterol foi significativamente maior no GN em relação aos outros dois grupos (p=0,0000).

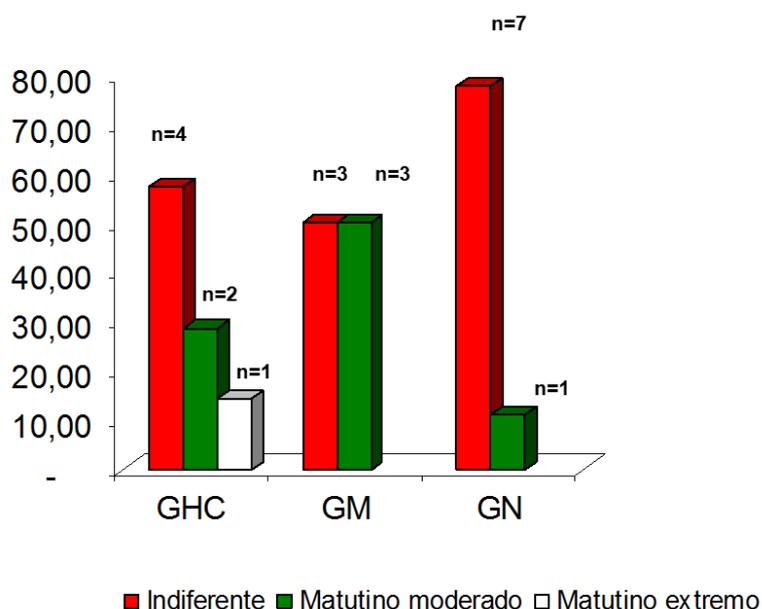
**Tabela 3.** Características dietéticas dos três grupos avaliados.

	<b>GHC</b> <b>(n = 7)</b>	<b>GM</b> <b>(n = 6)</b>	<b>GN</b> <b>(n = 9)</b>	<b>P<sup>1</sup></b>
Gramas de alimento	3313,6±342,9	2447,9±204,5	3075,5±144,8	0,06
Ingestão energética (IE) (kcal)	3553,3±366,6 <sup>b</sup>	2650,3±208,6 <sup>a</sup>	3463,5±113,9 <sup>b</sup>	<b>0,03</b>
Ingestão de proteínas (%IE)	16,2±0,6 <sup>c</sup>	20,2±1,1 <sup>a</sup>	23,1±0,5 <sup>b</sup>	<b>0,000</b>
Ingestão de carboidratos (%IE)	59,6±1,4 <sup>b</sup>	45,3±1,6 <sup>a</sup>	48,7±1,6 <sup>a</sup>	<b>0,000</b>
Ingestão de lipídeos (%IE)	24,2±1,3 <sup>b</sup>	34,4±1,9 <sup>a</sup>	28,2±1,7 <sup>a</sup>	<b>0,003</b>
Ingestão de colesterol (mg)	270,4±29,7 <sup>a</sup>	263,8±22,2 <sup>a</sup>	468,9±32,0 <sup>b</sup>	<b>0,000</b>

Valores expressos em média ( $\pm$  EP). Diferenças entre o GM, GN e GHC. Valores com diferentes letras sobscritas são significativamente diferentes ( $a \neq b$ ;  $a \neq c$ ;  $b \neq c$ );  $p \leq 0,05$ . <sup>1</sup>Calculado com o uso da ANOVA e teste *post-hoc* de Tukey.

#### 7.4. Cronotipo

A proporção dos cronotipos mostrou similaridades entre os três grupos analisados, sendo que a maior parte dos indivíduos destes grupos foi classificada como indiferente (Figura 3). Ainda, nos três grupos de estudo avaliados houve indivíduos com cronotipo matutino moderado, sendo que a maior proporção deste ocorreu no GM (50%;  $n=3$ ). Dos 22 indivíduos avaliados nos três grupos de estudo, apenas um indivíduo do GHC apresentou cronotipo “matutino extremo”.



**Figura 3.** Distribuição percentual dos escores de matutividade e vespertividade nos três grupos estudados GHC, n=7; GM, n=6; GN, n=9. O questionário de um indivíduo do GN foi invalidado.

### 7.5. Concentração das variáveis bioquímicas cortisol e HOMA-RI.

As concentrações de cortisol do GM nas 24h foram significativamente maiores no GM em comparação ao GHC. O cortisol ao acordar não diferiu entre os grupos. Os resultados de HOMA-RI para a média 24h e ao acordar não apresentou diferenças entre os grupos de turnos.

**Tabela 4.** Valores médios das concentrações plasmáticas de HOMA e cortisol nas 24h e ao acordar.

	GHC (n = 7)		GM (n = 6)		GN (n = 9)	
	Média	EP(±)	Média	EP(±)	Média	EP(±)
Cortisol (µg/dl)						
Média 24h	6,63 <sup>b</sup>	0,70	9,02 <sup>a</sup>	0,92	7,50	0,67
Ao acordar	13,1	0,95	16,4	1,56	12,03	1,87
HOMA-RI						
Média 24h	4,24	0,70	5,77	0,89	4,78	0,72
Ao acordar	2,19	0,39	4,30	1,38	3,41	1,05

Valores expressos em média (± EP). Diferenças entre o GM, GN e GHC. Valores com diferentes letras sobrescritas são significativamente diferentes (a ≠ b); p≤0,05.

<sup>2</sup>Calculado com o uso da ANOVA e teste *post-hoc* de Tukey.

Em relação ao cortisol, o efeito principal do horário foi maior, e a interação com o turno menor quando os dados foram plotados segundo ao tempo após acordar, sugerindo que este seja o fator dominante na determinação das variações. Houve um efeito principal significativo do tempo após acordar (p <0.001), e também evidências que existe interação entre turno e horário (p <0.005). O Cortisol foi mais alto para GM do que o grupo GHC 12horas após o despertar, e tanto GM como o GN tiveram mais altos níveis do

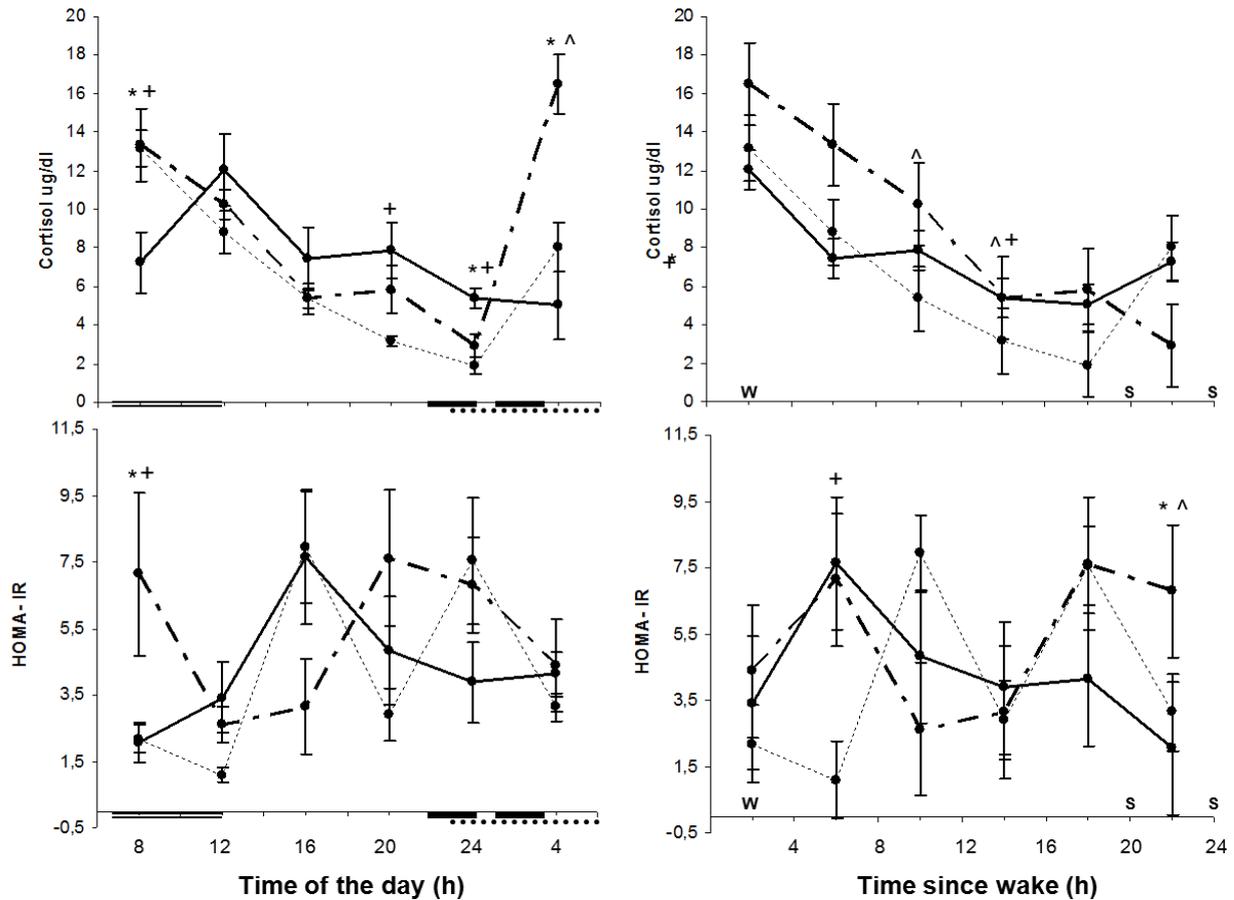
que o grupo GHC 16 horas depois de acordar ( $p < 0.05$  em todos os casos) (Tabela 5).

Ao contrário para HOMA-RI, o efeito principal do horário foi maior, e a interação com o turno menor, quando os dados foram plotados de acordo com horário do dia, sugerindo que para HOMA-RI, o horário do dia seja o fator mais importante na determinação das variações. Houve um efeito principal significativo do horário do dia ( $p < 0.005$ ), e também alguma evidência que isto interagiu com turno ( $p = 0.022$ ). O GM teve maiores níveis de HOMA-RI às 08:00h do que os outros grupos ( $p < 0.05$ ).

**Tabela 5.** Análise de variância de dois fatores (ANOVA *two-way*) segundo horário do dia e tempo após acordar (considerando primeiro ponto como basal).

Variável	Fator	GL (graus de liberdade)	Quadrado Médio	Valor de F	Valor de $p^1$
<b>Horário do dia</b>					
Cortisol	Turno	2	51,02	3,94	<b>0,022</b>
	Horário	5	209,98	16,14	<b>&lt;0,0001</b>
	TurnoxHorário	10	77,24	5,97	<b>&lt;0,0001</b>
HOMA	Turno	2	23,16	1,09	0,340
	Horário	5	75,42	3,55	<b>0,005</b>
	TurnoxHorário	10	47,45	2,23	<b>0,021</b>
<b>Tempo após acordar</b>					
Cortisol	Turno	2	51,02	3,94	<b>0,022</b>
	Horário	5	284,05	21,94	<b>&lt;0,0001</b>
	TurnoxHorário	10	35,42	2,74	<b>0,005</b>
HOMA	Turno	2	23,16	1,09	0,340
	Horário	5	58,61	2,76	<b>0,022</b>
	TurnoxHorário	10	57,22	2,69	<b>0,005</b>

<sup>1</sup>  $p$  Calculado com o uso da ANOVA de duas vias



**FIGURA 4.** Média ( $\pm$ EP) das concentrações de cortisol e HOMA-IR em 6 pontos nos GM (· · ·), GN (—) e GHC (---). Dados estão plotados de acordo com horário do dia (lado esquerdo) e horário após acordar (lado direito). \* Diferenças entre GM e GN; + Diferenças entre GHC e GN; ^ Diferenças entre GM e GHC ( $P < 0,05$ ). Marcadores do tempo médio de sono nos diferentes turnos – barras no eixo x (—) GN; (---) GHC; (· · ·) GM. W= momento após acordar; S= horário de sono.

## 7. Concentração das variáveis bioquímicas adiponectina, IL-6 e TNF-alfa.

Considerando o valor médio das seis medidas nas 24h, as variáveis adiponectina, IL-6, TNF-alfa não apresentaram diferenças significantes.

