

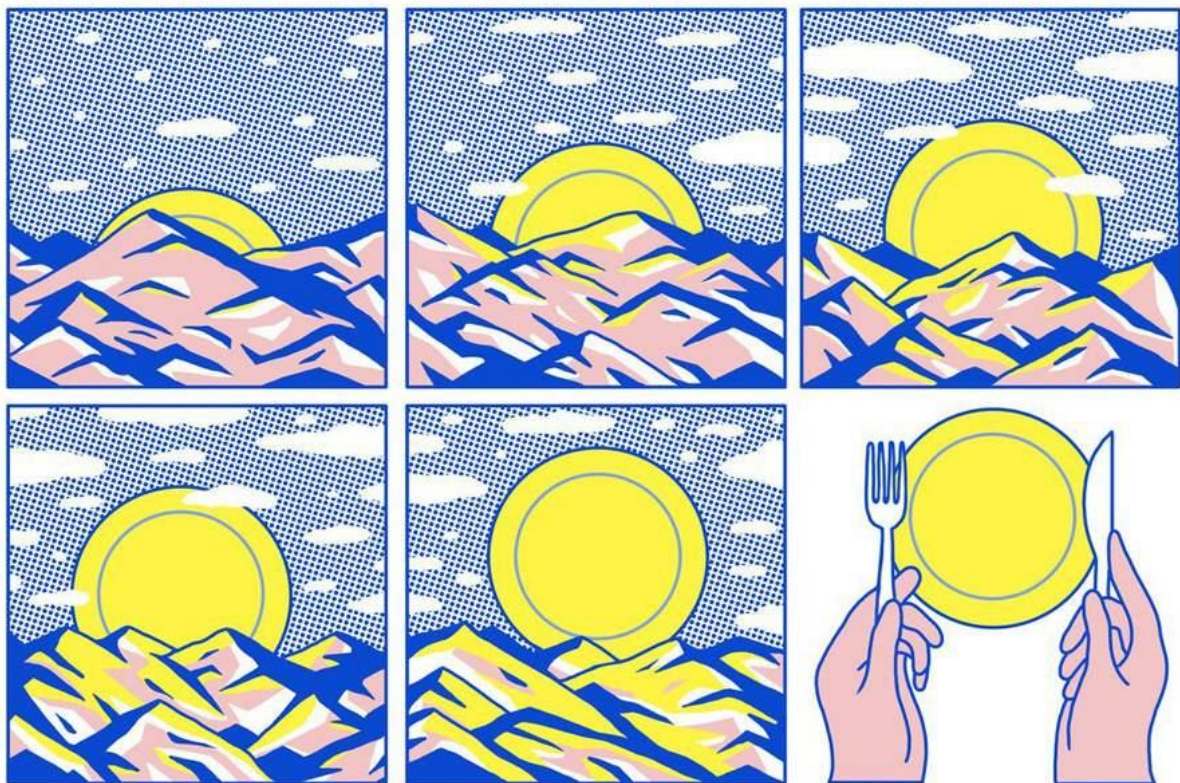


Πτυχιακή Εργασία

«Κιρκαδιανό Ρολόι και Χρονοδιατροφή: Η Σχέση τους και η Επίδρασή τους στον Μεταβολισμό»

Αικατερίνη Κρασσακοπούλου ΑΜ: 2120

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Παρασκευή Μουτσάκη





Αικατερίνη Κρασσακοπούλου, Κιρκαδιανός ρυθμός και Χρονοδιατροφή: η σχέση τους και η επίδρασή τους στον μεταβολισμό



TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE OF CRETE
SCHOOL OF AGRICULTURE, FOOD & NUTRITION
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS

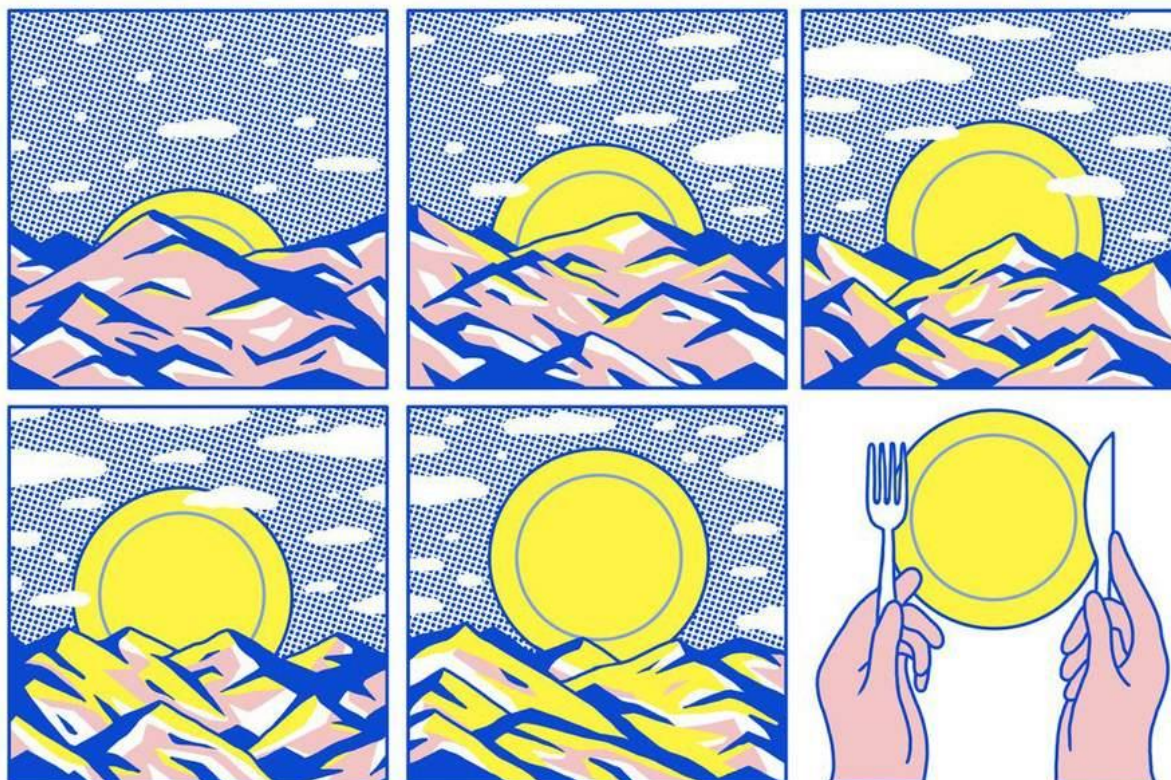
THESIS

for the Undergraduate Degree

«Circadian Clock and Chrononutrition: their Relation and Effect on Metabolism»

Aikaterini Krassakopoulou YD: 2120

Supervisor teacher: Paraskevi Moutsaki





Αικατερίνη Κρασσακοπούλου, Κιρκαδιανός ρυθμός και Χρονοδιατροφή: η σχέση τους και η επίδρασή τους στον μεταβολισμό

SITIA, July, 2020



Αικατερίνη Κρασσακοπούλου, Κιρκαδιανός ρυθμός και Χρονοδιατροφή: η σχέση τους και η επίδρασή τους στον μεταβολισμό

Ευχαριστίες

*Ευχαριστώ πολύ τους γονείς μου για την ανεκτίμητη υποστήριξή τους
όλα τα χρόνια της σταδιοδρομίας μου.
Ευχαριστώ την καθηγήτρια μου, Π. Μουτσάκη, για την βοήθειά της
στην διεκπεραίωση αυτής της πτυχιακής.*



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	2
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ και ΠΙΝΑΚΩΝ	3
ΟΡΟΛΟΓΙΕΣ	4
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : Κιρκαδιανός Ρυθμός και η σχέση του με τις Ορμόνες, τον Μεταβολισμό και τα Μακροθρεπτικά Συστατικά	10
1.1 Κιρκαδιανό Ρολόι & Κιρκαδιανός Ρυθμός	10
1.1.1 Ορισμοί, σημασία και συγχρονισμός	10
1.1.2 Δίκτυο και σηματοδότηση του Κιρκαδιανού Ρυθμού	16
1.2 Κιρκαδιανός Ρυθμός και Ορμόνες	18
1.2.1 Γλυκοκορτικοειδή	18
1.2.2 Μελατονίνη	21
1.2.3 Ωχρινοτρόπος Ορμόνη	23
1.2.4 Ινσουλίνη & Γλυκαγόνη.....	24
1.2.5 Λεπτίνη & Γκρελίνη.....	25
1.3 Κιρκαδιανός Ρυθμός και Μεταβολισμός.....	28
1.3.1 Τα Ρολόγια του Μεταβολισμού της Γλυκόζης.....	29
Το Ρολόι του Εντέρου	30
Το Ρολόι των Σκελετικών Μυών	31
Το Ρολόι του Λιπώδους Ιστού	33
Το Ρολόι του Παγκρέατος.....	35
Το Ρολόι του Ήπατος.....	36
1.3.2 Κιρκαδιανό Ρολόι και Μεταβολισμός Μακροθρεπτικών Συστατικών	38
Μεταβολισμός υδατανθράκων	38



