

MARK THOMAZ UGLIARA BARONE

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

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

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Luiz Silveira Menna Barreto

Versão Original

São Paulo
2011

RESUMO

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

1 INTRODUÇÃO

1.1 O diabetes mellitus

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

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

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

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

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

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

1.2 Ritmos circadianos e diabetes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3 Sono e diabetes

Autores têm sugerido, ainda, que o DM contribui para o surgimento de distúrbios do sono (Resnick et al., 2003), que distúrbios do sono podem afetar negativamente a tolerância à glicose (Scheen et al., 1996) e que a qualidade do sono pode influir sobre a utilização da glicose (Scheen e Van Cauter, 1998), gerando, assim, um processo que se retro-alimenta (Barone e Menna-Barreto, 2011). Autores afirmam que distúrbios respiratórios, assim como qualidade e duração inadequadas do sono podem conduzir ao DM2, por estarem fortemente associados ao desenvolvimento de intolerância à glicose e resistência à insulina (Punjabi et al., 2004; Kutson et al., 2006).

Dessa forma, entendemos que DM2 e distúrbios do sono se retro-alimentam, um favorecendo o desenvolvimento e agravamento do outro. Pelo mesmo motivo, tolerância à glicose reduzida e aumento da resistência à insulina, geradas por distúrbios, privação e má qualidade de sono, afetariam negativamente o controle metabólico tanto em pessoas com DM2 quanto com DM1.

Nos Estados Unidos tem sido proposto que a alta prevalência do diabetes, 12,3% da população entre 20 e 79 anos (Sicree et al., 2009), pode estar favorecida pela privação de sono, muito característica em tal sociedade, e favorecedora do ganho de peso e da resistência à insulina (Dinsmoor, 2002). Por esse motivo, recomendações já vêm sendo feitas em relação à necessidade de duração e qualidade de sono para controle adequado do DM2 (Knutson et al., 2006; Trento et al., 2008). Mais recentemente foi demonstrado também em DM1 que a privação parcial do sono leva a redução significativa da sensibilidade à insulina (Donga et al., 2010). Por esse motivo, entendemos que essas recomendações de sono, de qualidade e duração adequada, devem ser estendidas a indivíduos com DM1, que também se beneficiarão, seja diretamente, reduzindo a resistência à insulina e melhorando o controle glicêmico, ou indiretamente, prevenindo o desenvolvimento de outras condições, com potencial para afetar tanto o sono quanto o controle metabólico; destacamos obesidade e apnéia obstrutiva, pressão alta, desregulação neuro-hormonal da sociedade e do metabolismo, entre outras (Barone e Menna-Barreto, 2011).

Especificamente sobre DM1, autores têm evidenciado a existência de associações também entre esse tipo de diabetes e distúrbios do sono. Villa et al. (2000), ao analisar dados polissonográficos, verificou que crianças com DM1, mesmo não apresentando sinais de neuropatia diabética, apresentaram número maior de eventos de apnéia central que os indivíduos do grupo controle. O mesmo autor frisa ainda que esse distúrbio do sono, assim como o índice de apnéia-hipopnéia (AHI), é acentuado pelo controle glicêmico inadequado e pelo tempo transcorrido desde o diagnóstico do diabetes.

Em outro estudo acerca de DM1 e sono, concluiu-se que mudanças rápidas na glicemia, independente do nível absoluto de glicose, estiveram associadas a despertares noturnos (Pillar et al., 2003). Nesse mesmo trabalho, quando se compararam crianças DM1 com seus pares sem a disfunção, observou-se tendência a diminuição no tempo total de sono e na eficiência de sono, e aumento da latência de sono. Além disso, verificou-se que hipoglicemias podem aprofundar o sono e inibir respostas simpáticas e de ativação (“arousal”), dificultando que o indivíduo DM1 desperte (Pillar et al., 2003; Banarer e Cryer, 2003; Schultes et al., 2007). Esse, que é um achado de diferentes grupos, é de grande relevância, já que o não despertar durante o sono pode levar ao agravamento da hipoglicemia, potencialmente fatal (Schultes et al., 2007; Gill et al., 2009; Pires, 2010). Como observou Pillar et al. (2003) em crianças DM1, o número de indivíduos com hipoglicemia durante o sono pode ser bastante elevado, no caso 1/3 da amostra.