**Tabela 6.** Valores médios das concentrações plasmáticas 24h de adiponectina, TNF-alfa e IL-6

	<b>GHC</b> <b>(n = 7)</b>		<b>GM</b> <b>(n = 6)</b>		<b>GN</b> <b>(n = 9)</b>		<b>p<sup>1</sup></b>
	Média	EP(±)	Média	EP(±)	Média	EP(±)	
Adiponectina (ng/ml)	10242,86	643,25	6861,11	470,41	9785,19	1000,49	0,258
TNF-alfa (pg/ml)	7,54	0,49	10,64	0,56	9,23	0,30	0,141
IL-6 (pg/ml)	3,09	0,35	2,32	0,10	2,77	0,22	0,538

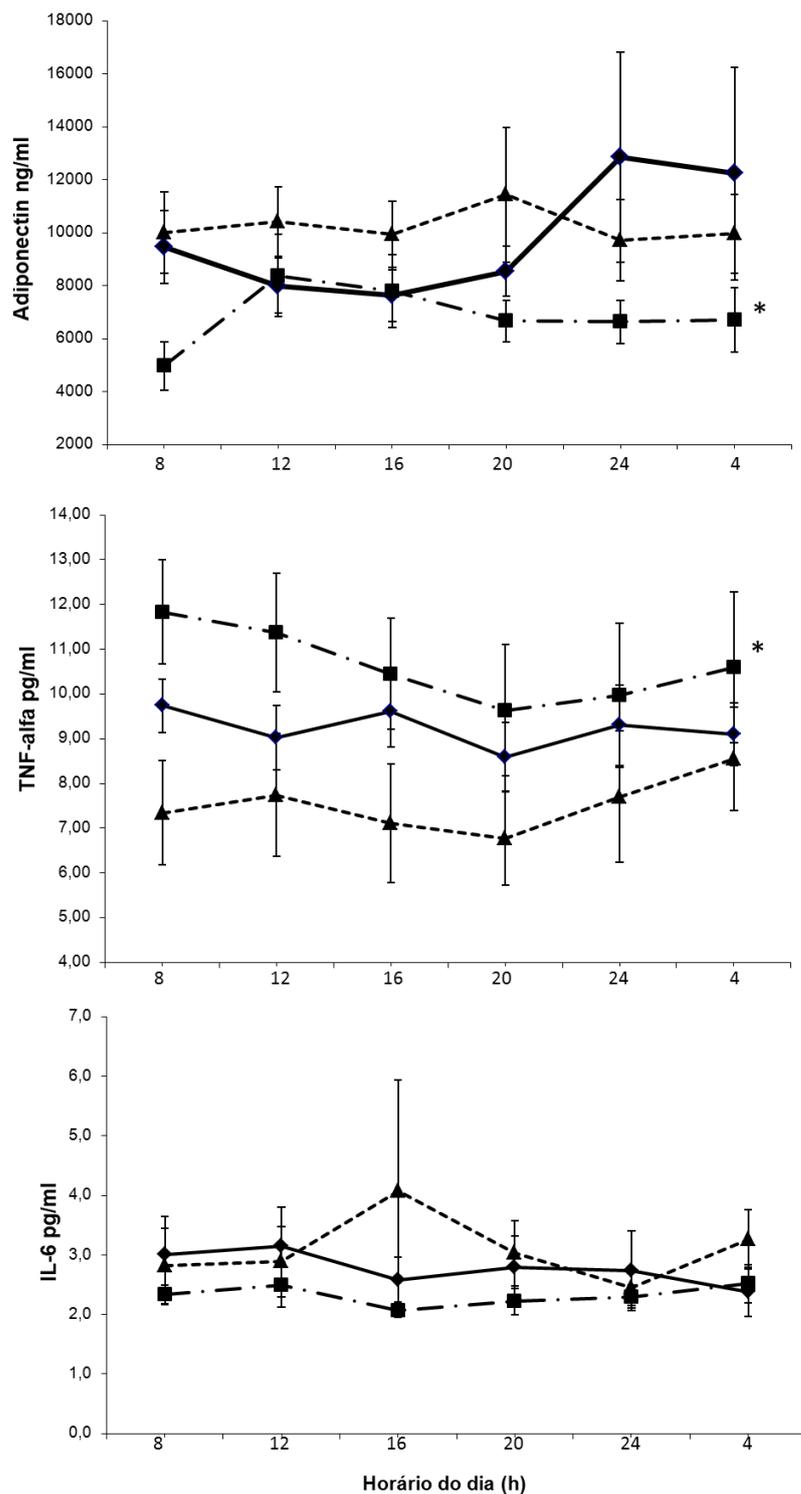
Valores expressos em média (± EP). Diferenças entre o GM, GN e GHC. Valores com diferentes letras sobrescritas são significativamente diferentes (a ≠ b); p≤0,05. <sup>1</sup>Calculado com o uso da ANOVA e teste *post-hoc* de *Tukey*.

De acordo análise de variância de dois fatores (turnos e horário), com análise segundo horário do dia, foi observada que existe um efeito da adiponectina (p=0.016) e TNF-alfa (<0.0001) sobre o turno, mas não para IL-6. Para os três grupos de estudo não foi encontrado diferenças significantes sobre horário (Tabela 7, Figura 5).

**Tabela 7.** Análise de variância de dois fatores para turnos de trabalho e horários do dia segundo tempo após acordar (considerando primeiro ponto como basal).

Variável	Fator	GL (graus de liberdade)	Quadrado Médio	Valor de F	Valor de p <sup>1</sup>
Adiponectina	Turno	2	130258386,24	4,26	<b>0,016</b>
	Horário	5	13060848,49	0,43	0,829
TNF-alfa	Turno	2	94,40	11,30	<b>&lt;0,0001</b>
	Horário	5	4,14	0,50	0,779
IL-6	Turno	2	5,67	1,95	0,147
	Horário	5	0,44	0,15	0,979

<sup>1</sup> p Calculado com o uso da ANOVA de duas vias.



**FIGURA 5.** Média ( $\pm$ EP) das concentrações de Adiponectina, TNF-alfa, IL-6 em 6 pontos nos GM (---), GN (—) e GHC (-·-·-). Dados estão plotados de acordo com horário do dia. \* Diferenças entre GM e GHC ( $P < 0,05$ ).

### 7.7. Análise de Correlação de Pearson entre as variáveis do estudo

O coeficiente de correlação de Pearson mostrou uma correlação positiva significativa entre o índice de massa de corporal (IMC) e níveis de HOMA-RI ( $R=0.462$ ,  $p=0.030$ ). Não foi encontrada qualquer correlação significativa com IMC para as variáveis cortisol, adiponectina, TNF-alfa e IL-6 (Tabela 8).

**Tabela 8.** Coeficiente de correlação de Pearson para IMC, cortisol, HOMA, adiponectina, TNF-alfa e IL-6.

		<b>IMC</b>
<b>Cortisol</b>	<i>r</i>	0,226
	Valor p <sup>1</sup>	0,312
<b>HOMA</b>	<i>r</i>	<b>0,462</b>
	Valor p	<b>0,030</b>
<b>Adiponectina</b>	<i>r</i>	0,005
	Valor p	0,983
<b>TNF-alfa</b>	<i>r</i>	0,187
	Valor p	0,416
<b>IL-6</b>	<i>r</i>	0,105
	Valor p	0,649

Uma segunda análise de correlação de Pearson foi feita para os indivíduos agrupados de acordo com turno de trabalho (Tabela 9). Nesta condição não foi encontrada nenhuma correlação entre as variáveis de estudo nos diferentes grupos de turno.

**Tabela 9.** Coeficiente de correlação de Pearson para as variáveis em estudo segundo turno de trabalho

		<b>HOMA</b>	<b>Adiponectina</b>	<b>TNF</b>	<b>IL6</b>
<b>GHC</b>					
Cortisol	<i>r</i>	-0,287	-0,268	-0,049	-0,27
	Valor p	0,533	0,562	0,916	0,955
HOMA	<i>r</i>		-0,412	0,614	0,445
	Valor p		0,359	0,143	0,317
Adiponectina	<i>r</i>			-0,248	-0,315
	Valor p			0,592	0,492
TNF	<i>r</i>				-0,214
	Valor p				0,645
<b>GM</b>					
Cortisol	<i>r</i>	0,312	0,390	-0,642	-0,769
	Valor p	0,547	0,444	0,169	0,074
HOMA	<i>r</i>		0,391	0,240	-0,694
	Valor p		0,443	0,647	0,126
Adiponectina	<i>r</i>			-0,050	-0,508

	Valor p			0,925	0,303
TNF	<i>r</i>				0,406
	Valor p				0,425
<b>GN</b>					
Cortisol	<i>r</i>	0,486	-0,609	0,312	0,148
	Valor p	0,185	0,082	0,413	0,705
HOMA	<i>r</i>		-0,341	0,427	-0,248
	Valor p		0,369	0,251	0,520
Adiponectina	<i>r</i>			0,166	-0,172
	Valor p			0,670	0,658
TNF	<i>r</i>				-0,161
	Valor p				0,679

---

## **8. Discussão**

Este estudo permitiu comparar as alterações no metabolismo de glicídios e adipocinas em trabalhadores em turnos, que se encontra em um sistema de horário fixo por um período de ao menos dois anos. Foram encontrados níveis mais altos de cortisol durante o período de 24 horas no GM, e uma tendência a um maior índice de HOMA-RI, que é um marcador de resistência à insulina, e ainda, um efeito do turno em relação às adipocinas TNF-alfa e adiponectina. Estes achados são importantes, uma vez que o HOMA-RI, os níveis de cortisol e adipocinas estão associados com aumento da incidência de DM2 obesidade e doença cardiovascular (Yamada e cols., 2001; Tucker e cols., 1998).

### **8.1. Avaliação da ingestão alimentar e suas conseqüências metabólicas**

Evidências da literatura têm apontado que a ingestão alimentar dos indivíduos pode ser modificada e prejudicada em decorrência do trabalho em turnos (Waterhouse e cols., 2003; Waterhouse e cols., 2007; Lennernas e cols., 1993; Di Lorenzo e cols., 2003). Por outro lado, estudos publicados desde a década de 70 até os dias atuais têm mostrado que estes trabalhadores são mais predispostos a inúmeros problemas metabólicos e nutricionais, como a obesidade, resistência à insulina, DM2, dislipidemias, DCV, síndrome metabólica e problemas gastrointestinais (Morikawa e cols., 2007; Waterhouse e cols., 2003; Ishizaki e cols., 2004; Svatikova e cols., 2005; Ayas e cols., 2003; Nilsson e cols., 2004; Gottlieb e cols., 2005; Há e cols., 2005). Dessa forma, é

inevitável supor que a ingestão alimentar inadequada de trabalhadores em turnos possa ser um caminho capaz de contribuir para o desenvolvimento de tais desordens na saúde.

A resistência à insulina em trabalhadores em turnos pode estar relacionada também ao IMC, o qual é conhecidamente associado com mudanças na ingestão de calorias, diminuição da atividade física e hábitos de sono (Pasqua & Moreno, 2004). van Amelsvoort e cols. (1999) apontam para a existência de uma correlação positiva entre o IMC e o tempo de exposição de trabalho em turno. Em particular, indivíduos que trabalham há mais de 5 anos no esquema de turnos apresentam IMC mais elevado que do indivíduos com nenhuma experiência neste tipo de trabalho (van Amelsvoort e cols., 1999). No presente estudo, foi avaliada uma população de trabalhadores em turnos antes deste suposto período de maior predisposição a obesidade, uma vez que os indivíduos apresentavam tempo de trabalho inferior a 5 anos (Tabela 1). No entanto, foi encontrada uma correlação positiva entre o HOMA-RI e IMC ( $p=0,030$ ), e desta forma pode-se supor que as modificações metabólicas comuns na obesidade já poderiam ser iniciadas nestes trabalhadores, apesar destes não serem obesos. Ainda, que existe uma real tendência deste quadro evoluir ao longo dos anos de trabalho.

O ganho de massa corporal em trabalhadores em turnos pode ser explicado por vários mecanismos, como a alta ingestão energética, mudanças nos hábitos alimentares (como comer menor número de refeições e mais lanches) e mudanças na distribuição circadiana da ingestão alimentar (de Assis & Moreno, 2003). No presente estudo, os indivíduos do GM consumiram significativamente menos calorias que os outros dois grupos (Tabela 3). Em

contraste com os resultados do presente estudo, Assis e cols. (2003) observaram que a ingestão de energia de trabalhadores em turnos não era diferente nos três turnos de trabalho (matutino, vespertino e noturno). Já Westerterp-Plantenga (1999) realizou um estudo utilizando a técnica de registro alimentar e demonstrou que existem mudanças importantes e substanciais no comportamento alimentar ao longo do curso do dia, e que 150% mais energia é ingerida no turno noturno do que no diurno.