Μεταβολισμός Λιπιδίων	41
Μεταβολισμός πρωτεϊνών.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : Διατάραξη Κιρκαδιανού Ρυθμού και Μεταβολισμός	44
2.1 Ο σύγχρονος τρόπος ζωής διαταράσσει τον κιρκαδιανό ρυθμό.....	44
2.2 Διαταραχές λόγω του μοτίβου του ύπνου και επιπτώσεις στον μεταβολισμό.....	45
2.2.1 Γενικά περί ύπνου	45
Διαταραχές ύπνου του Κιρκαδιανού Ρολογιού	46
2.2.2 Μεταβολισμός κατά τη διάρκεια του κανονικού ύπνου.....	48
2.2.3 Επιπτώσεις του διαταραγμένου ύπνου στον μεταβολισμό.....	50
Επιπτώσεις στέρησης ύπνου και ΣΔ2	50
Επιπτώσεις στο Ενδοκρινικό Σύστημα και τις Ορμόνες.....	54
Αύξηση βάρους και Παχυσαρκία.....	55
2.2.4 Επιπτώσεις λόγω Εργασίας σε νυχτερινές βάρδιες	57
2.2.5 Σύνδρομο νυχτερινής διατροφής.....	59
2.3 Παράγοντες μη-φωτεινών σημάτων	60
2.3.1 Χρονισμός γεύματος	60
2.3.2 Περιεκτικότητα γευμάτων.....	62
Δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και Κετογονική δίαιτα	63
2.3.3 Άλλα συστατικά διατροφής.....	64
2.3.4 Φυσική δραστηριότητα και Άσκηση.....	64
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : Χρονοδιατροφή.....	67
3.1 Ο Κιρκαδιανός Ρυθμός ορίζει τον χρονισμό των γευμάτων	68
3.1.1 Κιρκαδιανός Ρυθμός στην ζήτηση και στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών	68
3.1.2 Κιρκαδιανός Ρυθμός στην πέψη και την απορρόφηση	69
3.1.3 Σημασία συντονισμού διατροφής και κιρκαδιανού ρολογιού.....	71
3.1.4 Δραστηριότητα προσμονής γεύματος και κιρκαδιανό ρολόι	71



3.2 Χρονισμός Γευμάτων	72
3.2.1 Ευεργετικά αποτελέσματα κατανάλωσης των περισσότερων θερμίδων στην ενεργή φάση	73
Κατανάλωση πρωινού	74
3.2.2 Κατανάλωση γευμάτων σε αντίθεση με τον κιρκαδιανό ρυθμό	76
Παράλειψη πρωινού	76
Γεύματα αργά το βράδυ	77
3.2.3 Χρονικά Περιορισμένη Σίτιση (TRF:Time-restricted feeding).....	78
Μελέτες TRF σε ζώα	79
Μελέτες TRF σε ανθρώπους.....	81
Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα	82
Ο χρονισμός της TRF έχει σημασία.....	83
3.3 Συχνότητα γευμάτων	84
3.4 Χρονοδιατροφή	86
3.4.1 Ορισμός Χρονοδιατροφής.....	86
3.4.2 Βήματα πρόληψης και καταπολέμησης την παχυσαρκίας με βάση τη Χρονοδιατροφή.....	88
3.4.3 Πρόληψη και καταπολέμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη II με βάση τη Χρονοδιατροφή	89
Ο χρονισμός της πρόσληψης των θρεπτικών συστατικών βοηθάει στον γλυκαιμικό έλεγχο.....	90
Συγχρονισμός λιπαρών και πρωτεϊνικών τροφών για μείωση της γλυκαιμικής απόκρισης των υδατανθράκων.....	91
Χρονισμός κατανάλωσης συστατικών τροφίμων για γλυκαιμικό έλεγχο.....	92
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ & ΣΥΖΗΤΗΣΗ	94
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	100



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο κιρκαδιανός ρυθμός είναι ένας εξελικτικός μηχανισμός ομοιόστασης και επιβίωσης των οργανισμών βασιζόμενος στους κύκλους φωτός/σκότους των 24ωρών της ημέρας. Μέσω του αμφιβληστροειδούς χιτώνα των οφθαλμών λαμβάνονται τα φωτεινά σήματα και μεταφέρονται στο κεντρικό ρολόι του κιρκαδιανού ρυθμού που βρίσκεται στον εμπρόσθιο υποθάλαμο, πάνω από το οπτικό χίασμα, γνωστό ως υπερχιασματικό πυρήνα (SCN). Ο SCN με τη σειρά του μεταφέρει το χρονικό σήμα μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος νευρώνων και γονιδίων στα περιφερειακά ρολόγια που βρίσκονται σε όλους τους ιστούς και όργανα του σώματος προκειμένου να τα συγχρονίσει στην ώρα της ημέρα και να βελτιστοποιήσει την λειτουργία του οργανισμού. Τέτοια ρολόγια βρίσκονται στους σκελετικούς μυς, τον λιπώδη ιστό, το έντερο, το πάγκρεας και το ήπαρ λαμβάνοντας και μεταδίδοντας χρονικά σήματα από και προς το κεντρικό ρολόι ρυθμίζοντας έτσι τον μεταβολισμό. Ο κιρκαδιανός ρυθμός είναι, επίσης, παρών στην έκκριση και ρύθμιση των ορμονών, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, την μελατονίνη, την λεπτίνη, την γκρελίνη, την ινσουλίνη και την γλυκαγόνη κατέχοντας καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση και απορρόφηση τόσο της γλυκόζης όσο και άλλων θρεπτικών συστατικών. Ο συγχρονισμός της εσωτερικής με την εξωτερική μέρα είναι, λοιπόν, άκρως σημαντικός για την ευημέρια του οργανισμού. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, όμως, επηρεάζει έντονα την ισορροπία αυτή και εύκολα προκαλεί διαταραχές στον κιρκαδιανό ρυθμό. Οι πιο συχνόι παράγοντες διαταραχών του κιρκαδιανού ρυθμού είναι η στέρηση ύπνου και η εργασία σε νυχτερινές βάρδιες ακολουθούμενοι από τον ακατάλληλο χρόνο γεύματος ή άσκησης. Ακόμα και η περιεκτικότητα των γευμάτων καθώς και ορισμένες ουσίες και θρεπτικά συστατικά (πχ. καφεΐνη) μπορούν να διαταράξουν τον κιρκαδιανό ρυθμό. Οι πιο σοβαρές επιπτώσεις του αποσυγχρονισμού αφορούν την μεταβολική υγεία. Διαταραχές στο ενδοκρινικό σύστημα και στην έκκριση και ρύθμιση των ορμονών, αύξηση του σωματικού βάρους, αύξηση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη και παχυσαρκίας, είναι κάποιες από τις επιπτώσεις αυτές. Για τον λόγο αυτό η σωστή ευθυγράμμιση του κιρκαδιανού ρυθμού έχει μεγάλη σημασία. Ο σωστός χρονισμός των γευμάτων μέσα στην ημέρα και η κατανάλωση του μεγαλύτερου ποσοστού των θερμίδων στην ενεργή φάση του οργανισμού (πρωί) είναι τα πρώτα βήματα που θα πρέπει να ακολουθηθούν και αποτελούν τα θεμέλια της επιστήμης της «Χρονοδιατροφής». Η Χρονοδιατροφή εστιάζει στον συντονισμό των γευμάτων στον χρονισμό που ορίζει ο κιρκαδιανός ρυθμός με στόχο τόσο τη βέλτιστη λειτουργία των οργάνων και την συνολική ευημέρια του οργανισμού, όσο και την καταπολέμηση μεταβολικών ασθενειών (διαβήτη, παχυσαρκία). Η Χρονοδιατροφή φαίνεται πολλά υποσχόμενη και μπορεί να είναι η λύση στην πανδημία της παχυσαρκίας και του διαβήτη με πιο φυσικό και εναρμονισμένο τρόπο με τη φυσιολογική λειτουργία του μεταβολισμού.

Λέξεις-κλειδιά: Κιρκαδιανός Ρυθμός, διατάραξη Κιρκαδιανού Ρυθμού, στέρηση ύπνου, μεταβολισμός, χρονισμός γεύματος, Χρονοδιατροφή, TRF.