Recentemente foi observado ainda que indivíduos com DM1 dormem em média mais durante a semana que seus pares sem diabetes (este estudo foi realizado com adolescentes por Yeshayahu e Mahmud, em 2010); e que há alterações na arquitetura do sono de indivíduos DM1 (Jauch-Chara et al., 2008). Jauch-Chara et al. (2008) relatam que em relação ao grupo controle, os indivíduos DM1 apresentaram níveis elevados de hormônio de crescimento e adrenalina durante toda a noite, tendência à elevação no nível de cortisol e menos tempo em sono de ondas lentas na primeira metade da noite, e indicação de sono menos restaurador, de acordo com o questionário respondido ao despertar. Nesse trabalho os pesquisadores monitoraram a glicemia e evitaram hipoglicemias, talvez por isso não tenham encontrado maior tempo de sono de ondas lentas, como encontraram Pilla et al. (2003), associado a hipoglicemias.

1.4 Melatonina e diabetes

A melatonina é um hormônio lipofílico sintetizado a partir do triptofano e imediatamente liberado pela glândula pineal (Seabra e Cipolla-Neto, 2008). A melatonina além de se ligar a receptores de membrana pode atravessá-la e agir intracelularmente em células, desde o sistema nervoso central até os tecidos periféricos. A produção deste hormônio apresenta ritmo circadiano, com sua acrofase (tempo no qual acontece o valor mais elevado da variável) coincidindo com a ausência de luz. Sua produção difunde pelo organismo a mensagem de escuro ambiental.

Autores têm relacionado a ação da melatonina a diversos fenômenos. Entre eles estão: a regulação do sono, do metabolismo, da temperatura e de ritmos biológicos circadianos, já que, entre outras estruturas, os núcleos supraquiasmáticos do cérebro possuem receptores para este hormônio (Nishida, 2005). Assim, a melatonina, possivelmente, age sobre essas estruturas marcadoras de tempo endógeno sinalizando para ajustá-las ao ciclo claro/escuro ambiental. Da mesma forma, produções mais ou menos prolongadas de melatonina sinalizam para mudanças de estação, ajustando ritmos infradianos, como ritmos de hibernação e reprodução, de muitas espécies. São ainda atribuídas à melatonina importantes atividades: antioxidante (Rios et al., 2010), antitumoral, redução de colesterol sérico e hipoglicemiante (Nishida, 2005). Correlações entre controle metabólico em portadores de diabetes e níveis de melatonina poderiam, assim, ajudar a explicar os mecanismos que estão por trás da associação entre diabetes e distúrbios do sono, ou, ainda melhor, controle da glicemia e distúrbios do ciclo vigília/sono.

Autores têm conduzido estudos elucidativos sobre a interação entre melatonina e sistema imunológico, contribuindo com resultados sobre os mecanismos de controle metabólico exercido por este hormônio. Especialmente em animais de experimentação têm sido evidenciado que a melatonina atua como modulador de respostas inflamatórias e de respostas imunológicas (Markus et al., 2003; Nishida, 2005). Citocinas marcadoras de estado inflamatório e associadas à resistência à insulina e resistência à leptina, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), tiveram seus níveis circulantes reduzidos quando da administração de melatonina exógena (Sacco et al., 1998). Há também evidências em animais de

experimentação indicando que a melatonina pode ter um papel protetor sobre as células pancreáticas produtoras de insulina, células β (Yavuz et al., 2003).