É importante ressaltar que o GM e o GN (grupos de trabalhadores em turnos) mostraram diferenças em relação ao balanceamento da dieta, já que ambos apresentaram maior percentual de ingestão de proteínas e lipídeos e menor de carboidratos do que o GHC (Tabela 3). Ainda, o GN ingeriu quantidades significativamente maiores de colesterol do que os outros dois grupos. Estes resultados confirmam os achados de outros estudos, que mostraram os mesmos efeitos negativos do trabalho em turnos sobre a ingestão de alimentos (de Assis e cols., 2003; Di Lorenzo e cols., 2003). Di Lorenzo e cols. (2003) avaliaram 718 trabalhadores em turnos italianos, dos 35 aos 60 anos de idade, e mostrou que a refeição comumente consumida durante o turno era rica em proteínas e gorduras saturadas. Este padrão de ingestão alimentar está associado à obesidade e ao risco aumentado para as DCV (Lichtenstein e cols., 2006). Em relação ao percentual da ingestão energética consumida proveniente das gorduras, apesar de terem sido observadas diferenças significantes entre o GM e GHC, os valores não excederam as recomendações vigentes (Institute of Medicine, 2002). Em contraste, o percentual do total de energia na forma de carboidratos do GM apresentou-se próximo ao mínimo do limite recomendado - 45,3%, em

comparação com as faixas de 45-65%, preconizadas pelo Institute of Medicine (2002). No entanto, se adotarmos como critério de comparação a distribuição percentual preconizada pelo *American Heart Association* (Lichtenstein e cols., 2006), que visa a prevenção de DCV, podemos considerar o balanceamento da dieta do GN e GM inadequado, com alta ingestão lipídica e protéica e baixa ingestão de carboidratos em ambos os grupos. Neste caso, apenas a ingestão energética do GHC estaria adequadamente balanceada.

Uma das explicações para o desenvolvimento da resistência periférica à ação da insulina nos indivíduos obesos estaria relacionada à maior ingestão de lipídios, comum na dieta de pessoas obesas, que não seria acompanhada por aumento imediato de sua oxidação, mas o excesso de ácidos graxos livres (AGL) seria estocado em diferentes tecidos, além das células adiposas. Muitos estudos comprovam que há aumento da oxidação lipídica em pacientes obesos que possuem grande ingestão de lipídios e elevadas taxas de lipólise (diretamente correlacionada com o estoque de gordura corporal) (Golay e cols., 1984; Hegarty e cols., 2002) Essa preferência de utilização de AGL derivados dos estoques de triacilglicerol como substrato energético (Pan e cols., 1997), seria responsável pela diminuição da mobilização de glicose via glicogênio. Isto levaria a um *feedback* negativo do glicogênio muscular e hepático sobre a atividade de glicogênio-sintetase e, conseqüentemente, no estoque de glicose. O resultado seria a intolerância à glicose e a resistência periférica à ação da insulina.

A educação nutricional e a sincronização da ingestão alimentar devem receber especial consideração quando se avalia o impacto do trabalho

em turnos na nutrição e saúde. O trabalhador em turnos deve contar com locais adequados para comer durante o trabalho e com a disponibilidade adequada de alimentos (Waterhouse e cols., 2003). Os resultados deste estudo confirmaram a necessidade de se estudar com mais detalhes os aspectos nutricionais de trabalhadores em turnos.

## **8.2. HOMA-RI, cortisol e resistência à insulina e trabalhadores por turno**

Evidências na literatura indicam que a alternância de turnos está associada com uma maior incidência de problemas no metabolismo da glicose, incluindo a resistência à insulina (Nagaya e cols., 2002; Morikawa e cols., 2005; Suwazono e cols., 2006). Um estudo de Nagaya e cols. (2002) constatou que todos os marcadores de resistência à insulina foram mais comuns nos trabalhadores em sistema de turno do que em horário comercial. Suwasono (2009) conduziu um estudo prospectivo de coorte por 14 anos com trabalhadores em horário comercial (n = 4.219) e trabalhadores em turnos alternados (n = 2.885) para avaliar o efeito dos turnos relacionado à hemoglobina glicada (HbA1c). HbA1c é uma medida da média glicemia em uma escala de tempo de semanas, enquanto a glicose plasmática varia muito dentro de um determinado dia e do dia a dia (Genuth e cols., 2003). O estudo revelou que o trabalho em turnos alternados, bem como outros fatores estabelecidos, como idade e IMC, constitui um fator de risco independente para o metabolismo da glicose.

Apesar dos resultados de HOMA-RI mostrarem não haver diferença significativa entre os grupos de turnos, há evidências de que o GM apresenta níveis mais altos às 08:00h do que os outros dois grupos. Hampton e cols. (1996) verificaram que após uma mudança de turno os níveis de glicose pós-prandial foram significativamente mais elevados do que antes, e resultados similares foram obtidos para a insulina. Ribeiro e cols. (1998) conduziram um estudo semelhante, onde os sujeitos do estudo receberam um mistura com alto teor de gordura antes da refeição, entretanto neste estudo não foi demonstrada alteração na glicose pós-prandial e insulina. Estes resultados sugerem que a qualidade e o horário da ingestão de alimentos pode desempenhar um papel na resposta metabólica.

É perceptível a falta de um valor de corte estabelecido como referência para classificar os resultados resistência à insulina dos indivíduos avaliados pelo método de HOMA-RI. Desde que Matthews e cols. (1985) definiram que indivíduos com menos de 35 anos e peso corporal normal tinham  $\text{HOMA-RI} = 1$ , a literatura revela variação entre as propostas dos diversos autores para HOMA-RI: 3,0, definido em estudo envolvendo 90 japoneses hígidos e 281 diabéticos do tipo 2 (Kuwana e cols., 2002);  $2,8 \pm 2,4$ , em estudo com 6.511 americanos (Bravata e cols., 2004);  $1,96 \pm 0,57$ , para chilenos não-obesos (Acosta e cols., 2002);  $2,24 \pm 1,26$ , encontrado por Gokcel e cols. (2003) em turcos, 2,5 considerado por Taniguchi e cols. (2000) em um estudo que avalia a existência de duas variantes de não-obesos levemente diabéticos, com e sem RI e 2,7 em um estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (Genoleze e cols., 2009). Os resultados do presente estudo indicam que os trabalhadores do GN e GM apresentam altas concentrações HOMA-RI basais

( $3.41 \pm 1.05$  e  $4.30 \pm 1.38$ , respectivamente), podendo ser considerados como resistentes à insulina de acordo com as diferentes classificações acima. Contrariamente, alguns estudos com trabalhadores em turno noturno, como os realizado pelo grupo de Biggi e cols. (2007, 2008), não encontraram nenhum efeito consistente do trabalho noturno fixo sobre a glicose de jejum ou resistência à insulina.

Uma grande preocupação com este grupo de trabalhadores é o fato de serem jovens, não apresentarem nenhuma patologia diagnosticada e estarem neste sistema de turnos há pouco tempo. Sabe-se que a resistência à insulina pode estar presente por vários anos antes do aparecimento de alterações dos níveis plasmáticos de glicose e, dessa forma, indivíduos que irão desenvolver DM2 apresentam deterioração progressiva da tolerância à glicose. Eles geralmente progridem de normoglicêmicos e intolerantes à glicose e finalmente diabéticos (Carvalho e cols., 2006). E de fato, o papel exercido pela resistência à insulina, que freqüentemente está associada ao hiperinsulinismo compensatório, não é ainda completamente compreendido. Uma possibilidade é que, na tentativa de sobrepujar a inibição da via de sinalização insulínica, a hiperinsulinemia possa continuar a estimular a via de sinalização mitogênica da insulina, exercendo seus efeitos indesejados (Wang e cols., 2004).

O cortisol é o principal regulador adaptativo na sinalização de estresse. Uma pesquisa mostrou que trabalhadores em turnos que têm altos níveis de estresse ou aumento da carga freqüentemente apresentam níveis aumentados de cortisol (De Vente e cols., 2003; Steptoe e cols., 2000).

Dahlgren e cols. (2009) demonstraram recentemente que níveis elevados de cortisol no período da noite foram associados com sintomas de estresse e má autopercepção de saúde. Esta resposta metabólica pode refletir uma diminuição da eficácia da regulação, por *feedback* negativo, do eixo HPA (Plat e cols., 1999). A estimulação do eixo HPA resulta em uma resposta aumentada do cortisol maior na manhã do que à noite (Kanaley e cols., 2001). Curiosamente, é bem estabelecido que o excesso de cortisol prolongado leva à resistência à insulina no homem (Misra e cols., 2008). Lehrke e cols. (2008) demonstraram recentemente que o cortisol sérico é um forte preditor para o índice glicêmico da insulina ( $p < 0,0001$ ). O cortisol aumenta a disponibilidade de glicose pelo aumento da produção hepática de glicose, através da ativação transcricional e pós-transcricional de enzimas gliconeogênicas, incluindo a glicose-6-fosfato e fosfoenolpiruvato (Lin e cols., 1998). Além disso, o cortisol inibe a absorção de glicose e utilização pelos tecidos periféricos (Leboeuf e cols., 1962). Considerando os resultados positivos em relação a presença de resistência à insulina nos trabalhadores em turnos fixos, o presente estudo parece corroborar com as evidências supradescritas uma vez que a média 24h do cortisol foi maior para o GM comparativamente ao GHC (tabela 4). Interessantemente o GN não apresentou diferenças entre os grupos na média 24horas, entretanto considerando horário do dia, este grupo apresentou níveis significantes maiores as 20 e 24horas comparativamente ao GHC, horário que se prepara e inicia o seu trabalho. O mesmo não ocorre quando os dados foram plotados em tempo após acordar, o que nos leva a crer que mesmo trabalhando no período da noite, o fato de exercer o turno no sistema fixo, parece possibilitar uma maior adaptação fisiológica.

As análises do estudo mostram uma interação positiva entre turno e horário do dia, nas duas situações de análise (horário do dia e tempo após acordar), mostrando uma relação entre o ritmo do cortisol nas 24h e sua expressão nos diferentes turnos. A resposta do cortisol ao acordar (CAR) tem sido proposta como um novo marcador de atividade do eixo HPA. Aproximadamente 30 minutos após o despertar, a média dos níveis de cortisol aumenta de 50-100% e permanece elevada durante pelo menos 1 hora (Pruessner e cols., 1997). No presente estudo, o CAR ocorreu na primeira hora após o despertar nas três condições, independentemente do horário de despertar (Figura 3), e embora o grupo GM tenha apresentado níveis mais elevados de cortisol na primeira coleta após o maior tempo de sono, este não foi significativo. Existem resultados controversos em relação ao horário de despertar, a resposta do cortisol e o subsequente padrão diurno deste hormônio (Pruessner e cols., 1997; Wust e cols., 2000). Alguns estudos não demonstraram qualquer efeito do cortisol no horário de despertar (Kunz-Ebrecht e cols., 2004; Wust e cols., 2000), enquanto outros têm mostrado uma resposta mais pronunciada em trabalhadores matutinos (Kudielka & Kirschbaum, 2003). Um estudo conduzido por Federenko e cols. (2004) observou que a resposta do cortisol ao acordar mais pronunciada em enfermeiros que trabalhavam no turno matutino (início ~06:00h) do que nos turnos da tarde ou noite.

O papel da resposta do cortisol ao acordar é um pouco conhecida. Esta tem sido proposta como um efeito metabólico que visa mobilizar as reservas de energia na transição do sono (Pruessner e cols., 1997) ou regular

o sistema imunológico (Petrovsky & Harrison, 1997). Embora seu papel exato seja desconhecido, vários estudos têm relacionado o CAR a um papel na saúde fisiológica e bem-estar psicológico (Dahlgren e cols., 2009). No presente estudo, é interessante notar que, embora os indivíduos tenham mudado seu horário de trabalho e estilo de vida (por exemplo, o horário das refeições), o CAR foi dependente do horário de despertar, indicando que fatores exógenos são capazes de modular essa variável metabólica. Estes resultados sugerem que o relógio biológico endógeno mostrou ajustes nesses trabalhadores em turnos fixos e que este fator pode ter um benefício na saúde.

### **8.3. Adipocinas, resistência à insulina e trabalhadores em turno**

A resistência insulina induzida classicamente pelo estresse tem sido atribuída ao aumento dos níveis séricos de cortisol que promove a gliconeogênese e inibe a eliminação periférica de glicose em uma maneira dependente de estresse. No entanto, o TNF-alfa e IL-6, são induzidos e os níveis de adiponectina são reduzidos por estímulos inflamatórios, o que torna provável que mecanismos semelhantes são relevantes na inflamação aguda e crônica (Kremen e cols., 2006, Anderson e cols., 2007).

Em ratos obesos, a neutralização do TNF-alfa causou melhora significativa na captação de glicose em resposta à insulina, revelando sua relação com resistência insulínica na obesidade (Hotamisligli e cols., 1993). Em humanos obesos, existe uma forte correlação inversa entre TNF-alfa e

metabolismo de glicose, devido à supressão pelo TNF-alfa da sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e da atividade da PI3K (fosfatidil-inositol-3-cinase), com redução da síntese e da translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana, e conseqüente diminuição na captação de glicose mediada pela insulina (Arner, 1995). No presente estudo a apesar da média das concentrações de TNF-alfa nas 24h não apresentarem diferenças significantes entre os turnos, existe um efeito desta citocina sobre o turno, mostrando que os diferentes horários de acordar e rotina destes trabalhadores pode contribuir para alterações do TNF-alfa, encontrados no GM.