ABSTRACT

The circadian rhythm is an evolutionary mechanism of homeostasis and survival of organisms based on the light/dark cycles of the 24-h of the day. Through the retina, the light signals are received and transferred to the central clock of the circadian rhythm located in the anterior hypothalamus, above the visual chiasm, known as the suprachiasmatic nucleus (SCN). SCN, in turn, transmits the time signal through a complex system of neurons and genes to peripheral clocks located in all tissues and organs of the body in order to synchronize them to the time of day and optimize the body's function. Such clocks are found in skeletal muscle, adipose tissue, intestine, pancreas and liver by receiving and transmitting time signals to and from the central clock thus regulating metabolism. The circadian rhythm is also present in the secretion and regulation of hormones such as glucocorticoids, melatonin, leptin, ghrelin, insulin and glucagon, which play a key role in the regulation and absorption of both glucose and other nutrients. The synchronization of the internal with the external day is, therefore, extremely important for the well-being of the organism. The modern way of life, however, strongly affects this balance and easily causes disturbances in the circadian rhythm. The most common causes of circadian rhythm disturbances are sleep deprivation and night shift work followed by inappropriate meal or exercise time. Even the content of meals as well as certain substances and nutrients (eg. caffeine) can disrupt the circadian rhythm. The most serious consequences of dyssynchrony are found in metabolic health. Disorders of the endocrine system and the secretion and regulation of hormones, weight gain, increased risk of diabetes and obesity are some of these consequences. For this reason, the correct alignment of the circadian rhythm is of great importance. The right timing of meals during the day and the consumption of the largest percentage of calories in the active phase of the body (morning) are the first steps that should be followed and are the foundations of the science of "Chrononutrition". Chrononutrition focuses on the coordination of meals in the timing set by the circadian rhythm with the aim of both the optimal functioning of the organs and the overall well-being of the body as well as to combat against metabolic diseases (diabetes, obesity). Chrononutrition seems promising and may be the solution to the pandemic of obesity and diabetes in a more natural and harmonized way with the normal functioning of metabolism.

Key-words: Circadian Rhythm, Circadian Rhythm misalignment, sleep loss and metabolism, meal timing, Chrononutrition, TRF.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ και ΠΙΝΑΚΩΝ



Νο Εικ.	ΌΝΟΜΑ ΕΙΚΟΝΑΣ	ΣΕΛ.
Εικ. 1.0	Μηχανισμός κιρκαδιανού ρολογιού θηλαστικών.	12
Εικ. 1.1	Α. Κεντρικό και περιφερειακά ρολόγια. Β. Σήματα σε ρολόγια μονοκύτταρων και πολυκύτταρων οργανισμών και αποτελέσματα αυτών.	14
Εικ. 1.2	Οι πυρήνες του υποθαλάμου.	16
Εικ. 1.3	Συντονισμός κεντρικού και περιφερειακών ρολογιών από γλυκοκορτικοειδή.	19
Εικ. 2.0	Ο σύγχρονος τρόπος ζωής επηρεάζει τον κιρκαδιανό ρυθμό.	44
Εικ. 2.1	Μεταβολικές οδοί που συνδέουν τη διατάραξη του ύπνου με την ανάπτυξη του ΣΔ2.	52
Εικ. 3.0	Ο ρόλος των κιρκαδιανών ρυθμών στη ρύθμιση των μεταβολικών διεργασιών και της ενεργειακής ισορροπίας.	69
Εικ. 3.1	Μερικές από τις ευεργετικές ιδιότητες της TRF.	78
Εικ. 3.2	Ο μηχανισμός της Χρονοδιατροφής.	86
Εικ. 3.3	Παράγοντες που επηρεάζουν τον κιρκαδιανό ρυθμό και προκαλούν ΣΔ2.	88

Νο Πιν.	ΌΝΟΜΑ ΠΙΝΑΚΑ	ΣΕΛ.
Πιν. 1.0	Μεταβολικά μονοπάτια ιστών υπό κιρκαδιανό έλεγχο.	13
Πιν 1.1	Τα έξι ρολόγια του μεταβολισμού της γλυκόζης.	29
Πιν. 3.0	Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες TRF.	81
Πιν. 3.1	Αποτελέσματα μελετών συχνότητας γευμάτων.	84



ΟΡΟΛΟΓΙΕΣ

Φάση: Η φάση αναφέρεται στη στιγμιαία κατάσταση του ρυθμού μέσα σε έναν κύκλο. Η φάση του ρυθμού μας δείχνει τη θέση του ρυθμού στο χρόνο. Μια μετατόπιση φάσης υπονοεί ότι ενώ ο ρυθμός διατηρεί το σχήμα της ταλάντωσης του, μετατοπίζεται κατά μήκος του άξονα του χρόνου προκαλώντας καθυστέρηση φάσης ή πρόοδο φάσης. **Καθυστέρηση φάσης** σημαίνει ότι κάθε σημείο του ρυθμού εμφανίζεται αργότερα και **πρόοδος φάσης** ότι κάθε σημείο εμφανίζεται νωρίτερα.

Συγχρονισμός: Ο συγχρονισμός συμβαίνει όταν ρυθμικά φυσιολογικά ή συμπεριφορικά γεγονότα ταιριάζουν την περίοδο τους με εκείνη μιας περιβαλλοντικής ταλάντωσης. Είναι τελικά η αλληλεπίδραση μεταξύ των κιρκαδιανών ρυθμών και του περιβάλλοντος. Η έκθεση σε ορισμένα περιβαλλοντικά ερεθίσματα μπορεί να προκαλέσει μετατόπιση φάσης (καθυστέρηση ή πρόοδο) και απότομη αλλαγή του χρονισμού του κιρκαδιανού ρυθμού. Ο συγχρονισμός βοηθά τους οργανισμούς να διατηρήσουν μια προσαρμοστική σχέση φάσης με το περιβάλλον τους καθώς και να αποτρέψουν τη μετατόπιση του ρυθμού σε ελεύθερη κατάσταση (**free run**).

Zeitgeber (δωρητές χρόνου): είναι οποιαδήποτε περιβαλλοντικό ερέθισμα το οποίο επηρεάζει τον εσωτερικό ρυθμό του οργανισμού.

Ημερήσιος ρυθμός (diurnal rhythm): Ο ημερήσιος ρυθμός είναι ένα βιολογικός ρυθμός που είναι συγχρονισμένος με τον κύκλο φως σκότους. Μπορεί να ταυτίζεται ή όχι με τον κιρκαδιανό ρυθμό εφόσον η εσωτερική και εξωτερική ημέρα του οργανισμού είναι συγχρονισμένες.

Κιρκαδιανός ρυθμός (circadian rhythm): Ο κιρκαδιανός ρυθμός είναι μια οποιαδήποτε βιολογική διαδικασία που παρουσιάζει ενδογενή περιοδική μεταβολή στη διάρκεια ενός 24ώρου.

Ουλτραδιανός ρυθμός (ultradian rhythm): Ουλτραδιανός ρυθμός είναι μια επαναλαμβανόμενη περίοδος ή ένας κύκλος που επαναλαμβάνεται σε μια 24ωρη ημέρα. Η περιοδικότητα ενός ουλτραδιανού κύκλου είναι μικρότερη από τον κιρκαδιανό, δηλαδή <24 ώρες.

RR (Σχετικός Κίνδυνος): Η πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο ενώ έχει εκτεθεί σε κάποιο παράγοντα σε σχέση με τη πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο ενώ δεν έχει εκτεθεί στον ίδιο παράγοντα.

HR (Σχετικός Στιγμιαίος Κίνδυνος): Συνολικός σχετικός κίνδυνος για όλο το χρονικό διάστημα παρακολούθησης ενός ατόμου.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ (κύριες)

Συν/φία	Πλήρες Όνομα	Ελληνική Μετάφραση
SCN	Suprachiasmatic Nucleus	Υπερχιασματικός Πυρήνας