Autores têm também estudado como se dá a interação entre a produção de melatonina e insulina, já que apesar de apresentarem acrofases em fases opostas, não são todos que atribuem à insulina papel inibidor da produção de melatonina, assim como da melatonina à produção de insulina (Peschke, 2008). Há evidências apontando para efeitos da melatonina aumentando não só a sensibilidade, mas também a produção da insulina (Rodriguez et al., 1989), assim como ações da insulina potencializando a produção de melatonina (Garcia et al., 2008).

Em estudos com ratos pinealectomizados, autores observaram deficiência na secreção e ação da insulina, concomitante à redução de 40% no número de transportadores de glicose GLUT-4 em adipócitos e células musculares, levando a aumento da glicose plasmática (Rodriguez et al., 1989; Lima et al., 1998). Sabendo ainda que em seres humanos a melatonina pode facilitar o início do sono, em especial devido à redução da temperatura corporal que promove (Markus et al., 2003), podemos supor que, caso a secreção de melatonina em pessoas com diabetes esteja diminuída, tanto o início do sono quanto o controle da glicemia poderiam estar prejudicados.

Se por um lado, entende-se que em espécies diurnas, como o *Homo sapiens*, o aumento da secreção de melatonina sinaliza para o início do repouso, em espécies noturnas esse aumento, que também coincide com a fase escura do ciclo ambiental, sinalizaria para a fase de atividade. Com isso, em animais, a melatonina teria a função abrangente de ajuste do organismo às condições noturnas e adaptações necessárias às atividades de cada espécie (Markus et al., 2003).

Portanto, a melatonina tem papel importante na regulação do metabolismo energético, do sono, de ritmos circadianos e infradianos, de respostas imunológicas e inflamatórias. Dessa forma, concluímos que o estudo dos níveis de melatonina em seres humanos, portadores de DM1 pode nos auxiliar no entendimento de distúrbios do ciclo vigília/sono e glicemia desses indivíduos. Levando em conta o que foi apresentado anteriormente, supomos que a possível redução nos níveis de melatonina em indivíduos com diabetes, como já foi observado em DM2 (Radziuk e Pye, 2006), em especial com controle glicêmico inadequado, pode ser resultado não só de possível glicotoxicidade sobre os pinealócitos, mas também de um sono de baixa qualidade, de duração inadequada ou fragmentado (Estrada et al., 2011;

Jauch-Chara et al., 2008). Níveis reduzidos de melatonina, por sua vez, contribuiriam para: 1) piora ainda mais acentuada tanto em parâmetros do sono quanto do controle glicêmico, com possível redução no número de transportadores de glicose GLUT-4 em tecidos que armazenam esse substrato energético; 2) possível desenvolvimento de resistência à insulina e à leptina; 3) aumento na oxidação de tecidos, favorecendo o desenvolvimento de complicações crônicas.

Alguns autores, seguindo essa linha de pensamento, têm estudado os efeitos do uso de melatonina exógena no controle do diabetes, com resultados bastante promissores (Winiarska et al., 2005) . Entre eles estão: melhora da glicemia pré- e pós-prandial, da hemoglobina glicada, além de melhora da resposta tecidual ao hipoglicemiante oral de primeira escolha, metformina, e redução da microalbuminúria, em portadores de DM2 (Hussain et al., 2006; Kadhim et al., 2006).

Dessa forma, entendemos que estudar as possíveis interações entre o diabetes mellitus tipo 1 e o controle glicêmico com o ciclo vigília/sono, ampliando também para estudos do sono noturno, ritmo de atividade/repouso e níveis de melatonina, será de importância não só para se elucidar ocorrência e impacto dessas interações, mas também para que recomendações possam ser feitas, visando uma melhor qualidade de vida dessa população.