Curiosamente os resultados de IL-6 não mostram diferenças entre os grupos de trabalhadores, apesar de seu papel relevante como marcador de inflamação e estresse com forte ligação a resistência à insulina (Bastard e cols., 2000; Kern, 2001). Estudos mostram que em tecido adiposo de indivíduos resistentes à insulina, ficou demonstrado que a expressão gênica da IL-6 encontra-se exacerbada, exercendo efeitos inibitórios na transcrição do IRS-1 e do GLUT4 (Rotter e cols., 2003). Ainda, em pacientes com DM2 tanto as concentrações séricas de IL-6 como de TNF-alfa encontram-se elevadas (Pickup e cols., 2000). Uma das possíveis razões para não encontrar diferenças é o tamanho da amostra, entretanto curiosamente também não se encontrou relação desta adipocina com TNF-alfa e adiponectina como esperado.

Muitos efeitos fisiológicos estão envolvidos na relação existente entre adiponectina e a sensibilidade à insulina. Através da ativação da AMPK,

esta adipocina tem a capacidade de suprimir a produção hepática de glicose, diminuir o conteúdo de triglicerídeos em músculo esquelético, por aumentar oxidação lipídica e promover a captação de glicose (Yamauchi e cols., 2002), bem como a síntese de glicogênio, através do estímulo da atividade da enzima glicogênio sintetase (Højlund e cols., 2006). Em seres humanos foi encontrado maior associação da adiponectina com a resistência à insulina do que com a adiposidade (Weyer, 2001). Da mesma forma, no presente estudo não foi encontrado associação do IMC com a adiponectina, e não houve uma correlação direta do HOMA-RI com adiponectina em nenhum dos turnos. Entretanto, existe um efeito da variação circadiana de adiponectina sobre os diferentes turnos, e nesta condição o GM apresentou diferenças significantes comparativamente ao GHC. Estes resultados, somado ao fato do GM ter apresentado o maior índice de HOMA-RI, sugere uma associação da adiponectina com a resistência à insulina, sugerindo uma contribuição da redução da adiponectina ao estresse da resistência insulino-dependente (Kremen e cols., 2006).

É possível que os efeitos da adiponectina sobre a sensibilidade sejam, em parte, afetados pela interação com as citocinas especialmente com o TNF- $\alpha$  e a IL-6 que por sua vez são capazes de diminuir a secreção de adiponectina pelos adipócitos (Bastard e cols., 2006).

Portanto, o conjunto dos resultados apresentados demonstra uma relação prejudicial entre resistência à insulina, adiponectina e TNF-alfa, principalmente no GM. Considerando que estes indivíduos estão em sistema

de turnos fixos por um período de no mínimo dois anos, parece que mesmo adaptados a este horário, as respostas metabólicas indicam que ao longo do tempo pode evoluir para um processo de inflamação e desenvolver um quadro de síndrome metabólica. Deste forma, este estudo pode despertar um alerta as empresas que usam o sistema de turno, para que seja monitorado dentro da avaliação médica exames bioquímicos e análise de composição corporal, buscando condutas que possam minimizar estes efeitos, como prática de atividade física e mudança de hábitos alimentares.

#### **8.4. Padrão de sono, Cronotipo e trabalhadores em turno**

Distúrbios no ritmo circadiano e problemas do sono são considerados possíveis fatores de risco para o surgimento de doenças na população que trabalha no esquema de turnos (Waterhouse e cols., 2004). Um relógio biológico desajustado pode contribuir para o desajuste dos ritmos internos, como os ritmos da atividade gastrointestinal e dos centros hipotalâmicos que controlam a ingestão alimentar (Lennernas e cols., 1993).

O cronotipo pode relacionar-se com a capacidade de adaptação e com o desempenho de atividades diárias quando são exigidas mudanças dos hábitos de sono que possam determinar a privação ou débito desse importante estado funcional. A matutividade-veperitividade cronotipo tem sido avaliada com o *Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ)*, de Horne e Östberg (1976), um instrumento amplamente utilizado para diferenciar cronotipos. O uso desse questionário tem permitido aos investigadores examinar os perfis de preferência circadiana dos indivíduos (Andrade, 1991; Zavada e cols., 2005;

Gaina e cols., 2006). Curiosamente, no presente estudo os três grupos não divergiram em relação ao cronotipo, uma vez que a maioria da amostra apresentou cronotipo indiferente. Este cronotipo, no espectro matutinidad-vespertinidade, tem sido apontado como mais flexível, ajustando-se melhor aos horários impostos pelas rotinas diárias (jornada de trabalho e/ou estudo) (Marques & Menna-Barreto, 1997). É interessante ressaltar que 50% dos indivíduos que compunham o GM apresentaram cronotipo matutino moderado, o que pode estar relacionado a uma melhor adaptação ao trabalho em turnos e, também, ao fato deste grupo apresentar tempo total de sono significativamente maior em relação aos outros dois grupos.

Ursin e cols. (2005) apontaram que, quando a rotina do sono é modificada em trabalhadores em turnos, a relação temporal do ciclo sono-vigília e do ritmo circadiano interno é perturbada, o que pode levar a redução do tempo de sono. Estudos usando a técnica da polissonografia com o intuito de se avaliar o padrão de sono em trabalhadores em turnos, indicam que após uma noite de trabalho em turnos o sono é encurtado para 5,5 a 6 horas de duração (Foret & Lantin, 1972; Foret & Benoit, 1974; Matsumoto, 1978; Tilley, 1981; Torsvall e cols., 1989; Mitler e cols., 1997). Em um estudo recente, 32% dos trabalhadores noturnos reportaram sintomas de sonolência excessiva, enquanto o mesmo sintoma foi referido por apenas 18% de indivíduos que trabalhavam durante o dia, em horário comercial (Drake e cols., 2004). O presente estudo não encontrou que os trabalhadores em turnos apresentam menor tempo de sono em relação ao GHC. Contrariamente, o GM apresentou maior duração do sono (período próximo a 7 horas), sendo que o GN e o GHC apresentaram tempo inferior (período entre 5,5 e 6 horas). Entretanto, o fato do

GM ter que acordar aproximadamente às 04:00h pode ocorrer um prejuízo na arquitetura do sono. Embora a arquitetura do sono tenha sido avaliada no presente estudo, a deficiência é muito comum em turnos (Paim e cols., 2008; Åkerstedt e cols., 2008). Estudos anteriores (por exemplo, Folkard & Barton, 1993) têm mostrado que a duração do sono de manhã depende em grande parte do tempo em que os indivíduos tem para sair de casa e chegar ao trabalho. Além disso, Ingre e cols. (2008) encontrou que a duração do sono dos trabalhadores no turno da manhã foi aumentada em 0,443 h para cada 1 h da hora de início que a mudança foi adiada. No entanto, esses estudos analisaram indivíduos em alternância de turnos ou horários de trabalho irregulares. No presente estudo, examinamos trabalhadores matutino em turnos fixos, e isso pode contribuir para o maior tempo de sono, já que eles podem ter sucesso em se ajustar, a longo prazo, ao horário de trabalho. Ainda, é importante salientar que a duração do sono foi determinada a partir de um instrumento subjetivo, o qual pode apresentar falhas. De qualquer forma, um incentivo por parte das empresas para que estes trabalhadores cumpram seus períodos de sono, é muito importante, e pode ser uma conduta para minimizar os efeitos metabólicos descritos neste estudo.

Em relação à sonolência, um fator amplamente ligado ao trabalhador em turnos (Torsvall e cols., 1989), o presente estudo não encontrou diferenças significantes entre os três grupos avaliados, e nenhum destes apresentou sonolência excessiva de acordo com a escala de Sonolência de Epworth. Esse instrumento quantifica a chance de um indivíduo cochilar em oito situações diferentes. Possui alta sensibilidade e confiabilidade, além de

elevado grau de consistência interna, podendo discriminar indivíduos com níveis diferentes de sonolência (Johns, 1991).

Ao abordar aspectos relativos ao sono de trabalhadores em turnos, Fischer e cols. (2004) expressou que as características individuais, tais como os ritmos biológicos (que implicam preferências por hábitos de dormir e de realizar atividades de manhã, à tarde ou à noite), representam apenas um dos fatores relevantes para se analisar a tolerância do trabalhador a esse esquema de trabalho. Sob a perspectiva biológica, os seres humanos são seres diurnos, já que normalmente estão ativos à luz do dia e dormem à noite. É a oscilação regular das funções corporais ("ritmos circadianos") que, em geral, mostra concentrações mais elevadas durante o dia e mais baixas durante a noite, que determina esse comportamento natural frente ao dia e à noite. De certa forma, o trabalho em turnos força os que trabalham nesse horário a inverter ou modificar o seu "padrão normal" de vigília-sono de acordo com o período de atividade, o que causa perturbações nos ritmos circadianos. Tratam-se de modificações que podem ser mais ou menos intensas conforme o esquema de trabalho.

Segundo Lennernas e cols. (1993), os problemas de sono que comumente ocorrem com os trabalhadores em turnos interferem nos horários e no conteúdo das refeições, favorecendo, assim, os problemas nutricionais. Tais aspectos foram discutidos em dois artigos publicados pelo presente grupo de pesquisa (Crispim e cols., 2007; Crispim e cols., 2007).

## **.9. Considerações finais**

A partir da realização deste estudo, pode-se concluir que:

- As concentrações basais e média 24h de HOMA-RI não foram significativamente diferentes entre os três grupos. Na avaliação circadiana, segundo horário do dia, o GM apresentou maiores concentrações deste hormônio no primeiro ponto avaliado durante o dia;

- Os dois grupos de trabalhadores em turnos (GM e GN) apresentaram elevados valores de HOMA-RI basais e foram considerados resistentes á insulina;

- As concentrações médias de cortisol na 24h foram significativamente maiores no GM comparativamente ao GHC. Os três grupos não apresentaram diferenças no cortisol ao acordar, quando os dados foram plotados em tempo após acordar, mostrando uma importante adaptação deste marcador;

- Indivíduos do GN apesar de apresentarem resistência à insulina, parecem estar fisiologicamente mais adaptados e que o sistema de turno fixo pode ser uma proteção a saúde do indivíduo comparativamente aos trunos alternados;

- Dentre as adipocinas, o TNF-alfa e a adiponectina apresentaram efeito sobre o turno;

- A ingestão energética foi significativamente menor no GM em relação ao GN e GHC e, do ponto de vista do balanceamento da dieta

(distribuição percentual de macronutrientes em relação ao total de energia), ambos os grupos de trabalhadores em turnos (GN e GM) apresentaram maior ingestão de proteínas e lipídeos e menor de carboidratos;

Estes achados podem ser considerados fundamentais para se compreender as alterações no metabolismo glicídico destes indivíduos e adipocinas nos diferentes sistemas de turno e ainda, poder estabelecer as melhores práticas alimentares, de estilo de vida e rotina para atenuar as respostas fisiológicas indesejáveis.

## **10. Limitações do estudo**

Este estudo apresentou algumas limitações:

- Foram envolvidos apenas homens, jovens e saudáveis;
- Pequeno tamanho amostral.

## **11. Perspectivas**

• Acompanhar este grupo de estudo por um período de cinco ou mais anos para entender se as respostas fisiológicas em longo prazo.

• Desenvolver estudo com desenho similar, mas com trabalhadores de turnos alternantes para conhecer as variações.

- Realizar trabalhos de intervenção nutricional nos trabalhadores de turnos, de forma que as necessidades nutricionais destes indivíduos sejam melhor compreendidas e que, dessa forma, problemas nutricionais como a obesidade possam ser evitados.

## ABSTRACT

**Introduction:** Shift work has been associated with a higher propensity for the development of obesity, lack of food intake, insulin resistance and diabetes. Circulating levels of adiponectin, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha also show involvement in glucose metabolism, **Objective:** The aim of the study was to investigate concentrations glucose metabolism and the adipokines levels among fixed shiftworkers. **Materials and methods:** The study included 22 fixed shiftworkers, aged between 20 and 35 years, male, Brasmetal steel industry, located in Diadema, São Paulo. There were three different shifts: night workers (n = 9), fixed early morning workers (n = 6), and dayworkers (n = 7). Blood samples were collected every 4 h over the course of 24 h, yielding 6 samples. **Results:** Total carbohydrate intake was lowest ( $p < 0.0005$ ), while fat ( $p = 0.03$ ) and protein ( $p < 0.0005$ ) was highest on the early morning shifts comparing to dayworkers. The early morning workers also had overall elevated cortisol levels relative to the other two groups ( $p < 0,05$ ). Cortisol levels appeared to be more influenced by time since waking prior to the shift than by time-of-day. The early morning and night groups showed higher levels of HOMA-IR, which is a situation of insulin resistance. It was found an effect from shift on adiponectin and TNF-alpha, where the early morning workers were significant different from the dayworkers. There were no differences on IL-6 concentrations. **Conclusion:** the early morning group had the highest overall concentrations of cortisol and tended to have larger levels of HOMA-RI, indicating that more attention should be given to these workers. Moreover, all three groups showed pronounced cortisol levels on awakening, suggesting that they may have adjusted to their awaking time.