TTFL	Transcriptional-Translational Feedback Loop	Μεταγραφικοί-Μεταφραστικοί Βρόχοι Ανάδρασης
RR	Relative Risk	Σχετικός Δείκτης Κινδύνου
HR	Hazard Ratio	Σχετικός Στιγμιαίος Κίνδυνος
FAA	Food Anticipatory Activity	Δραστηριότητα Προσμονής Γεύματος
FEO	Food Entrainable Oscillator	Ταλαντωτής που Συγχρονίζεται με το Γεύμα
iAUC	Incremental Area Under the Curve	Αυξητική Περιοχή Κάτω από την Καμπύλη
TEI	Total Energy Expenditure	Συνολική Δαπάνη Ενέργειας
TRF	Time-Restricted Feeding	Χρονικά-Περιορισμένη Σίτιση
HFD	High Fat Diet	Δίαιτα Υψηλή σε Λιπαρά
VP	VasoPressin	Βαζοπρεσίνη
VIP	Vasoactive Intestinal Peptide	Αγγειοδραστικό Εντερικό Πεπτίδιο
GABA	Gamma-Amino-Butyric Acid	Γ-Αμινοβουτυρικό οξύ
GnRH	Gonadotropin-Releasing hormone	Ορμόνη Απελευθέρωσης Γοναδοτροπίνης
IGF-1	Insulin-like Growth Factor -1	Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας
IL-1β	Interleukin 1-β	Ιντερλευκίνη - 1β
HPA axis	Hypothalamo-pituitary-adrenal axis	άξονας Υποθάλαμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων
HPG axis	Hypothalamo-pituitary-gonadal axis	άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Γονάδας
a-MSH	a-Melanocyte-Stimulating Hormone	Ορμόνη Διέγερσης α-Μελανοκυττάρων
ANS	Autonomic Nervous System	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
SNS	Sympathetic Nervous System	Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα
CNS	Central Nervous System	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
GLUT	GLUcose Transporter	Μεταφορέας Γλυκόζης
cAMP	Cyclic Adenosine Monophosphate	Κυκλική Μονοφωσφορική Αδενοσίνη
Pck1	Phosphoenolpyruvate carboxykinase 1	Φωσφοενελοπυροσταφυλική Καρβοξυκινάση 1
GS	Glycogen Synthase	Συνθάση Γλυκογόνου
GSK	Glycogen Synthase Kinase	Κινάση Συνθάσης Γλυκογόνου
GCK	Glucokinase	Γλυκοκινάση
CK	Casein Kinase	Κινάση Καζεΐνης
PP1	Protein Phosphatase 1	Πρωτεϊνική Φωσφατάση 1
PKA	Protein Kinase	Πρωτεϊνική Κινάση



Αικατερίνη Κρασσακοπούλου, Κιρκαδιανός ρυθμός και Χρονοδιατροφή: η σχέση τους και η επίδρασή τους στον μεταβολισμό

PVN	Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus	Παρακοιλιακός Πυρήνας του Υποθαλάμου
DMH	Dorsomedial nucleus of the Hypothalamus	Μεσοραχιαίος Πυρήνας του Υποθαλάμου
MPA	Medial Preoptic Area	Μέση Προοπτική Περιοχή
LGN	Lateral Geniculate Nucleus	Έξω Γονατώδης Πυρήνας
PVT	Paraventricular Nucleus of the Thalamus	Παρακοιλιακός Πυρήνας του Θαλάμου



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όλη η ζωή στη γη εξαρτάται από την παρουσία του ήλιου, που, λόγω της ατελείωτης περιστροφής της γης γύρω από τον άξονα της, εκθέτει όλους τους οργανισμούς στην επιφάνεια της στην καθημερινή αλλαγή της έντασης του φωτός, προκαλώντας προβλέψιμες αλλαγές στο φως και στη θερμοκρασία του φυσικού περιβάλλοντος. Ως αποτέλεσμα, σχεδόν όλοι οι οργανισμοί χρησιμοποιούν το φως του ήλιου για να προσαρμόσουν τη δική τους περίοδο δραστηριότητας για τη βελτιστοποίηση της επιβίωσής τους. Ο τρόπος ζωής τους έχει προσαρμοστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να οργανώνουν τις δραστηριότητές τους σε κύκλους 24 ωρών που καθορίζονται από την ανατολή και τη δύση του ηλίου.

Με αυτόν τον τρόπο, η φυσική επιλογή ευνόησε την εξέλιξη των κιρκαδιανών (από τα λατινικά *circa*, που σημαίνει 'περίπου' και *dies*, δηλαδή 'ημέρα') ή βιολογικών ρολογιών – ενδογενών κυτταρικών μηχανισμών για την παρακολούθηση του χρόνου. Τα ρολόγια αυτά συγχρονίζονται με τον κύκλο ημέρας-νύχτας, επιτρέποντας στον οργανισμό να φιλοξενεί όχι μόνο τους ημερήσιους κύκλους φωτός και σκότους που οφείλονται στην περιστροφή της Γης, αλλά και τη μεταβολή της σχετικής διάρκειας της ημέρας και της νύχτας που προκαλείται από την κλίση του άξονα της Γης σε σχέση με τον Ήλιο. Προσδίδουν ένα πλεονέκτημα επιβίωσης, επιτρέποντας σε έναν οργανισμό να προβλέψει τις καθημερινές περιβαλλοντικές αλλαγές και έτσι να προσαρμόσει τη συμπεριφορά και τη φυσιολογία του στην κατάλληλη στιγμή της ημέρας (Panda, *et al.*, 2002). Για αυτή την πρόβλεψη, οι περισσότεροι οργανισμοί κάνουν χρήση του ηλιακού φωτός που διεισδύει βαθιά στους ιστούς και τα κύτταρα τους, τα οποία έχουν ένα βιοχημικό σύστημα, σε συνδυασμό με ένα μοριακό μηχανισμό, για να ενεργοποιήσουν το εσωτερικό τους κυτταρικό ρολόι, γνωστό ως κιρκαδιανό ρολόι (Hsu *et al.*, 1996; Plautz *et al.*, 1997; Jin *et al.*, 1999; Van der Horst *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 2000; Delauney *et al.*, 2001; Whitmore *et al.*, 2001).

Αυτό το κιρκαδιανό ρολόι λειτουργεί ως ο ενορχηστρωτής για τα περιφερειακά ρολόγια, που πιστεύεται ότι υπάρχουν σε όλους τους άλλους ιστούς και τα κύτταρα του σώματος, μέσω νευρικών μονοπατιών, ορμονικών ρυθμών, κεντρικής θερμοκρασίας σώματος και συμπεριφορών, όπως ο κύκλος σίτισης και νηστείας (Schibler *et al.*, 2015). Ο συγχρονισμός των περιφερειακών ρολογιών είναι απαραίτητος για τη διασφάλιση της χρονικά συντονισμένης φυσιολογίας και επιτυγχάνεται μέσω οδών που ελέγχονται από το κύριο ρολόι, οι οποίοι, όμως, δεν έχουν ακόμη καθοριστεί επαρκώς (Saini *et al.*, 2011). Το κεντρικό ρολόι μαζί με όλα τα περιφερειακά ρολόγια δημιουργούν τους «κιρκαδιανούς ρυθμούς», δηλαδή τις 24-ωρες ταλαντώσεις που μπορούν να βρεθούν στο μοριακό, φυσιολογικό και συμπεριφορικό επίπεδο (Bell-Pedersen *et al.*, 2005; Edgar *et al.*, 2012; Loudon, 2012; Whitehead *et al.*, 2009).

Οι καθημερινοί ρυθμοί ύπνου και δραστηριότητας και οι σχετικοί ρυθμοί στις μεταβολικές καταστάσεις προκύπτουν από μια σύνθετη αλληλεπίδραση ενδογενών κυτταρικών αυτόνομων κιρκαδιανών ταλαντωτών, καθημερινής έκθεσης στο φως και το σκοτάδι και σε καθημερινά πρότυπα σίτισης και νηστείας. Αυτοί οι φαινομενικά απλοί καθημερινοί ρυθμοί συμπεριφοράς συντονίζουν τη λειτουργία όλων σχεδόν των συστημάτων οργάνων: το πεπτικό σύστημα, τα μεταβολικά όργανα, το ανοσοποιητικό σύστημα, το αναπαραγωγικό σύστημα, τα ενδοκρινικά συστήματα, το καρδιαγγειακό σύστημα και διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (Manoogian and Panda, 2016). Επειδή μέχρι σήμερα



υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που συνδέουν το εσωτερικό μας ρολόι με το μεταβολισμό και την μεταβολική υγεία, η επίδραση της πρόσληψης θρεπτικών ουσιών στους εσωτερικούς 24ωρους ρυθμούς μας έχει λάβει το προβάδισμα στον τομέα της έρευνας μεταβολισμού (Ribas-Latre & Eckel-Mahan, 2016). Μελέτες σε ζώα και επιδημιολογικές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η διαταραχή των κιρκαδιανών ρυθμών μέσω περιβαλλοντικών και γενετικών επιδράσεων μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικές ασθένειες όπως ο διαβήτης και η παχυσαρκία (Asher & Schibler, 2011; Bass, 2012; Froy, 2010; Green *et al.*, 2008). Επιπλέον, φαίνεται ότι ο χρόνος σίτισης έχει δραματική επίδραση στην υγεία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη των μεταβολικών παθολογιών. Η πρόσληψη τροφίμων σε συντονισμό με τους καθημερινούς κιρκαδιανούς ρυθμούς του σώματος ονομάζεται «χρονοδιατροφή» και αντικατοπτρίζει την βασική ιδέα ότι εκτός από την ποσότητα και την περιεκτικότητα των τροφίμων, ο χρόνος κατανάλωσής τους είναι επίσης καθοριστικός για την ευημερία ενός οργανισμού (Asher & Sassone-Corsi, 2015).

Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε με το κιρκαδιανό ρολόι και τη χρονοδιατροφή, μελετώντας την σχέση και την επίδραση που έχουν μεταξύ τους και πώς μπορούμε να τις αξιοποιήσουμε για την αντιμετώπιση διατροφικών προβλημάτων. Στο πρώτο κεφάλαιο θα γίνει εκτενή αναφορά στον ρόλο του κιρκαδιανού ρολογιού στο σώμα και στον μεταβολισμό, ενώ στο δεύτερο θα αναφερθούμε στην διατάραξή του – παράγοντες, κατηγορίες και επιπτώσεις. Στο τρίτο κεφάλαιο θα εμβαθύνουμε στον χρονοισμό των γευμάτων και στη σημασία του συντονισμού τους με το κιρκαδιανό ρολόι κλείνοντας με την έννοια της χρονοδιατροφής επεξηγώντας τι είναι και πώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην καταπολέμηση των πιο συχνών μεταβολικών ασθενειών. Στο τέλος, θα γίνει μία σύντομη συζήτηση και ανάλυση των βασικότερων πληροφοριών που αντλούνται από την πτυχιακή αυτή και θα εξάγουμε κάποια συμπεράσματα από αυτές.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο : Κιρκαδιανός Ρυθμός και η σχέση του με τις Ορμόνες, τον Μεταβολισμό και τα Μακροθρεπτικά Συστατικά

1.1 Κιρκαδιανό Ρολόι & Κιρκαδιανός Ρυθμός

1.1.1 Ορισμοί, σημασία και συγχρονισμός

Το κιρκαδιανό ρολόι είναι ένα χρονικό πρόγραμμα που βρίσκεται σε οργανισμούς από όλα τα Φύλα, “*phyla*”. Πρόκειται για μια προσαρμογή στην περιστροφή της γης, προσδίδοντας 24ωρο ρυθμό σε διαδικασίες σε όλα τα επίπεδα – από την έκφραση γονιδίων έως την συμπεριφορά. Η ικανότητα δημιουργίας αυτών των καθημερινών ρυθμών είναι κυτταρικό χαρακτηριστικό καθώς τα κυτταρικά ρολόγια σχηματίζουν δίκτυα που δημιουργούν τον κιρκαδιανό ρυθμό σε ιστούς, όργανα, και ολόκληρο τον οργανισμό. (Roenneberg & Mergrow, 2016)

Ο κιρκαδιανός ρυθμός των βιολογικών διεργασιών και των συμπεριφορών είναι ένα θεμελιώδες χαρακτηριστικό της φυσιολογίας των θηλαστικών που αναπτύχθηκε για εκατοντάδες χιλιάδες χρόνια υπό τη συνεχή πίεση για την βελτίωση της εξοικονόμησης ενέργειας και της αποδοτικότητας. Η εξέλιξη έχει τελειοποιήσει το ρολόι του σώματος για να προβλέπει και να ανταποκρίνεται σε πολυάριθμους περιβαλλοντικούς παράγοντες προκειμένου να διατηρεί την ομοιοστατική ισορροπία, να προάγει την επιβίωση καθώς και να χωρίζει, προσωρινά, ασυμβίβαστες φυσιολογικές διεργασίες (Zachary & Mitchell, 2015).

Η οργάνωση των κυτταρικών ρολογιών του σώματος, στα θηλαστικά, έχει ρίζες σε έναν πυρήνα που βρίσκεται πάνω από το οπτικό χίασμα, στον εμπρόσθιο υποθάλαμο, τον υπερχιασματικό πυρήνα, γνωστό ως SCN (Suprachiasmatic Nucleus). Ο SCN λαμβάνει πληροφορίες φωτός μέσω του αμφιβληστροειδούς χιτώνα, συγχρονίζει τα δικά του νευροκυτταρικά ρολόγια και μεταφέρει την «εσωτερική ημέρα» σε ένα δίκτυο περιφερειακών ρολογιών στους ιστούς του σώματος (Roenneberg & Mergrow, 2016) που χρησιμοποιούν αυτόνομους, συμπεριφορικούς και χυμικούς μηχανισμούς (Ralph *et al.*, 1990; Silver *et al.*, 1996) για την βέλτιστη λειτουργία του οργανισμού. Τα κύτταρα του SCN περιέχουν κυτταρο-αυτόνομα μοριακά ρολόγια που βασίζονται σε μεταγραφικούς-μεταφραστικούς βρόχους ανάδρασης (TTFL: Transcriptional-Translational Feedback Loops) που δημιουργούν ρυθμούς περίπου 24 ωρών (Welsh *et al.*, 2010). Επομένως, οι κιρκαδιανοί ρυθμοί είναι κυκλικές ενδογενείς διαδικασίες που συμβαίνουν με περιοδικότητα περίπου 24 ωρών.

Τα περιφερειακά ρολόγια στα θηλαστικά, δηλαδή τα ρολόγια που εδράζονται εκτός του SCN, αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά σε ιστούς όπως ο αμφιβληστροειδής, τα κύτταρα του οποίου παρουσιάζουν ρυθμική ορμονική έκκριση όταν διατηρούνται σε καλλιέργεια (Tosini & Menaker, 1996), ενώ η ανακάλυψη της ρυθμικής γονιδιακής έκφρασης γονιδίων που σχετίζονται με το κιρκαδιανό ρολόι σε περιφερειακούς ιστούς ήρθε μετά την κλωνοποίηση των γενετικών συστατικών του ρολογιού των θηλαστικών (Sakamoto *et al.*, 1998; Zylka *et al.*, 1998). Σε μοντέλα ζώων, είναι γνωστό ότι η ρυθμική έκφραση γονιδίων του ρολογιού εμφανίζεται σε πολλαπλούς ιστούς που εμπλέκονται στο μεταβολισμό και τη διατροφική φυσιολογία, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, του παγκρέατος, του γαστρεντερικού σωλήνα, του λιπώδους ιστού και των σκελετικών μυών (Albrecht, 2012; Cagampang & Bruce, 2012). Για ηθικούς και τεχνικούς λόγους, η μοριακή ανάλυση



σε ανθρώπινους ιστούς είναι δύσκολη και έχουν υιοθετηθεί διάφορες στρατηγικές για να μελετηθεί η έκφραση των ανθρώπινων γονιδίων του ρολογιού (Johnston, 2012). Όμως, γενετικοί ρυθμοί του ρολογιού έχουν παρατηρηθεί, επιτυχώς, σε ανθρώπινα λευκοκύτταρα (Boivin *et al.*, 2003; Archer *et al.*, 2008), ινοβλάστες (Brown *et al.*, 2005; Hasan *et al.*, 2012) και λιπώδη ιστό (Gomez-Santos *et al.*, 2009; Otway *et al.*, 2011), ενώ με ανάλυση ενός χρονικού σημείου σε άλλους ιστούς, όπως τα παγκρεατικά νησίδια (Stamenkovic *et al.*, 2012). Παρόλο που δεν μπορεί να είναι απόλυτα αυτοσυντηρούμενος χωρίς σήματα από τον SCN, ο κυκλικός ρυθμός των περιφερειακών ιστών μπορεί να συνεχιστεί όταν τα όργανα διατηρούνται σε καλλιέργεια, ως μοσχεύματα, ή όταν τα περιφερειακά κύτταρα έχουν αθανатоποιηθεί (Balsalobre *et al.*, 1998; Akashi & Nishida, 2000).