6 CONCLUSÃO

Entendemos que nossos achados vão ao encontro de nossas hipóteses e objetivos. Em relação ao ciclo vigília/sono, encontramos correlação negativa entre a média da glicemia dos indivíduos com a média da glicemia baixa (<154 mg/dl) e a média da qualidade do sono, evidenciando que, entre os que têm melhor controle glicêmico, quanto melhor o controle, melhor a qualidade do sono. A média da latência do sono reforçou o impacto do controle glicêmico, já que os grupos com pior controle, tanto em termos de média da glicemia, quanto em variabilidade glicêmica, apresentaram maior média da latência do sono. Entendemos que uma das razões para isso possa ser a redução na secreção de melatonina nos indivíduos com maior média da glicemia, como se verificou tanto na forma de tendência a correlação negativa entre a média da glicemia e os níveis de 6-sulfatoximelatonina quanto em relação aos níveis significativamente mais baixos de 6-sulfatoximelatonina do grupo de média da glicemia alta, em relação ao grupo controle.

Sobre o sono, as diferenças entre o sono do grupo DM1 e do grupo controle que se destacaram foram: maior tempo de compensação do sono durante os finais de semana no grupo DM1 (maior privação de sono durante a semana), apesar de a mesma porcentagem de indivíduos de ambos os grupos estar privada de sono (78%); e o número mais de 3 vezes maior de indivíduos do grupo DM1 com mais de 10 pontos na escala de sonolência de Epworth. Apesar de nenhum distúrbio ter sido detectado no exame de polissonografia, esse resultado na escala de sonolência de Epworth aponta para uma possível tendência a distúrbios do sono, especialmente entre os portadores de DM1.

Destacou-se ainda a correlação positiva entre o número de despertares completos e microdespertares e a HbA1c. Entendemos que esse resultado reforce a existência do ciclo vicioso que tem se apontado, no qual o descontrole da glicemia piora o sono e a piora do sono interfere negativamente sobre o controle da glicemia. A redução na secreção de melatonina nos indivíduos com pior controle glicêmico pode estar também contribuindo para esta maior fragmentação do sono dos indivíduos com pior controle glicêmico.

Os estudos do ritmo de atividade/repouso, que está tão fortemente associado ao ciclo vigília/sono em seres humanos, nos trouxeram a evidência de que os

indivíduos com pior controle glicêmico tendem a ter uma maior média de duração do repouso, enquanto, ao se analisar apenas os dados do grupo de média da glicemia baixa, nota-se que quanto mais baixa a glicemia, maior a média da duração do repouso. Lembrando que dividimos os grupos GB (média da glicemia baixa) e GA (média da glicemia alta) usando o valor 154 mg/dl (equivalente a 7% da HbA1c) como linha de corte, as correlações negativas da média da glicemia do grupo GB tanto com a média da duração do repouso quanto com a média da qualidade do sono, chamaram-nos muito a atenção. Portanto, em indivíduos portadores de DM1 com controle glicêmico dentro do preconizado (MG <154 mg/dl, equivalente a HbA1c 7%), quanto mais baixa a média glicêmica, maior a qualidade do sono e maior a duração do repouso. Assim, parece que esse valor tem realmente sua importância. Seria como um limite, a partir do qual diferenças na glicemia teriam menor ou diferente influência sobre os parâmetros do sono.

Concluimos que o ciclo vigília/sono de portadores de diabetes mellitus tipo 1 é influenciado pela glicemia, como prevíamos. O presente estudo permitiu-nos não só levantar evidências a esse respeito, como também suspeitar de alguns mecanismos responsáveis por esta associação entre controle glicêmico e ciclo vigília/sono. Verificamos, ainda, não haver evidências claras de diferenças do ciclo vigília/sono entre os grupos controle e DM1 com controle glicêmico adequado. Apesar de sabermos que outros trabalhos precisam ser realizados a fim de desvendar mais detalhes a respeito dos mecanismos de interação entre a glicemia e o sono ou o ciclo vigília/sono, entendemos que: a) suspeitas de distúrbios do sono devem ser investigadas e, caso confirmadas, tratadas; b) orientações em relação ao sono com duração adequada e qualidade podem contribuir para a melhora do controle glicêmico e qualidade de vida em portadores de diabetes mellitus; e c) um melhor controle glicêmico pode favorecer a qualidade do sono e melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