## **ANEXOS**

- 1. Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo**
- 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**
- 3. Registro alimentar de sete dias**
- 4. Diário do sono de sete dias**
- 5. Escala de Sonolência de Epworth**
- 6. Questionário de Horne & Otsberg – Cronotipo**
- 7. Questionário de Atividade Física Habitual**

**ANEXO 1: Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa  
da Universidade Federal de São Paulo**



São Paulo, 27 de abril de 2007.  
CEP 0591/07

Ilmo(a). Sr(a).  
Pesquisador(a) MARCO TÚLIO DE MELLO  
Co-Investigadores: Cibele Aparecida Crispim, Heloisa Guarita padilha e Ioná Zalcmán  
Disciplina/Departamento: Psicobiologia/Medicina e Biologia do Sono da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo  
Patrocinador: AFIP.

### PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: “Controle da ingestão alimentar e metabolismo glicídico de trabalhadores por turno”.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: ESTUDO CLÍNICO OBSERVACIONAL - TRANSVERSAL -.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Risco mínimo, desconforto leve - coleta de sangue.

OBJETIVOS: Avaliar o controle de ingestão alimentar e o comportamento do metabolismo glicídico em trabalhadores por turno.

RESUMO: Serão selecionados 40 trabalhadores por turno da indústria de aço Brasmetal, localizada na cidade de Diadema, sendo: 20 trabalhadores diurnos e 20 trabalhadores noturnos. A empresa concedeu carta de autorização para a realização do estudo. As avaliações nos voluntários serão divididas em: bioquímica, ingestão alimentar, avaliação antropométrica e sono. Todas essas etapas serão realizadas em um período de 24 horas, tendo início na empresa durante o período de trabalho. Após o turno do trabalho, os indivíduos serão conduzidos, através de carro providenciado pela equipe de pesquisa, para o Instituto do Sono da AFIP para que as demais avaliações sejam procedidas. No Instituto do Sono, os voluntários serão mantidos em leitos privativos, de forma que poderão descansar, dormir, realizar as refeições, usar o telefone, computador ler ou jogar vídeo game. Apenas não serão permitidas atividades físicas vigorosas. Após completarem o período de 24 h de estudo e que todas as avaliações forem executadas, os indivíduos serão conduzidos pelo pesquisador ao local que desejarem. Para a avaliação bioquímica, serão coletadas 6 amostras de sangue, a cada 4 horas. Um máximo de 210 ml de sangue será coletado de cada voluntário durante as 24 horas. Com relação à ingestão alimentar, os voluntários deverão realizar um registro de 3 dias não consecutivos, incluindo dois dias da semana e um dia de final de semana. Haverá um nutricionista responsável para orientar esse procedimento. Para a avaliação antropométrica, no dia da coleta de sangue, os indivíduos terão a massa corporal aferida por meio de uma balança e a estatura será mensurada através de escala métrica vertical com precisão de 1mm. Para a avaliação da qualidade de sono, os voluntários preencherão o questionário Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg, utilizado para quantificar a qualidade do seu sono..



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

**FUNDAMENTOS E RACIONAL:** estudo bem fundamentado, uma vez que trabalhadores por turno são indivíduos conhecidamente mais predispostos a obesidade, descontrié da ingestão alimentar, resistência à insulina e diabetes..

**MATERIAL E MÉTODO:** estão apresentados os procedimentos que serão utilizados no projeto.

**TCLE:** TCLE adequado, de acordo com as normas do Res. 196/96.

**DETALHAMENTO FINANCEIRO:** Projeto financiado por AFIP.

**CRONOGRAMA:** 12 meses.

**OBJETIVO ACADÊMICO:** doutorado.

**ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA:** 26/4/2008 e 26/4/2009.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

**ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

## **Termo de Consentimento livre e Esclarecido**

### **“Influência da ingestão e restrição noturna de carboidrato no metabolismo glicídico durante o sono”.**

As seguintes informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa averiguar a “Influência da ingestão e restrição noturna de carboidrato no metabolismo glicídico durante o sono”. Este estudo será realizado com o intuito de avaliar se a ingestão ou restrição de alimentos ricos em carboidratos no jantar pode alterar o metabolismo desse nutriente durante o sono.

Para isso, os voluntários mudarão o hábito alimentar no período noturno por sete dias (Fase 1), realizando um jantar rico em carboidratos. Após o intervalo de 30 dias sem nenhum tipo de intervenção, os voluntários mudarão a ingestão no jantar novamente por um período de sete dias (Fase 2), porém nessa ocasião o jantar será restrito em carboidratos. Esses jantares serão fornecidos pela pesquisadora na forma de refeições congeladas, e se o voluntário preferir não consumi-los, esse será devidamente orientado de como proceder.

Para atingir nosso objetivo, os procedimentos utilizados neste estudo serão compostos de análise bioquímica, do sono e do metabolismo antes e após cada sessão (Fase 1 e Fase 2), cujo propósito, refere-se a investigação de indícios que possam comprovar a nossa hipótese.

A avaliação bioquímica será realizada a partir da coleta de uma amostra de sangue a cada hora no período de 24 horas. O padrão de sono será avaliado a partir da realização da polissonografia, exame o qual necessita que o voluntário durma no laboratório. Esse exame consiste nos registros simultâneos e contínuos do eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiografia, eletrocardiograma e análise do, fluxo aéreo e esforço respiratório.

Concomitante com a avaliação bioquímica e polissonografia, serão analisados os gases expirados e inspirados através do uso de uma máscara facial durante os quinze minutos de cada hora e todo o tempo em que o indivíduo está dormindo. Isso nos fornece parâmetros para analisar o gasto energético e metabolização de nutrientes.

Este estudo não oferece risco e não há benefício direto para o participante, pois se trata de um estudo experimental, testando a hipótese de que diferentes horários de ingestão alimentar possa interferir no metabolismo glicídico de adultos.

É importante ressaltar que em qualquer etapa do estudo haverá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Nutricionista Heloisa Guarita Padilha, que pode ser encontrada no endereço: R. Marselhesa, 535, Vila Clementino, ou no telefone 11-5572-0177. Caso haja alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Botucatu, 572 cj 14 - 1º andar - 5571-1062 — Fone/fax: 5539-7162.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, pois os mesmos serão devidamente reembolsados como custo de transporte e alimentação durante os dias em que estiver no laboratório, além dos jantares que serão fornecidos aos mesmos. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

O nosso compromisso é de utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Influência da ingestão e restrição noturna de carboidrato no metabolismo glicídico durante o sono”. Eu discuti com a Nutricionista Heloisa Guarita Padilha sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
Assinatura do paciente/ representante legal

Data: \_\_/\_\_/\_\_.

RG:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data: \_\_/\_\_/\_\_

### **ANEXO 3: Registro alimentar de sete dias**

## REGISTRO ALIMENTAR DE 7 DIAS

Através deste registro poderemos analisar a sua alimentação e verificar se está adequada às necessidades diárias. Por isso é **muito importante** que ele seja preenchido o mais corretamente possível para evitar erros de interpretação e cálculos.

### **COMO PREENCHER**

- Você está recebendo 7 folhas do registro em branco;
- Anote tudo o que comer e beber durante 7 dias não consecutivos de uma semana, incluindo um dia do final de semana (exemplo: segunda, quarta e sábado OU terça, quinta e domingo).
- Só anote realmente o que comeu; não conte com o que restou no prato e lembre-se de anotar quando repetir.
- Anote o que ingeriu logo após as refeições para não esquecer nenhum alimento;
- Anote sempre a quantidade ingerida, utilizando as medidas caseiras. **Exemplos:** colher de sopa/ café/ chá/ sobremesa/ de servir (arroz), escumadeira, pegador (macarrão), concha, copo de requeijão, copo pequeno, xícara de chá ou de café, fatia (pequena, média ou grande), unidade (pequena, média ou grande), pires, caixinha, folha, ramo, flor, ponta de faca (manteiga, requeijão, cream cheese, geléia), pote, espátula.
- É muito importante que detalhes de alimentos e suas quantidades sejam considerados (leite com **1 colher de sopa de açúcar** OU com **1 envelope de adoçante**, salada **com azeite**, macarrão com **1 colher de sopa de queijo ralado**)
- Pode-se também exemplificar marcas de produtos.

### **MUITO OBRIGADO!**

### **EXEMPLO**

<b>Refeição/ horário</b>	<b>Tipo de alimento e preparação</b>	<b>Quantidade</b>
Café da manhã (7:00)	Pão francês	1 unidade
	Manteiga	2 pontas de faca
	Leite integral	1 copo de requeijão
	Nescau	2 colheres de sopa
Lanche (10:00)	Banana nanica	1 unidade
	iogurte natural Paulista	1 pote
Almoço (12:30)	Alface	2 folhas
	Tomate	2 fatias
	Arroz	2 colheres de servir
	Feijão	1 concha

**ANEXO 4: Diário do sono de sete dias**

<b>DIÁRIO DO SONO</b>
-----------------------

Nome: \_\_\_\_\_ Identificação: \_\_\_\_\_

Sexo:  masculino     feminino    Peso: \_\_\_\_\_ Kg    Idade: \_\_\_\_\_ anos

Altura: \_\_\_\_\_ cm    Data : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_    Dia da semana: \_\_\_\_\_

1- A que horas foi dormir ontem?

R: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ horas

2- A que horas você acha que pegou no sono?

R: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ horas

3- Você se lembra de ter acordado e dormido de novo?

Não ( )      Sim ( )      Quantas vezes: R: \_\_\_\_\_ vezes      Não me lembro ( )

4- Como foi a qualidade do sono ontem? Faça um traço na régua abaixo:

Muito Ruim-----Boa

5- Comparando com o seu sono habitual, como foi o sono de ontem?

Melhor ( )      Igual ( )      Pior ( )

6- A que horas você acordou hoje?

R: \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ horas

7- Como você acordou hoje?

Alguém me chamou ( )      Espontaneamente (sozinho) ( )      Com despertador ( )

8- Como você se sentiu ao acordar? Faça um traço na régua abaixo:

Muito mal-----Muito Bem

9- Você dormiu a sesta ou cochilou durante o dia de ontem ?

Não ( )    Sim ( )    Quantas vezes? R: \_\_\_\_\_ vezes.    De que horas a que horas?

Das \_\_\_\_\_ às \_\_\_\_\_

Das \_\_\_\_\_ às \_\_\_\_\_

## **ANEXO 5: Escala de Sonolência de Epworth**

<b>ESCALA DE SONOLÊNCIA EPWORTH</b>
-------------------------------------

Nome: \_\_\_\_\_ Identificação: \_\_\_\_\_

Sexo:  masculino     feminino    Idade: \_\_\_\_\_ anos    Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Qual é a probabilidade de você “cochilar” ou adormecer nas situações que serão apresentadas a seguir, mas procure separar da condição sentindo-se simplesmente cansado. Isto diz respeito ao seu modo de vida comum nas últimas semanas. Ainda que você não tenha passado por nenhuma destas situações recentemente tente avaliar como elas poderiam afetar você. Utilize a escala apresentada a seguir para escolher o número mais apropriado para cada situação.

### AVALIAÇÃO

**Nenhuma chance de cochilar ..... 0      Moderada chance de cochilar..... 2**  
**Pequena chance de cochilar..... 1      Alta chance de cochilar..... 3**

### SITUAÇÕES

	Chance de Cochilar
- Sentado e Lendo	( )
- Vendo TV	( )
- Sentado em um lugar público, sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião)	( )
- Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar	( )
- Deitado para descansar a tarde quando as circunstâncias permitem	( )
- Sentado e conversando com alguém	( )
- Sentado calmamente, após o almoço sem álcool	( )
- Se você estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso	( )
<b>Total</b>	( )

**ANEXO 6: Questionário de Horne & Otsberg – Cronotipo**



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

### Escola Paulista de Medicina

Departamento de Psicobiologia  
Centro de Estudos em Psicobiologia e Exercício

#### QUESTIONÁRIO DE HORNE & OSTBERG PARA IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS MATUTINOS E VESPERTINOS

Matutino Extremo: 70 - 86  
Matutino Moderado: 59 - 69  
Indiferente: 42 - 58  
Vespertino Moderado: 31 - 41  
Vespertino Extremo: 16 - 30

1. Considerando apenas seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, a que horas você se levantaria?



2. Considerando apenas seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar sua noite, a que horas você se deitaria?