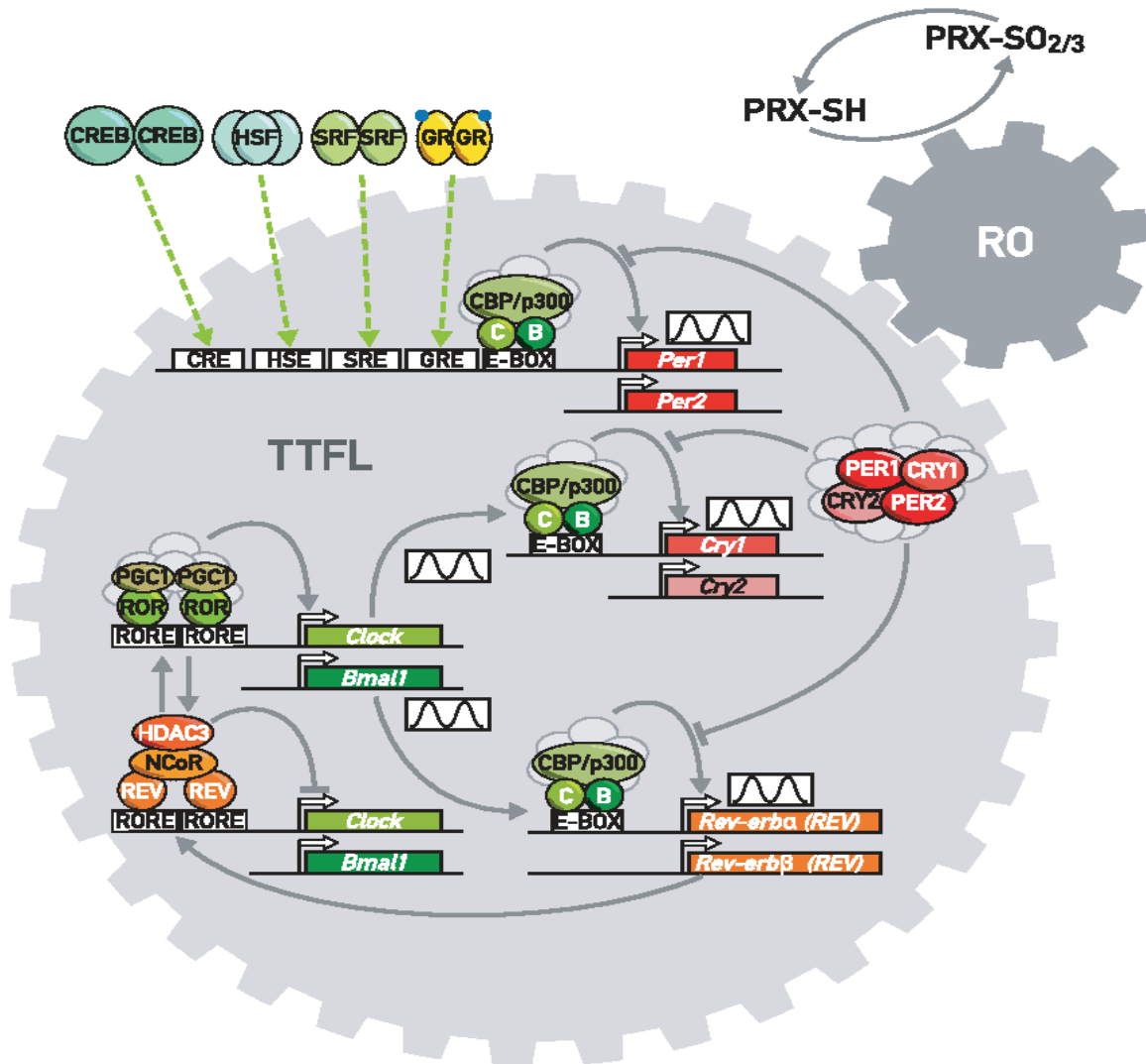
Οι κιρκαδιανοί ρυθμοί συναντώνται σε όλο τον φυσικό κόσμο, από τους απλούς μονοκύτταρους οργανισμούς έως τους ανθρώπους (Pittendrigh, 1993). Είναι αξιοσημείωτο ότι τα ρολόγια ζώων είναι καλά συντηρημένα από τα έντομα έως τα θηλαστικά, αποκαλύπτοντας ένα σημαντικό ρόλο στα βασικά ζωικά μοντέλα για να κατανοήσουμε τη μηχανιστική βάση των ανθρώπινων κιρκαδιανών ρυθμών. Ζώα, φυτά, μύκητες και κυανοβακτήρια, όλα βασίζονται στους TTNF (Young & Kay, 2001), αν και χρησιμοποιούν διαφορετικά γονίδια και πρωτεΐνες. Ένα από τα πιο απλά βιολογικά ρολόγια βρίσκεται στα κυανοβακτήρια και αποτελείται από τρεις πρωτεΐνες (KaiA, KaiB, KaiC) που η έκφραση των οποίων προκαλεί ταλάντωση σε ένα αυτοσυντηρούμενο κύκλο φωσφορυλίωσης/αποφωσφορυλίωσης (Simons, 2009). Τα θηλαστικά, βασίζονται σε εξειδικευμένα όργανα-φωτοϋποδοχείς (πχ. μάτια) για τη μετάδοση των πληροφοριών φωτός στο κύριο ρολόι (SCN) στον εγκέφαλο και από εκεί στα περιφερειακά ρολόγια (Schibler, 2000). Το ανθρώπινο κιρκαδιανό ρολόι στο SCN χρησιμοποιεί διάφορα μόρια, όπως γονίδια και πρωτεΐνες, για την μετάδοση του ρυθμού του σε όλο το σώμα (Εικόνα 1.0). Αντίθετα, το ψάρι ζέβρα και οι μύγες φρούτων, έχουν αυτόνομα φωτοευαίσθητα ρολόγια σε μια μεγάλη ποικιλία περιφερειακών ιστών και μπορούν να παρατηρηθούν συγχρονισμένες μοριακές ταλαντώσεις σε απομονωμένα όργανα (Emery *et al.*, 1997; Giebultowicz and Hege, 1997; Plautz *et al.*, 1997; Giebultowicz *et al.*, 2000; Whitmore *et al.*, 2000). Συγκεκριμένα, στην μύγα *Drosophila melanogaster*, η ρυθμική συμπεριφορά του κύριου ρολογιού έχει εντοπιστεί σε μερικούς νευρώνες που ονομάζονται Lns (Kaneko, 1998). Αυτοί οι νευρώνες είναι άμεσα ευαίσθητοι στο φως και έτσι περιέχουν όλα τα κρίσιμα κιρκαδιανά στοιχεία: έναν φωτοδέκτη, έναν κεντρικό βηματοδότη και ένα σύστημα συμπεριφοράς εξόδου. Οι μύγες της οικογένειας *Drosophila*, οι μύκητες *Neurospora*, τα κυανοβακτήρια και τα ποντίκια είναι, ιστορικά, τα πιο χρησιμοποιημένα αλλά ευρέως αποκλίνοντα συστήματα-μοντέλα για τη μελέτη της γενετικής προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός των κιρκαδιανών ρυθμών (Rosbach, 2009). Οι ανακαλύψεις που βρέθηκαν χρησιμοποιώντας αυτά τα μοντέλα έχουν διευκολύνει την κατανόηση του μηχανισμού πίσω από τους κιρκαδιανούς ρυθμούς και τη σημασία τους για τη βιολογία και τις ασθένειες.

Στη φύση, τα ρολόγια, κανονικά, συγχρονίζονται στα δικά τους 24ωρα, δεν λειτουργούν ελεύθερα (free-run rhythm). Στη μελέτη της χρονοβιολογίας, ο “συγχρονισμός” (entrainment) συμβαίνει όταν τα ρυθμικά φυσιολογικά ή συμπεριφορικά γεγονότα ταιριάζουν με την περίοδο σε μια περιβαλλοντική ταλάντωση. Είναι, δηλαδή, η αλληλεπίδραση μεταξύ των κιρκαδιανών ρυθμών και του περιβάλλοντος. Ένα κεντρικό παράδειγμα είναι ο συγχρονισμός των κιρκαδιανών ρυθμών στον καθημερινό κύκλο φωτός-σκότους, ο οποίος τελικά καθορίζεται από την περιστροφή της Γης. Τα χρονικά σήματα (time cues) που προάγουν τον συγχρονισμό περιγράφονται με τον όρο «zeitgeber» προέρχεται από την γερμανική διάλεκτο και σημαίνει «δωρητής χρόνου», δηλαδή «συγχρονιστής».