REFERÊNCIAS*

Acton KJ, Burrows NR, Moore K, Querec L, Geiss LS, Engelgau MM. Trends in Diabetes Prevalence Among American Indian and Alaska Native Children, Adolescents, and Young Adults. *Am J Public Health*. 2002;92(9):1485–90.

Aitken RCB. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med*. 1969;62:989-93.

American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007. 59 p.

American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005. 298 p.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:S62-S69.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2009. *Diabetes Care*. 2009;32:S13-S61.

Aronson D. Impaired modulation of circadian rhythms in patients with diabetes mellitus: a risk factor for cardiac thrombotic events? *Chronobiology International*. 2001;18:109-21.

Banarer S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes*. 2003;52(5):1195-203.

Barone MTU, Menna-Barreto L. Diabetes and sleep: A complex cause-and-effect relationship. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91(2):129-37.

*De acordo com International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journal: sample references. Available from: <http://icmje.org> [2007 May 22.]

Bass J, Takahashi JS Circadian Integration of Metabolism and Energetics. *Science* 2010;330:1349-54.

Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol*. 1996;271(2Pt1):E246-52.

Bojkowski CJ, Arendt J, Shih MC, Matlcey SP. Melatonin Secretion in Humans Assessed by Measuring Its Metabolite, 6-Sulfatoxymelatonin. *Clin Chem*. 1987;33(8):1343-48.

Cailotto C, La Fleur SE, Van Heijningen C, Wortel J, Kalsbeek A, Feenstra M, et al. The suprachiasmatic nucleus controls the daily variation of plasma glucose via the autonomic output to the liver: are the clock genes involved? *European Journal of Neuroscience*. 2005;22:2531–40.

Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3530-34.

Dailey G. Assessing glycemic control with self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A(1c) measurements. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(2):229-35.

Dinsmoor R. Sleep debt, a wake-up call. *Diabetes Self-Management*. 2001;19:67-71.

Donga E, Van Dijk M, Van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers G-J, Van Kralingen K, et al. Partial sleep restriction decreases insulin sensitivity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1573-77.

El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder RG, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*. 2008;205(10):2409-17.

Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, Jonnier B, Soulat JM, Perret B. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiol Int*. 2009;26(3):544-59.

Estrada CL, Danielson KK, Drum ML, Lipton RB. Insufficient sleep in young patients with diabetes and their families. *Biol Res Nurs*. 2011 Jan 28. In press.

Gabriely I, Shamoan H. Awakening from sleep and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med.* 2007;4(2):e99.

Garcia RA, Afeche SC, Scialfa JH, do Amaral FG, dos Santos SH, Lima FB, et al. Insulin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland. *Life Sci.* 2008;82(1-2):108-14.

Gilbert SS, Van den Heuvel CJ, Dawson D. Daytime melatonin and temazepam in young adult humans: equivalent effects on sleep latency and body temperatures. *J Physiol.* 1999;514:905–14.

Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009;52(1):42-5.

Halberg F, Carandente F, Cornelissen G, Katinas GS. Glossary of chronobiology. Milano, Italia: Casa Editrice I1 Ponte; 1977. 189 p.

Happe S, Treptau N, Ziegler R, Harms E. Restless legs syndrome and sleep problems in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus type 1. *Neuropediatrics.* 2005;36(2):98-103.

Hussain SA, Khadim HM, Khalaf BH, Ismail SH, Hussein KI, Sahib AS. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Saudi Med J.* 2006;27(10):1483-88.

International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. Diabetes in the Young: a Global Perspective. [página na Internet] International Diabetes Federation. 2010. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-young-global-perspective> [2011 Jan 17].