3. Até que ponto você depende do despertador para acordar de manhã?

Nada dependente..... ( )  
 Não muito dependente..... ( )  
 Razoavelmente dependente..... ( )  
 Muito dependente..... ( )

4. Você acha fácil acordar de manhã?

Nada fácil..... ( )  
 Não muito fácil..... ( )  
 Razoavelmente fácil..... ( )

Muito fácil..... ( )

5. Você se sente alerta durante a primeira meia hora depois de acordar?

Nada alerta..... ( )

Não muito alerta..... ( )

Razoavelmente alerta..... ( )

Muito alerta..... ( )

6. Como é seu apetite durante a primeira meia hora depois de acordar?

Muito ruim..... ( )

Não muito ruim..... ( )

Razoavelmente bom..... ( )

Muito bom..... ( )

7. Durante a primeira meia hora depois de acordar você se sente cansado?

Muito cansado..... ( )

Não muito cansado..... ( )

Razoavelmente em forma..... ( )

Em plena forma..... ( )

8. Se você não tem compromisso no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de ir deitar?

Nunca mais tarde..... ( )

Menos que uma hora mais tarde..... ( )

Entre uma e duas horas mais tarde..... ( )

Mais do que duas horas mais tarde..... ( )

9. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 07:00 às 08:00 horas da manhã, duas vezes por semana. Considerando apenas seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

Estaria em boa forma..... ( )

Estaria razoavelmente em forma..... ( )

Acharia isso difícil..... ( )

Acharia isso muito difícil..... ( )

10. A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?



11. Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que dura duas horas e que você sabe que é mentalmente cansativo. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria para fazer esse teste?

- Das 08:00 às 10:00 horas..... ( )  
Das 11:00 às 13:00 horas..... ( )  
Das 15:00 às 17:00 horas..... ( )  
Das 19:00 às 21:00 horas..... ( )

12. Se você fosse deitar às 23:00 em que nível de cansaço você se sentiria?

- Nada cansado..... ( )  
Um pouco cansado..... ( )  
Razoavelmente cansado..... ( )  
Muito cansado..... ( )

13. Por alguma razão você foi dormir várias horas mais tarde do que é seu costume. Se no dia seguinte você não tiver hora certa para acordar, o que aconteceria com você?

- Acordaria na hora normal, sem sono..... ( )  
Acordaria na hora normal, com sono..... ( )  
Acordaria na hora normal e dormiria novamente..... ( )  
Acordaria mais tarde do que seu costume..... ( )

14. Se você tiver que ficar acordado das 04:00 às 06:00 horas para realizar uma tarefa e não tiver compromissos no dia seguinte, o que você faria?

- Só dormiria depois de fazer a tarefa..... ( )  
Tiraria uma soneca antes da tarefa e dormiria depois..... ( )  
Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois..... ( )  
Só dormiria antes de fazer a tarefa..... ( )

15. Se você tiver que fazer duas horas de exercício físico pesado e considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual destes horários você escolheria?

- Das 08:00 às 10:00 horas..... ( )  
Das 11:00 às 13:00 horas..... ( )  
Das 15:00 às 17:00 horas..... ( )  
Das 19:00 às 21:00 horas..... ( )

16. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22:00 às 23:00 horas, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

- Estaria em boa forma..... ( )  
Estaria razoavelmente em forma..... ( )  
Acharia isso difícil..... ( )  
Acharia isso muito difícil..... ( )



## **ANEXO 7: Questionário de Atividade Física Habitual**

**Questionário do Nível de Atividade Física Habitual (Baecke, J. A. H. 1982)**

NOME: \_\_\_\_\_ IDADE \_\_\_\_\_

SEXO:  M  F – PESO \_\_\_kg – ALTURA \_\_\_cm DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_**OCUPAÇÃO**

P1) Qual a sua principal ocupação (descrever) \_\_\_\_\_

- 1- Trabalho em escritório, vendas, maioria do tempo sentado, sem grande esforço físico.
- 2- Trabalho fabril, encanador, carpinteiro, serralheiro, mecânico, trabalho com esforço físico moderado
- 3- Trabalho em construção civil, pedreiro, marceneiro, carregador, com grande esforço físico.

P2) No trabalho, o Sr.(a) senta-se:

- 1 ( ) nunca
- 2 ( ) raramente
- 3 ( ) algumas vezes
- 4 ( ) freqüentemente
- 5 ( ) sempre

P3) No trabalho, o Sr.(a) fica em pé:

- 1 ( ) nunca
- 2 ( ) raramente
- 3 ( ) algumas vezes
- 4 ( ) freqüentemente
- 5 ( ) sempre

P4) No trabalho, o Sr.(a) anda:

- 1 ( ) nunca
- 2 ( ) raramente
- 3 ( ) algumas vezes
- 4 ( ) freqüentemente
- 5 ( ) sempre

P5) No trabalho, o Sr.(a) carrega objetos pesados:

- 1 ( ) nunca
- 2 ( ) raramente
- 3 ( ) algumas vezes
- 4 ( ) freqüentemente
- 5 ( ) muito freqüentemente

P6) Depois do trabalho, o Sr.(a) sente-se fisicamente cansado:

- 1 ( ) nunca
- 2 ( ) raramente
- 3 ( ) algumas vezes
- 4 ( ) freqüentemente

5 ( ) muito freqüentemente

P7) No trabalho, o Sr.(a) sua:

1 ( ) nunca

2 ( ) raramente

3 ( ) algumas vezes

4 ( ) freqüentemente

5 ( ) muito freqüentemente

P8) Em comparação com outras pessoas do seu convívio e com a mesma idade, o Sr.(a) acha que seu trabalho é fisicamente:

1 ( ) muito mais leve

2 ( ) mais leve

3 ( ) da mesma intensidade

4 ( ) mais intenso

5 ( ) muito mais intenso

**ÍNDICE OCUPACIONAL:** [ P1 + (6-P2) + P3+P4+P5+P6+P7+P8] / 8 \_\_\_\_\_

### **ESPORTES**

P9) O Sr.(a) pratica algum esporte: Sim ( ) Não ( )

P9a) Em caso de sim:

#### *INTENSIDADE*

Qual esporte você pratica mais freqüentemente ? \_\_\_\_\_

0,76 ( ) bilhar, boliche, vela, outro esporte sem deslocamento ativo.

1,26 ( ) ciclismo, dança, natação, tênis, vôlei, caminhada

1,76 ( ) basquete, boxe, futebol, canoagem, ginástica, corrida, musculação

#### *TEMPO*

Quantas horas por semana ?

0,5 ( ) < 1

1,5 ( ) 1-2

2,5 ( ) 2-3

3,5 ( ) 3-4

4,5 ( ) > 4

#### *PROPORÇÃO*

Quantos meses por ano ?

0,04 ( ) < 1

0,17 ( ) 1-3

0,42 ( ) 4-6

0,67 ( ) 7-9

0,92 ( ) > 9

**P9a: INTENSIDADE X TEMPO X PROPORÇÃO ( \_\_\_\_\_ )**

#### *INTENSIDADE*

P9b) O Sr.(a) pratica algum segundo esporte: \_\_\_\_\_

0,76 ( ) bilhar, boliche, vela, outro esporte sem deslocamento ativo

1,26 ( ) ciclismo, dança, natação, tênis, vôlei, caminhada

1,76 ( ) basquete, boxe, futebol, canoagem, ginástica, corrida, musculação

*TEMPO*

Quantas horas por semana ?

0,5 ( ) < 1

1,5 ( ) 1-2

2,5 ( ) 2-3

3,5 ( ) 3-4

4,5 ( ) > 4

*PROPORÇÃO*

Quantos meses por ano ?

0,04 ( ) < 1

0,17 ( ) 1-3

0,42 ( ) 4-6

0,67 ( ) 7-9

0,92 ( ) > 9

**P9b: INTENSIDADE X TEMPO x PROPORÇÃO ( \_\_\_\_\_ )**

**P9 = P9a + P9b ( \_\_\_\_\_ )**

1 ( ) 0

2 ( ) 0,01 a < 4

3 ( ) 4 a < 8

4 ( ) 8 a < 12

5 ( ) > ou = 12

P10) Em comparação com outras pessoas de seu convívio e da mesma idade, o Sr.(a) acha

que a atividade de seu lazer é:

1 ( ) muito menor

2 ( ) menor

3 ( ) da mesma intensidade

4 ( ) maior

5 ( ) muito maior

P11) Durante seu lazer o Sr.(a) sua:

1 ( ) nunca

2 ( ) raramente

3 ( ) algumas vezes

4 ( ) freqüentemente

5 ( ) muito freqüentemente

P12) durante seu lazer, o Sr.(a) pratica esportes:

1 ( ) nunca

2 ( ) raramente

3 ( ) algumas vezes

4 ( ) freqüentemente

**ÍNDICE DE ATIVIDADE ESPORTIVA:** [ P9 + P10 + P11 + P12] / 4 \_\_\_\_\_

**LAZER**

P13) Durante seu lazer, o Sr.(a) assiste TV:

- 1 ( ) nunca
- 2 ( ) raramente
- 3 ( ) algumas vezes
- 4 ( ) freqüentemente
- 5 ( ) muito freqüentemente

P14) Durante seu lazer, o Sr.(a) anda a pé:

- 1 ( ) nunca
- 2 ( ) raramente
- 3 ( ) algumas vezes
- 4 ( ) freqüentemente
- 5 ( ) muito freqüentemente

P15) Durante seu lazer, Sr.(a) anda de bicicleta:

- 1 ( ) nunca
- 2 ( ) raramente
- 3 ( ) algumas vezes
- 4 ( ) freqüentemente
- 5 ( ) muito freqüentemente

P16) Quanto minutos habitualmente o Sr.(a) anda a pé ou de bicicleta por dia, indo e voltando do trabalho, escola ou compras:

- 1 ( ) <5
- 2 ( ) 5-15
- 3 ( ) 15-30
- 4 ( ) 30-45
- 5 ( ) > 45

**ÍNDICE DE ATIVIDADE DO LAZER:** [ (6-P13) + P14 + P15 + P16] / 4 ( \_\_\_\_\_ )

**SUMÁRIO**

<b>INDÍCE</b>	<b>VALOR</b>
OCUPACIONAL .....	(      )
ATIVIDADE ESPORTIVA .....	(      )
ATIVIDADE NO LAZER .....	(      )

**TOTAL ABSOLUTO (a + b + c) ( \_\_\_\_\_ )**

**TOTAL MÉDIO (a + b + c / 3) ( \_\_\_\_\_ )**

## Referências bibliográficas

1. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. Prevalência de sobrepeso e obesidade nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49:162-16.
2. ADA - American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-97.
3. Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol Endocrinol.* 2008;22:1023-31.
4. Åkerstedt T, Ingre M, Broman J-E, Kecklund G. Disturbed sleep in shift workers, day workers and insomniacs. *Chronobiol Int.* 2008;25:333-48.
5. Al-Naimi S, Hampton SM, Richard P, Tzung C, Morgan LM. Postprandial metabolic profiles following meals and snacks eaten during simulated night and day shift work. *Chronobiol Int.* 2004;21(6):937-47.
6. Anderlova K, Kremen J, Dolezalova R, Housova J, Haluzikova D, Kunesova M, Haluzik M. The influence of very-low-calorie-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women. *Physiol Res.* 2006;55(3):277-83.
7. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality 30 years follow-up from Framingham Study. *JAMA.* 1987; 257(16):2176-80.
8. Anderson PD, Mehta NN, Wolfe ML, Hinkle CC, Pruscino L, Comiskey LL, Tabita-Martinez J, Sellers KF, Rickels MR, Ahima RS, Reilly MP. Innate immunity modulates adipokines in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2272-9.
9. Andrade, MMM. Ciclo vigília-sono de adolescentes: um estudo longitudinal [dissertação de mestrado]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 1991.
10. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79-83.
11. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med.* 1995;27:435-8.
12. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, e cols. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163(2):205-9.
13. Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982;36(5):936-42.
14. Bastard , Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17(1):4-12.

15. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;85(9):3338-42.
16. Bastard JP, Maachi M, Nhieu JTV, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2084-9.
17. Bellisle F, McDevitt R, Prentice AM. Meal frequency and energy balance. *Br J Nutr.* 1997;77(1):S57-70.
18. Benedito-Silva AA, Menna-Barreto L, Marques N, Tenreiro S. Self-assessment questionnaire for the determination of morningness-eveningness types in Brazil. *Prog Clin Biol Res.* 1990;314:89-98.
19. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001;7(8):947-53.
20. Berne, R. M.; Levy, M. N.; Koeppen, B. M.; Stanton, B. A. Hormônios das ilhotas pancreáticas. In: Berne, R. M.; Levy, M.N.; Koeppen, B. M.; Stanton, B.A. *Fisiologia.* Elsevier; 2004.
21. Biggi N, Consonni D, Fragasso G, Lattuada G, Perseghin GL, Verga R, Costa G. Cardiovascular and hormonal strain in waste collection workers employed in Amsa SpA, municipality of Milan, in permanent day and night work. *G Ital Med Lav Ergon.* 2007;29:364-6.
22. Biggi N, Consonni D, Galluzzo V, Sogliani M, Costa G. Metabolic syndrome in permanent night workers. *Chronobiol Int* 2008;25:443-54.
23. Birketvedt GS, Florholmen J, Sundsfjord J, Osterud B, Dinges D, Bilker W, Stunkard A. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *JAMA.* 1999;282(7):657-63.
24. Birnbaum MJ. Turning down insulin signaling. *J Clin Invest.* 2001;108:655-9.