Zeitgeber είναι οποιοδήποτε εξωτερικό ή περιβαλλοντικό ερέθισμα που συγχρονίζει τον βιολογικό ρυθμό ενός οργανισμού στον 24-ωρο κύκλο φωτός/σκότους της Γης και στον 12-μηνο κύκλο του έτους (Grandin *et al.*, 2006). Η έκθεση σε ορισμένα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (zeitgebers) θα προκαλέσει μετατόπιση φάσης και απότομη αλλαγή στον συγχρονισμό του ρυθμού. Παρόλο που τα ρολόγια μπορούν να συγχρονιστούν με zeitgebers που είναι μεγαλύτεροι ή μικρότεροι από την εσωτερική τους μέρα, οδηγώντας σε συστηματικές διαφορές στη φάση του συγχρονισμού, αυτό είναι μονάχα εφικτό μέσα σε συγκεκριμένα όρια (εύρος συγχρονισμού). Πάλι όμως, αυτά τα όρια εξαρτώνται από τη δύναμη των zeitgebers και του ρολογιού (Roenneberg & Mellow, 2016). Έξω από το εύρος συγχρονισμού, τα κιρκαδιανά ρολόγια εναλλάσσονται μεταξύ τού να αποσπώνται σε μία ελεύθερη κατάσταση (free-run) και να επηρεάζονται, προσωρινά, από zeitgebers, ένα φαινόμενο που ονομάζεται σχετικός συντονισμός (Holst, 1939). Ο συγχρονισμός είναι σημαντικός γιατί βοηθά τους οργανισμούς να διατηρούν μια προσαρμοστική σχέση φάσης με το περιβάλλον τους καθώς επίσης και να αποτρέπουν τον ελεύθερο ρυθμό (free-run) (Olds, 2015). Επιτυχής συγχρονισμός υπάρχει όταν η εσωτερική και η εξωτερική ημέρα του οργανισμού είναι ίσες, ενώ η φάση μπορεί να μεταβληθεί από άτομο σε άτομο και από κατάσταση σε κατάσταση επάγοντας πρόωρη ή καθυστερημένη εκδήλωση φάσης (phase advance και phase delay αντίστοιχα). Χωρίς συγχρονισμό, το σύστημα χάνει το κύριο πλεονέκτημά του -να προβλέπει τις συχνές αλλαγές του περιβάλλοντός του, κάτι άκρως σημαντικό για την επιβίωση. Συνεπώς, όλοι οι οργανισμοί εξελίχθηκαν να υιοθετούν συγκεκριμένη φάση συγχρονισμού (Roenneberg & Mellow, 2016). Αυτή η σταθερή σχέση φάσης που επιτυγχάνεται θεωρείται ότι αποτελεί τη βασική λειτουργία του "συγχρονισμού" (Olds, 2015).

Εικόνα 1.0: Μηχανισμός κιρκαδιανού ρολογιού θηλαστικών.



Εικόνα

1.0: Στα θηλαστικά, το κύκλωμα μοριακών ταλαντωτών αποτελείται από δύο βρόχους αρνητικής ανάδρασης της γονιδιακής έκφρασης. Αυτός ο κανονικός ταλαντωτής είναι γνωστός ως βρόχος μεταγραφικής μεταφραστικής ανάδρασης (TTFL). Οι δύο παράγοντες μεταγραφής CLOCK (C) και BMAL1 (B) δεσμεύονται με μοτίβα DNA του E-box και προσλαμβάνουν τις πρωτεΐνες συν-ενεργοποίησης CBP/p300 και μερικά άλλα πολυπεπίδια (που φαίνονται στο ανοιχτό γκρι). Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση των γονιδίων *Per1*, *Per2*, *Cry1* και *Cry2* στο κύριο βρόχο ανάδρασης, και *Rev-erba* και *Rev-erbb* στον δευτερεύοντα βρόχο ανατροφοδότησης. Τα γονίδια του ρολογιού PER1, PER2, CRY1 και CRY2 συναρμολογούνται σε μεγάλα σύμπλοκα καταστολέων που περιέχουν πολλά πρόσθετα πολυπεπίδια. Πηγή: Dibner & Schibler, 2015.



Πίνακας 1.0: Μεταβολικά μονοπάτια ιστών υπό κιρκαδιανό έλεγχο

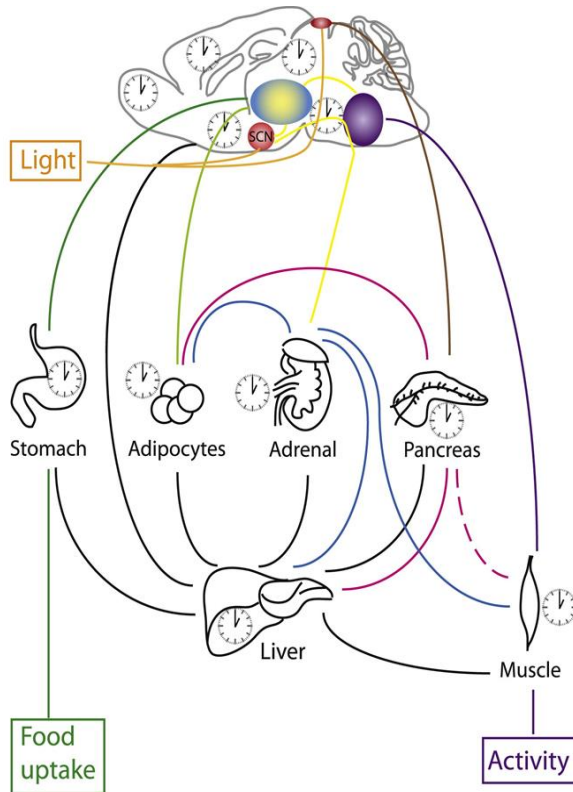
Ιστός	Μεταβολικά μονοπάτια (παραδείγματα γονιδίων υπό κιρκαδιανό έλεγχο)
Ήπαρ	Γλυκονεογένεση (<i>Perck, Sirt1, Pgc-1α, Foxo1, Shp</i>) Γλυκόλυση (<i>Pgc-1α, Sirt1, Pfkfb, Pklr</i>) Σύνθεση γλυκογόνου (<i>Gck, Gsk3β</i>) Γλυκογονόλυση (<i>Pygl, G6pc</i>) β-Οξειδωση λιπαρών οξέων (<i>Cpt1, Pgc-1α</i>) Σύνθεση χοληστερόλης (<i>HmgCoAR, Fxr, Lxra, Srebp-1c</i>) Λιπογένεση (<i>Acac, Fasn</i>) Κετογένεση (<i>Foxa 2, Hmg-CoA</i>) Σύνθεση ουρίας (<i>Otc, Arg1, Cps1, Ass1, Asl</i>) Σύνθεση χολικών οξέων (<i>Cyp27a1, Fgfr4, etc.</i>)



	Ξενοβιοτικός μεταβολισμός (<i>Car</i>)
Καρδιά	β-Οξειδωση (<i>Mcad, Lcad, Hadha</i>) Κύκλος του Krebs (<i>Cs, Idh, Ogdh</i>) Κυκλοφορία αίματος (<i>Agt</i>) Αγγειογένεση (<i>Vegfa, Flt1, Kdr</i>)
Σκελετικοί Μύες	Γλυκόλυση (<i>Pgc-1α – Sirt1, Hk, Pfk1, Pkm</i>) Σύνθεση γλυκογόνου (<i>Hk, Gsk3β</i>) Γλυκογονόλυση (<i>Pygm, G6pc</i>) β-Οξειδωση λιπαρών οξέων (<i>Cpt1, Pgc-1α</i>)
Νεφρά	Νεφρική ισορροπία νατρίου και επαναπορρόφηση ηλεκτρολυτών (<i>Usp2, Gilz, Slc2a9</i>)
Λευκός λιπώδης ιστός	Εστεροποίηση λιπαρών οξέων (<i>Fas</i>) Λιπόλυση (<i>Hsl</i>) Λιπογένεση (<i>Acac, Fasn, Pparg, Rev-erba, C/ebp</i>)
<p>Πίνακας 1.0: Παραδείγματα γονιδίων του κιρκαδιανού ρυθμού στους περιφερειακούς ιστούς του ήπατος, της καρδιάς, των σκελετικών μυών, των νεφρών και του λευκού λιπώδους ιστού που λαμβάνουν μέρος σε διάφορες μεταβολικές διεργασίες. Η ποικιλία των διεργασιών αυτών μας δείχνει το εύρος επιρροής που έχει ο κιρκαδιανός ρυθμός στον μεταβολισμό μας, Μετατροπή πίνακα από αγγλική εικόνα. Πηγή: Ribas-Latre & Eckel-Mahan, 2016.</p>	

Εικόνα 1.1: Α. Κεντρικό και περιφερειακά ρολόγια. Β. Σήματα σε ρολόγια μονοκύτταρων και πολυκύτταρων οργανισμών και αποτελέσματα αυτών.