Jauch-Chara K, Schmid SM, Hallschmid M, Born J, Schultes B. Altered neuroendocrine sleep architecture in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1183-8.

Johns MW. A New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-45.

Kadhim HM, Ismail SH, Hussein KI, Bakir IH, Sahib AS, Khalaf BH, et al. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Journal of Pineal Research*. 2006;41(2):189–93.

Kiess W, Böttner A, Raile K, Kapellen T, Müller G, Galler A, et al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res*. 2003;59(SI):77-84.

Kinsley BT, Simonson DC. Evidence for a hypothalamic-pituitary versus adrenal cortical effect of glycemic control on counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(2):684-91.

Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1768–74.

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.

Lima FB, Machado UF, Bartol I, Seraphim PM, Sumida DH, Moraes SMF, et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998;275:E934-E41.

Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010;466(7306):627-31.

Markus RP, Afeche SC, Barbosa Jr EM, Lotufo CM da C, Ferreira ZS, Cipolla-Neto J. Glandula Pineal e Melatonina. In: Marques N e Menna-Barreto L, organizadores. *Cronobiologia: Principios e Aplicacoes*. São Paulo: Edusp e Editora Fiocruz; 2003. p. 191-222.

Mejean L, Bickova-Rocher A, Kolopp M, Villaume C, Levi F, Debry G, et al. Circadian and ultradian rhythms in blood glucose and plasma insulin of healthy adults. *Chronobiology International*. 1988;5(3):227-36.

Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Hubold C, Hallschmid M, et al. Preserved circadian rhythm of serum insulin concentration at low plasma glucose during fasting in lean and overweight humans. *Metabolism*. 2004;53(11):1449-53.

Mondini S, Guilleminault C. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. *Ann Neurol.* 1985; 17(4):391-5.

Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2(6):1094-100.

Moreno CRC, Carvalho FA, Matuzaki LS, Prezotti S, Bighetti P, Lorenzi-Filho G. Association between the risk of obstructive sleep apnea and accidents in a truck driver population. *Shiftwork International Newsletter.* 2003;20(2):135.

Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, for the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the hemoglobin A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1-6.

Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. *Endocrine* 2005; 27(2):131-5.

Pallayova M, Donic V, Gresova S, Peregrim I, Tomori Z. Do differences in sleep architecture exist between persons with type 2 diabetes and nondiabetic controls? *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):344-52.

Paskaloglu K, Sener G, Ayançolu-Dülger G. Melatonin treatment protects against diabetes-induced functional and biochemical changes in rat aorta and corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol.* 2004;499(3):345-54.

Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res.* 2008;44:26-40.

Pillar G, Schusheim G, Weiss R, Malhotra A, McCowen KC, Shlitner A, et al. Interactions between hypoglycemia and sleep architecture in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2003;142(2):163-8.

Pires AC. Diabetes Mellito tipo1, Hipoglicemia e Síndrome de morte súbita no leito. Sociedade Brasileira de Diabetes. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Available from: <http://www.diabetes.org.br/colunistas-da-sbd/diabetes-em-evidencia/1219>. [2011 Apr 18].

Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the sleep heart health study. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(6):521-30.

Radziuk J, Pye S. Diurnal rhythm in endogenous glucose production is a major contributor to fasting hyperglycaemia in type 2 diabetes. Suprachiasmatic deficit or limit cycle behaviour? *Diabetologia*. 2006;49(7):1619-28.

Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances. *Diabetes Care*. 2003;26:702-9.

Rios ER, Venâncio ET, Rocha NF, Woods DJ, Vasconcelos S, Macedo D, et al. Melatonin: pharmacological aspects and clinical trends. *Int J Neurosci*. 2010;120(9):583-90.

Rodriguez V, Mellado C, Alvarez E, De Diego JG, Blázquez E. Effect of pinealectomy on liver insulin and glucagon receptor concentrations in the rat. *J Pineal Res*. 1989;6(1):77-88.

Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*. 1999;12:27-31.

Rotenberg L, Marques N, Menna-Barreto L. História e perspectivas da Cronobiologia. In: Marques N, Menna-Barreto L, organizadores. *Cronobiologia: Principios e Aplicacoes*. São Paulo: Edusp e Editora Fiocruz; 2003. p. 31-53.

Sacco S, Aquilini L, Ghezzi P, Pinza M, Guglielmotti A. Mechanism of the inhibitory effect of melatonin on tumor necrosis factor production in vivo and in vitro *European Journal of Pharmacology*. 1998;343(2-3):249-55.

Scheen AJ, Sturis J, Polonsky KS, Van Cauter E. Alterations in the ultradian oscillations of insulin secretion and plasma glucose in aging. *Diabetologia*. 1996;39:564-72.

Scheen AJ, Van Cauter E. The roles of time of day and sleep quality in modulating glucose regulation: clinical implications. *Hormone Research*. 1998;49:191-201.

Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Lehnert H, Born J, Schultes B. Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. *Sleep* 2011;34(3):371-7.

Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, Hallschmid M, Reiprich E, Kern W, Oltmanns KM, Peters A, Fehm HL, Born J. Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med.* 2007;4(2):e69.

Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R, et al., DPV Initiative. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; 114(7):384-8.

Seabra MLV e Cipolla-Neto J. Melatonina e sono. In: Tufik S, organizador. *Medicina e biologia do sono.* Barueri: Manole; 2008. p. 130-138.

Sicree RJ, Shaw J, Zimmet P. The Global Burden, Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. *IDF Diabetes Atlas fourth edition.* Brussels: International Diabetes Federation; 2009. 105 p.

Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose Variability; Does It Matter? *Endocrine Reviews.* 2010;31(2):171–82.

Simon C, Brandenberger G. Ultradian Oscillations of Insulin Secretion in Humans. *Diabetes.* 2002;51:S258-S61.

Simon C. Ultradian pulsatility of plasma glucose and insulin secretion rate: circadian and sleep modulation. *Hormone Research.* 1998;49:185-90.

Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009.* 3ª ed. Itapevi: A. Araujo Silva Farmacêutica; 2009. 400 p.

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(5):2008-19.

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354(9188):1435-39.

Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest.* 2010;137(1):95-101.

Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(3):1044-9.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.

Trento M, Broglio F, Riganti F, Basile M, Borgo E, Kucich C, et al. Sleep abnormalities in type 2 diabetes may be associated with glycemic control. *Acta Diabetol*. 2008;45:225–9.

Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocrine Reviews*. 1997;18(5):716-38.

Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*. 2008;9:S23-S8.

Villa MP, Multari G, Montesano M, Pagani J, Cervoni M, Cerone E, et al. Sleep apnoea in children with diabetes mellitus: effect of glycaemic control. *Diabetologia*. 2000;43:696-702.

Wahi G, Zorzi A, Macnab A, Panagiotopoulos C. Prevalence of type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome among Canadian First Nations children in a remote Pacific coast community. *Paediatr Child Health*. 2009;14(2):79-83.

Walker MP. Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*. 2008;9:S29-S34.

Winiarska K, Fraczyk T, Malinska D, Drozak J, Bryla J. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits. *J Pineal Res*. 2006;40:168–76.

Yamamoto H, Nagai K, Nakagawa H. Role of SCN in daily rhythms of plasma glucose, ffa, insulin and glucagon. *Chronobiology International*. 1987;4(4):483-91.

Yavuz O, Cam M, Bukan N, Guven A, Silan F. Protective effect of melatonin on beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Acta Histochem*. 2003;105(3):261-6.

Yeshayahu Y, Mahmud FH. Altered sleep patterns in adolescents with type 1 diabetes: implications for insulin regimen. *Diabetes Care*. 2010;33(11):e14.