25. Blüher M, Kratzsch J, Paschke R. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha, angiotensin II, growth hormone, and IGF-I are not elevated in insulin resistant obese individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2001;24(2):328-34.
26. Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N, Ferrannini E, Del Prato S, DeFronzo RA. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. *Metabolism*. 1990;39(5):452-9.
27. Born J, Fehm HL. The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise Health*. 2000;2(7):25-38.
28. Boschero AC. Acoplamento da estimulação-secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1996;40(3):149-55.
29. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28:193-213.
30. Carroll KF, Nestel PJ. Diurnal variation in glucose tolerance and in insulin secretion in man. *Diabetes*. 1973;22:333-48.
31. Carnevali JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de Sinalização da Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(4):419-425.
32. Carvalho M, Colaço A, Fortes Z. Citocinas, Disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):304-12.
33. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9850-5.
34. Chrousos GP. The HPA axis and the stress response. *Endocr Res*. 2000;26(4):513-4.
35. Cooper GL. *Handbook of stress, medicine and health*. CRC; 1996.
36. Costa G. Saúde e trabalho em turnos e noturno. In: Fischer FM; Moreno CRC.; Rotenberg L. *Trabalho em turnos e noturno na sociedade 24 horas*. Atheneu; 2004.
37. Costa G. Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup Med*. 2003;53(2):83-8.
38. Crispim AC, Zalcman I, Dáttilo M, Padilha HG, Ben E, Tufik S, De Mello MT. The influence of sleep and sleep loss upon food intake and metabolism. *Nut Res Rev*. 2007;20:1-19.
39. Crispim AC, Zalcman I, Dáttilo M, Padilha HG, Tufik S, De Mello MT. Relação entre sono e obesidade: uma revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51-7.
40. Dahlgren A, Kecklund G, Theorell T, Åkerstedt T. Day-to-day variation in saliva cortisol - Relation with sleep, stress and self-rated health. *Biol. Psychol*. 1999;82:149-55.
41. Darmaun D, Mathews DE, Bier DM. Physiological hypercortisolemia increases proteolysis, glutamine, and alanine production. *Am J Physiol*. 1998;255:366-73.
42. de Assis MA, Kupek E, Nahas MV, Bellisle F. Food intake and circadian rhythms in shift workers with a high workload. *Appetite*. 2003;40(2):175-83.
43. de Assis MA, Nahas MV, Bellisle F, Kupek E. Meals, snacks and food choices in Brazilian shift workers with high energy expenditure. *J Hum Nutr Diet*. 2003;16(4):283-9.

44. De Assis MAA, Moreno CRC. Nutrição entre trabalhadores em turnos e noturno. In: Fischer FM, Moreno CRC, Rotenberg L. Trabalho em turnos e noturno na sociedade 24 horas. São Paulo: Atheneu, 2003.
45. De Assis MAA. Comportamento alimentar e ritmos circadianos de consumo nutricional dos coletores de lixo da cidade de Florianópolis: relações entre os turnos de trabalho [tese de doutorado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 1999.
46. De Vente W, Olf M, Van Amsterdam JGC, Kamphuis JH, Emmelkamp PMG. Physiological differences between burnout patients and healthy controls: blood pressure, heart rate, and cortisol responses. *Occup Environ Med.* 2003;60:i54-61.
47. Delbende C, Delarue C, Lefebvre H, Bunel DT, Szafarczyk A, Mocaer E, Kamoun A, Jegou S, Vaudry H. Glucocorticoid, transmitters and stress. *Br J Psychiatry Suppl.* 1992;160(15):24-35.
48. Di Lorenzo L, De Pergola G, Zocchetti C, L'Abbate N, Basso A, Pannacciulli N, Cignarelli M, Giorgino R, Soleo L. Effect of shift work on body mass index: results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(11):1353-8.
49. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep.* 2004;27(8):1453-62.
50. Driscoll TR, Grunstein RR, Rogers NL. A systematic review of the neurobehavioural and physiological effects of shiftwork systems. *Sleep Med Rev.* 2007;11(3):179-94.
51. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
52. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):911-9.
53. Federenko I, Wüst S, Hellhammer DH, Dechoux R, Kumsta R, Kirschbaum C. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:174-84.
54. Filipovsky J, Ducimetiere P, Eschwege E, Richard JL, Rossein G, Claude JR. The relationship of blood pressure with glucose, insulin, heart rate, free fatty acids and plasma cortisol levels according to degree of obesity in middle-aged men. *J Hypertens.* 1996;14(2):229-35.
55. Fischer FM. As demandas da sociedade atual: aspectos históricos do desenvolvimento do trabalho em turnos no mundo - conceitos, escalas de trabalho, legislação brasileira. In: Moreno CRC, Rotenberg L. Trabalho em turnos e noturno na sociedade 24 horas. Atheneu; 2004.
56. Folkard S, Barton J. Does the 'forbidden zone' for sleep onset influence morning shift sleep duration? *Ergonomics.* 1993;36:85-91.

57. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:216-29.
58. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.
59. Foret J, Benoit O. Structure du sommeil chez des travailleurs à horaires alternants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1974;37:337-44.
60. Foret J, Lantin G. In: Colquhoun WP. The sleep of train drivers: an example of the effects of irregular work schedules on sleep, in aspects of human efficiency. diurnal rhythm and loss of sleep. *The English Universities.* 1972;273-81.
61. Friedman JE, Yun JS, Patel YM, Mcgrane MM, Hanson RW. Glucocorticoid regulate the induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene transcription during diabetes. *J Biol. Chem.* 1993;268(17):12952-7.
62. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E827-47.
63. Gaina A, Sekine M, Kanayama H, Takashi Y, Hu L, Sengoku K, Kagamimori S. Morning-evening preference: sleep pattern spectrum and lifestyle habits among Japanese junior high school pupils. *Chronobiol Int.* 2006;23(3):607-21.
64. Gatenby SJ, Aaron JI, Jack VA, Mela DJ. Extended use of foods modified in fat and sugar content: nutritional implications in a free-living female population. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(6):1867-73.
65. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2838-43.
66. Golay A, Felber JP, Meyer HU, Curchod B, Maeder E, Jéquier E. Study on lipid metabolism in obesity diabetes. *Metabolism.* 1984;33:111-6.
67. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, Nieto FJ. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):863-7.
68. Ha CT, Waterhouse R, Wessells J, Wu JA, Dveksles GS. Binding of pregnancy-specific glycoprotein 17 to CD9 on macrophages induces secretion of IL-10, IL-6, PGE2, and TGF-beta1. *J Leukoc Biol.* 2005;(6)77:948-57.
69. Ha M, Park J. Shiftwork and metabolic risk factors of cardiovascular disease. *J Occup Health.* 2005;47(2):89-95.
70. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res.* 2004;53(2):123-9.
71. Hampton SM, Morgan LM, Lawrence N, Anastasiadou T, Norris F, Arendt J. (1996). Post prandial hormone and metabolic responses in simulated shift work. *J. Endocrinol.* 151:259-67.

72. Harrington JM. Shift work and health--a critical review of the literature on working hours. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(5):699-705.
73. Hasselgren PO, Fisher JE. Counter-regulatory hormones and mechanisms in amino acid metabolism with special reference to the catabolic response in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2:9-14.
74. Hegarty B, Cooney GJ, Kraegen EW, Furler SM. Increased efficiency of fatty acid uptake contributes to lipid accumulation in skeletal muscle of high fat-fed insulin-resistant rats. *Diabetes*. 2002;51:1477-84.
75. Heyward VH, Stolarczyk IM. Avaliação da composição corporal aplicada. *Manole*; 2000.
76. Højlund, K, Frystyk L, Evin K, Flyberg A, Wojtaszewski JFP, Beck-Nielsen H. Reduced plasma adiponectin concentrations may contribute to impaired insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1283-91.
77. Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4:97-110.
78. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson R, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409-15.
79. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White M, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271:665-8.
80. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91.
81. Hotamisligil GS, Spiegelman BM.; Tumor necrosis factor  $\alpha$ : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994;43(11):1271-8.
82. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91.
83. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
84. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 1996;271(18):10697-703.
85. Ingre M, Kecklund G, Åkerstedt T, Söderström M, Kecklund L. Sleep length as a function of morning shift-start time in irregular shift schedules for train drivers: self-rated health and individual differences. *Chronobiol Int*. 2008;25:349-58.

86. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids (Macronutrients), <http://www.nap.edu>, copyright 2002, The National Academy of Science.
87. International Labour Office Geneva. Shift work. Information Sheet No. wt-8; 2004.
88. Ishizaki M, Morikawa Y, Nakagawa H, Honda R, Kawakami N, Haratani T, Kobayashi F, Araki S, Yamada Y. The influence of work characteristics on body mass index and waist to hip ratio in Japanese employees. *Ind Health*. 2004;42(1):41-9.
89. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
90. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr*. 1978;40:497-504.
91. Jackson AS, Pollock ML. Practical assessment of body composition. *Phys Sport Med*. 1985; 13:76–90.
92. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
93. Kanaley JA, Weltman JY, Pieper KS, Weltman A, Hartman ML. Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2881-9.
94. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population n based study of 27,485 people. *Occup Environ Med*. 2001;58(11):747-52.
95. Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76(6):424-30.
96. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hennekens CH. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 1995;92(11):3178-82
97. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H. Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):282-3.
98. Kelly DA. The use of anti-interleukin-2 receptor antibodies in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001;5(6):386-9.
99. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280(5):E745-51.
100. Kim JK, Wi JK, Youn JH. Metabolic impairment precedes insulin resistance in skeletal muscle during high-fat feeding in rats. *Diabetes*. 1996;45:651-8.
101. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG. Prevalence of risk factors for coronary artery disease among day and shift workers. *Scand J Work Environ Health*. 1988; 14(5):317-21.

102. Knutsson A, Andersson H, Berglund U. Serum lipoproteins in day and shift workers: a prospective study. *Br J Ind Med.* 1990;47(2):132-4.
103. Koller M, Kundi M, Cervinka R. Field studies of shift work at an Austrian oil refinery. I. Health and psychosocial wellbeing of workers who drop out of shift work. *Ergonomics.* 1978; 21:835-47.
104. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, Haluzikova D, Bosanska L, Vokurka M, Svacina S, Haluzik M. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4620-7.
105. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Moller K, Mittendorfer B, Pedersen BK. Influence of TNF- $\alpha$  and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E108-14.
106. Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:35-47.
107. Kunz-Ebrecht SR, Kirschbaum C, Marmot M, Steptoe A. Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29:516-28.
108. Laaksonen DE, Lakka H-M, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1070-7.
109. Lasfargues G, Vol S, Caces E, Le Clesiau H, Lecomte P, Tichet J. Relations among night work, dietary habits, biological measure, and health status. *Int J Behav Med.* 1996;3(2):123-34.
110. Laughlin SB, Sejnowski TJ. Communication in neuronal networks. *Science* 2003; 301(5641):1870-4.
111. Leboeuf B, Renold AE, Cahill GF Jr. Studies on rat adipose tissue in vitro. IX. Further effects cortisol on glucose metabolism. *J Biol Chem.* 1962;237:988-91.
112. Lehrke M, Broedl U, Biller-Friedmann I, Vogeser M, Henschel V, Nassau K, Göke B, Kilger E, Parhofer K. Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit Care.* 2008;12:R157.
113. Lehrke M, Broedl U, Biller-Friedmann I, Vogeser M, Henschel V, Nassau K, Göke B, Kilger E, Parhofer K. Serum concentrations of cortisol, interleukin 6, leptin and adiponectin predict stress induced insulin resistance in acute inflammatory reactions. *Crit. Care.* 2008;12:R157.
114. Lennernas H; Fager F. Las estatinas han revolucionado la terapia de las dislipidemias. *Circulation.* 1994;89:959-68.

115. Lennernas M, Akerstedt T, Hambraeus L. Nocturnal eating and serum cholesterol of three-shift workers. *Scand J Work Environ Health*. 1994;20(6):401-6.
116. Lennernas M, Andersson I. Food-based classification of eating episodes (FBCE). *Appetite*. 1999;32(1):53-65.
117. Lennernas MAC, Akerstedt T, Hagman U, Bruce A & Hambraeus L. A new approach for evaluation of meal quality and meal patterns. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 1993; 6:261–73.
118. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997; 20(10):865–70.
119. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(10):2186-91.
120. Lin B, Morris DW, Chou JY. Hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  is an accessory factor required for activation of glucose-6-phosphatase gene transcription by glucocorticoids. *DNA Cell Biol*. 1998;17:967-74.
121. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360(9326):57-8.
122. Lohman TG, Roche AF, Martorrel R. Anthropometrics standardization reference manual. Human Knectis; 1988.
123. Lowden A, Holmback U, Akerstedt T, Forslund A, Forslund J, Lennernas M. Time of day type of food--relation to mood and hunger during 24 hours of constant conditions. *J Hum Ergol (Tokyo)*. 2001;30(1-2):381-6.
124. Ma K, Mallidis C, Bhasin S, Mahabadi V, Artaza J, Gonzáles-Cadavid N. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy in associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:363-71.
125. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;221(2):286-9.
126. Mander B, Colecchia E, Spiegel K, Kim R, Sannar E, Van Cauter E. Short sleep: a risk factor for insulin resistance and obesity. *Diabetes* 2001; 50(Sup 2):A45.
127. Marques N, Menna-Barreto L. *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. Edusp, 1997.
128. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77(6):1690-4.
129. Matsumoto K. Sleep patterns in hospital nurses due to shift work: an EEG study. *Waking Sleep*. 1978;2:169–73.
130. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–19

131. Mikuni E, Ohoshi T, Hayashi K, Miyamura K. Glucose intolerance in an employed population. *Tohoku J Exp Med.* 1983;141:251–6.
132. Misra M, Bredella MA, Tsai P, Mendes N, Miller KK, Klibanski A. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:E385-92.
133. Mitler MM, Miller JC, Lipsitz JJ, Walsh JK, Wylie CD. The sleep of long-haul truck drivers. *N Engl J Med.* 1997;337:755–61.
134. Mooney RA: Counterpoint: interleukin-6 does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl Physiol.* 2007;102:816-8.
135. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health.* 2005;31(3):179-83.
136. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Effect of shiftwork on body mass index and metabolic parameters. *Scand J Work Environ Health.* 2007;33(1):45-50.
137. Muller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, Giani G, Illig T, Thorand B, Kolb H. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- $\alpha$  or its receptors. *Diabetologia.* 2002;45:805-12.
138. Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, Szuba MP, Samaras J, Price NJ, Meier-Ewert HK, Dinges DF, Mantzoros CS. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol.* 2003;15(9):851-4.
139. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002;75(8):562-8.
140. Nakamura K, Shimai S, Kikuchi S, Tominaga K, Takahashi H, Tanaka M, Nakano S, Motohashi Y, Nakadaira H, Yamamoto M. Shift work and risk factors for coronary heart disease in Japanese blue-collar workers: serum lipids and anthropometric characteristics. *Occup Med (Lond).* 1997;47:142-6.
141. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo).* 1996;120(4):803-12.
142. Niedhammer I, Lert F, Marne MJ. Prevalence of overweight and weight gain in relation to night work in a nurses cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20(7):625-33.
143. Nilsson PM, Roost M, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2464-9.
144. OMS - Organização Mundial de Saúde. Obesity – Preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity, 1998.
145. Ong JM, Simsolo RB, Saghizadeh M, Goers JW, Kern PA. Effects of exercise training and feeding on lipoprotein lipase gene expression in adipose tissue, heart, and skeletal muscle of the rat. *Metabolism.* 1995;44:1596-605.

146. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Citocinas. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Imunologia Médica*. Guanabara Koogan, 2000.
147. Orth-Gomér K. Intervention on coronary risk factors by adapting a shift work schedule to biologic rhythmicity. *Psychosom Med*. 1983;45(5):407-15.
148. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103(8):1057-63.
149. Paim SL, Pires ML, Bittencourt LR, Silva RS, Santos RF, Esteves AM, Barreto AT, Tufik S, de Mello MT. Sleep complaints and polysomnographic findings: a study of nuclear power plant shift workers. *Chronobiol Int*. 2008;25:321-31.
150. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, Storlien LH. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 1997;46:983-8.
151. Parkes KR. Shift work and age as interactive predictors of body mass index among offshore workers. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28(1):64-71.
152. Pasqua IC, Moreno CR. The nutritional status and eating habits of shift workers: a chronobiological approach. *Chronobiol Int*. 2004;21:949-60.
153. Pauli JR, Gomes RJ, Luciano E. Hypothalamy- pituitary axis: effects of physical training in rats administered with dexamethasone. *Rev Neurol*. 2006;42(6):325-331.
154. Pedersen BK, Febbraio MA. Point: interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J Appl Physiol*. 2007;102:814-6.
155. Petrovsky N, Harrison L. Diurnal rhythmicity of human cytokine production. *J Immunol*. 1997;158:5163-8.
156. Plat L, Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS, Mockel J, Féry F, Van Cauter E. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol* 1996; 270(1):E36–42.
157. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, Van Cauter E. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(9):3082–92.
158. Playfair JHL, Lydyard PM. *Imunologia médica*. Revinter; 1999.
159. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *J Nutr*. 2001;131(3):871S-873.
160. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(4):639-51.
161. Pruessner J, Wolf O, Hellhammer D, Buske-Kirschbaum A, Von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*. 1997;61:2539-49.

162. Qi L, Meigs JB, Liu S, Manson JE, Mantzoros C, Hu FB. Dietary fibers and glycemic load, obesity, and plasma adiponectin levels in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1501-5.
163. Ribeiro DC, Hampton SM, Morgan L, Deacon S, Arendt J. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. *J Endocrinol*. 1998;3(158):305-10.
164. Romn-Rosseaux M, Beuscart R, Thuilliez JC, Frimat P, Furon D. Influence of different shifts on eating behavior and weight in edible oil refinery workers. In: *Proceedings of the VII International Symposium on Night and Shiftwork*; 1985.
165. Romon M, Nuttens MC, Fievet C, Pot P, Bard JM, Furon D, Fruchart JC. Increased triglyceride levels in shift workers. *Am J Med*. 1992;93(3):259-62.
166. Ronti T, Lupattelli G, Mannariano E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol*. 2006;64:355-65.
167. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1853-9.
168. Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1640-6.
169. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Biol Chem*. 1995;270(45):26746-9.
170. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE; Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2005;28(8):2013-8.
171. Schneiter P, Tappy L. Kinetics of dexamethasone-induced alterations of glucose metabolism in health humans. *Am J Physiol*. 1998;275:E806-13.
172. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10:19-29.
173. Shah, OJ, Anthony JC, Kimball SR, Jefferson LS. Glucocorticoids oppose translational control by leucine in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;279:E1185-90.
174. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):331-5.
175. Simon C, Brandenberger G, Saini J, Ehrhart J, Follenius M. Slow oscillations of plasma glucose and insulin secretion rate are amplified during sleep in humans under continuous enteral nutrition. *Sleep*. 1994;17(4):333-8.
176. Siri W. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In Brozek J, Henschel A. *Techniques for measuring body composition*. National Academy of Science; 1961.

177. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Card*. 2005;84(1 Supl).
178. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005;99:2008-19.
179. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004a;89(11):5762-71.
180. Spiegel K, Leproult R, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment results in decreased leptin levels and increased hunger and appetite. *Sleep*. 2003;26:A174.
181. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354(9188):1435-9.
182. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226-8.
183. Steptoe A, Cropley M, Griffith J, Kirschbaum C. Job strain and anger expression predict early morning elevations in salivary cortisol. *Psychosomatic Med*. 2000;62:286-92.
184. Stojanovska L, Rosella G, Proietto J. Evolution of dexamethasone-induced insulin resistance in rats. *Am J Physiol*. 1990;258:E748-56.
185. Sudo N, Ohtsuka R. Nutrient intake among female shift workers in a computer factory in Japan. *Int J Food Sci Nutr*. 2001;52(4):367-78.
186. Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Harada H, Oishi M, Kobayashi E, Uetani M, Kido T, Nogawa K. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J Occup Environ Med*. 2006;48(5):455-61.
187. Suwazono Y, Yasushi D, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E and Sakata K. ShiftWork and Impaired Glucose Metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiol. Int*. 2009;26:926-41
188. Svatikova A, Wolk R, Gami AS, Pohanka M, Somers VK. Interactions between obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2005;5(1):53-8.
189. TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Universidade Estadual de Campinas. Versão 2 – Segunda Edição. 2006.
190. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004;1(3):62.
191. Tataranni, PA, Ortega E. Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes*. 2005;54:917-27.
192. Theorell T, Akerstedt T. Day and night work: changes in cholesterol, uric acid, glucose and potassium in serum and in circadian patterns of urinary catecholamine excretion. A longitudinal cross-over study of railway workers. *Acta Med Scand*. 1976;200:47-53.
193. Tilley AJ, Wilkinson RT, Drud M. In: Reinberg A, Vieux N, Andlauer P. Night and day shifts compared in terms of the quality and quantity of sleep recorded in the home and

performance measured at work: a pilot study, in *Night and shift work. Biological and social aspects*. Pergamon. 1981;187–96.

194. Torsvall L, Akerstedt T, Gillander K, Knutsson A. Sleep on the night shift: 24-hour EEG monitoring of spontaneous sleep/wake behavior. *Psychophysiology*. 1989;26(3):352-8.

195. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92:347-55.

196. Tucker P, Smith L, Macdonald I, Folkard S. The impact of early and late shift changeovers on sleep, health, and wellbeing in 8- and 12-hour shift systems. *J Occup Health Psychol*. 1998;3:265-75.

197. Ursin R, Bjorvatn B, Holsten F. Sleep duration, subjective sleep need, and sleep habits of 40- to 45-year-olds in the Hordaland Health Study. *Sleep*. 2005;28:1260–9.

198. Van Amelsvoort LG, Schouten EG, Kok FJ. Duration of shiftwork related to body mass index and waist to hip ratio. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(9):973-8.

199. Van Amelsvoort LG, Schouten EG, Kok FJ. Duration of shiftwork related to body mass index and waist to hip ratio. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(9):973-8.

200. Van Cauter E, Desir D, Decoster C, Fery F, Balosse EO. Nocturnal decrease of glucose tolerance during constant glucose infusion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69:604–11.

201. Vestgaard H, Bratholm P, Christensen NJ. Increments in insulin sensitivity during intensive treatment are closely correlated with decrements in glucocorticoid receptor mRNA in skeletal muscle from patients with type II diabetes. *Clin Sci*. 2001;101:533-40.

202. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2603-7.

203. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos GP. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5):2119-26.

204. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738.

205. Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000;21(6):697-738.

206. Walker BR, Phillips DI, Noon JP, Panarelli M, Andrew R, Edwards HV, Holton DW, Seclid JR, Webb DJ, Watt GC. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 1998;31(4):891-5.

207. Walker EA, Stewart PM. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: unexpected connections. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(7):334-9.

208. Wang CCL, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*. 2004;53:2735-40.

209. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol*. 2003;177:351-5

210. Waterhouse J, Buckley P, Edwards B, Reilly T. Measurement of, and some reasons for, differences in eating habits between night and day workers. *Chronobiol Int.* 2003;20(6):1075-92.
211. Waterhouse J, Jones K, Edwards B, Harrison Y, Nevill A, Reilly T. Lack of evidence for a marked endogenous component determining food intake in humans during forced desynchrony. *Chronobiol Int.* 2004;21(3):445-68.
212. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G. Travel and body clock disturbances. *Sports Exer Injury.* 1997;1(3):9-14.
213. Waterhouse JM, Minors DS, Waterhouse ME, Reilly T, Atkinson G. Keeping in time with your body clock. Oxford University; 2002.
214. Weigert C, Hennige AM, Lehmann R, Brodbeck K, Baumgartner F, Schauble M, Haring HU, Schleicher ED. Direct cross-talk of interleukin-6 and insulin signal transduction via insulin receptor substrate-1 in skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 2006;281:7060-7.
215. Weinstein SP, Paquin T, Pritsker A, Haber RS. Glucocorticoid-induced insulin resistance: dexametasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin- and non insulin-related stimuli. *Diabetes.* 1995;44:441-5.
216. Weir DW, Stewart J. *Imunologia básica aplicada.* Revinter; 2002.
217. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111-9.
218. Wells AS, Read NW. Influences of fat, energy, and time of day on mood and performance. *Physiol Behav.* 1996;59(6):1069-76.
219. Westerterp-Plantenga MS. Effects of extreme environments on food intake in human subjects. *Proc Nutr Soc.* 1999;58:791-98.
220. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-5.
221. Wu T, Dorn JP, Donahue RP, Sempos CT, Trevisan M. Associations of serum C-reactive protein with fasting insulin, glucose, and glycosylated hemoglobin: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2002;155(1):65-71.
222. Wust S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health.* 2000;2:79-88.
223. Yamada Y, Kameda M, Noborisaka Y, Suzuki H, Honda M, Yamada S. Excessive fatigue and weight gain among cleanroom workers after changing from an 8-hour to a 12-hour shift. *Scand J Work Environ Health.* 2001;27:318-26.
224. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002;8(11):1288-95.
225. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P,

Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7:941-946.

226. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in health subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:972-8.

227. Zavada A, Gordijn MCM, Beersma DGM, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype questionnaire with Horne-Östberg's Morningness–eveningness score. *Chronobiol Int.* 2005;22:267-78.

228. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation.* 2002;105:804–9.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)