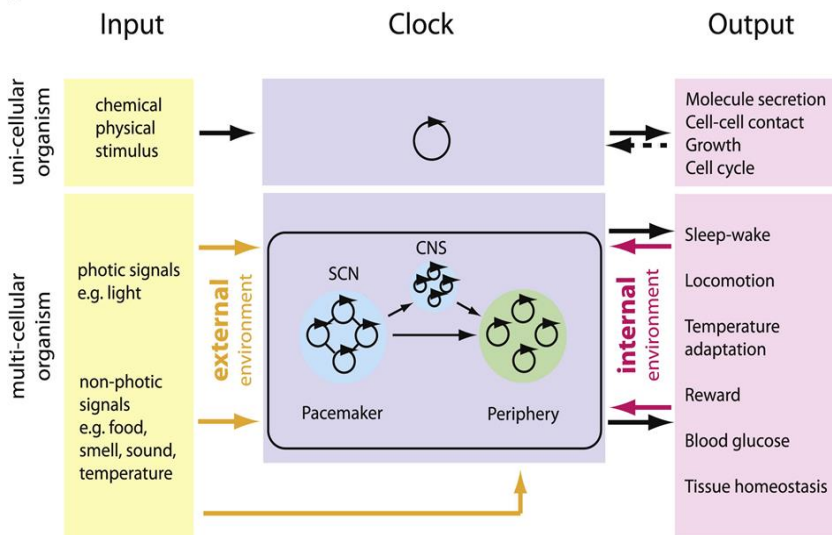
A



Εικόνα 1.1: (A) Τα κιρκαδιανά ρολόγια βρίσκονται σε όλα τα κύτταρα διαφόρων οργάνων. Το κύριο ρολόι βρίσκεται στον SCN (κόκκινος κύκλος) του εγκεφάλου και συγχρονίζει τα άλλα κεντρικά ρολόγια που σχετίζονται με την μεταβολική ενσωμάτωση και την ανταμοιβή (κίτρινο-μπλε σκιασμένο οβάλ) και τον συντονισμό του κινητήρα (μωβ οβάλ) μέσω άμεσων και έμμεσων διαδρομών (κίτρινο γραμμές). Ο SCN και το ρολόι της επίφυσης (κόκκινο οβάλ) είναι ευαίσθητα στο φως (πορτοκαλί γραμμές). Απεικονίζεται, επίσης, η ορμονική σηματοδότηση μεταξύ των οργάνων: μελατονίνη (καφέ γραμμή), γκρελίνη (σκούρο πράσινο), λεπτίνη (ανοιχτό πράσινο), ινσουλίνη/γλυκαγόνη (ροζ και για τις δύο, διακεκομμένη γραμμή = μόνο ινσουλίνη) και αδρεναλίνη (μπλε). Παρουσιάζεται και η μεταβολική σηματοδότηση μεταξύ των οργάνων: υδατάνθρακες, λιπαρά οξέα και αμινοξέα (μαύρο). Με μωβ: νευρωνικές συνδέσεις μεταξύ εγκεφάλου, νοτιαίου μυελού και μωβών.

(B) Υποδιαίρεση του κιρκαδιανού συστήματος: ερέθισμα, μηχανισμός ρολογιού και αποτέλεσμα. Αυτή η διαίρεση μπορεί να γίνει σε μονοκυτταρικό επίπεδο (πάνω) καθώς και σε πολυκυτταρικό επίπεδο (κάτω). Ο συγχρονισμός μεταξύ των κυτταρικών ρολογιών είναι σε πολυκυτταρικά συστήματα, όπως σε όργανα και σε ολόκληρους οργανισμούς (βλ. A).

B



SCN: *Suprachiasmatic Nucleus* = (Υπερχιασματικός Πυρήνας), CNS: *Central Nervous System* = (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα)

Πηγή: Albrecht, 2012



1.1.2 Δίκτυο και σηματοδότηση του Κιρκαδιανού Ρυθμού

Ο SCN δεν μπορεί να θεωρηθεί ως μια ομοιογενής δομή αλλά αποτελείται από διαφορετικά νευρωνικά στοιχεία, το καθένα από τα οποία έχει πιθανώς τη δική του ειδική λειτουργία. Οι νευρώνες που αποτελούν τα συστατικά αυτών των στοιχείων έχουν πάρα πολλές διασυνδέσεις και αλληλεπιδράσεις, όπως αποδείχθηκε από αναλύσεις μεγάλης μεγέθυνσης και ανοσοχημικές μελέτες (Buijs *et al.*, 1995; Romijn *et al.*, 1997). Ο SCN αποτελείται από διαφορετικούς νευρώνες που περιέχουν διαφορετικά νευροπεπτίδια, όπως βαζοπρεσίνη, ή αλλιώς διουρητική ορμόνη (VP: vasopressin), αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP: vasoactive intestinal peptide), πεπτίδιο απελευθέρωσης γαστρίνης ή σωματοστατίνη. Έχει αποδειχθεί ότι πολλοί από αυτούς τους νευρώνες συντοπικοποιούν γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA: gamma-amino-butyric acid) και γλουταμινικό οξύ. Μελέτες μεγάλης μεγέθυνσης αποκάλυψαν ότι περίπου 30% των τερματικών συνάψεων των νευροαξόνων του SCN περιέχουν GABA (Buijs *et al.*, 1995; Castel & Morris, 2000), ενώ ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν την παρουσία γλουταμινικού οξέος ως επιπρόσθετου διαβιβαστή στο SCN (Hermes *et al.*, 1996; Cui *et al.*, 2002). Ο συνδυασμός μιας μεγάλης ποικιλίας πεπτιδίων μέσα σε έναν μόνο πυρήνα παρέχει στο SCN πλούσια ποικιλία ιδιοτήτων σηματοδότησης. Το σύνολο των SCN νευρώνων με τους αντίστοιχους νευροδιαβιβαστές τους χρησιμεύει για τη μετάδοση του κιρκαδιανού ρυθμού και του σήματος φωτός/σκότους σε υποθαλαμικές δομές στόχους. (Kalsbeek *et al.*, 1996a; Kalsbeek *et al.*, 2000; Buijs & Kalsbeek, 2001).

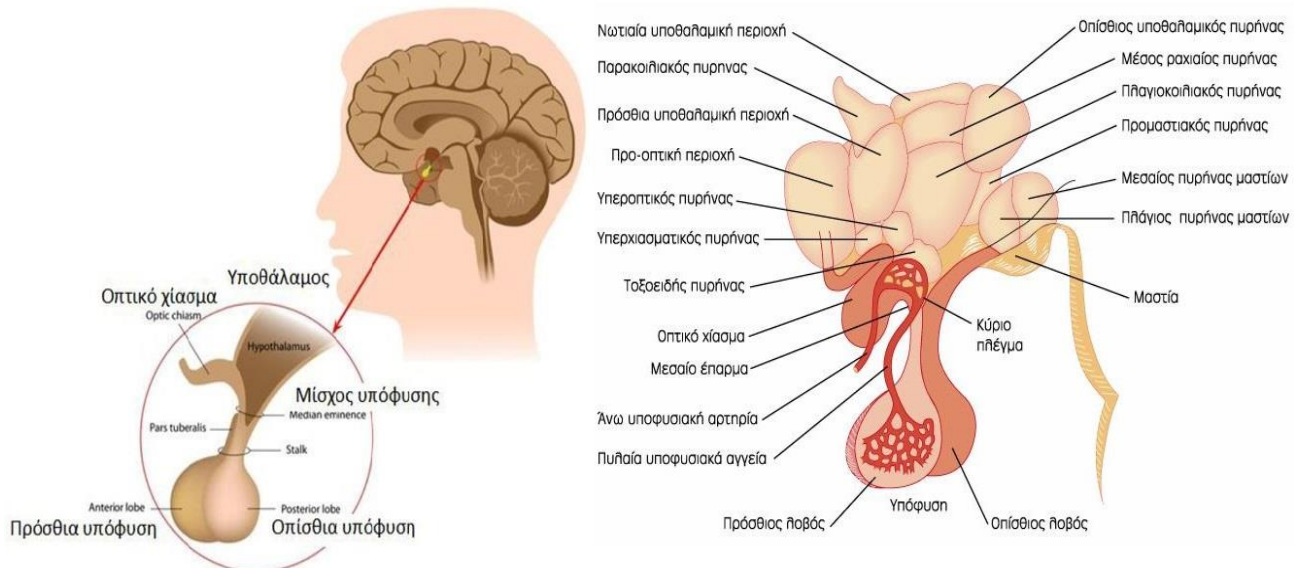
Συγκεκριμένα, μελέτες έδειξαν ότι ο SCN στοχεύει: 1) τους νευρώνες απελευθέρωσης της ορμόνης γοναδοτροπίνης (GnRH) στον ραμφοειδή πρόσθιο εγκέφαλο (Van der Beek *et al.*, 1997) και τους νευρώνες που περιέχουν πυρηνικούς υποδοχείς οιστρογόνων (Delaiglesia *et al.*, 1995), παρέχοντας την ανατομική βάση για την επίδραση του SCN στον αναπαραγωγικό κύκλο των θηλυκών και την καθημερινή αύξηση της τεστοστερόνης στους άνδρες, 2) τους νευρώνες που ενεργοποιούνται κυρίως κατά τη διάρκεια του στρες γύρω από τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (Paraventricular Nucleus of the hypothalamus, PVN) (Buijs *et al.*, 1993), παρέχοντας την ανατομική βάση που εξηγεί το ρόλο του SCN στην ρύθμιση των κορτικοστεροειδών που ελέγχονται από το στρες (Kalsbeek *et al.*, 1996a; Choi *et al.*, 1998), 3) τους νευρώνες που περιέχουν ντοπαμίνη, που πιθανώς εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκκρισης προλακτίνης με απελευθέρωση ντοπαμίνης στην σωληνοειδή χωνοειδή περιοχή (tubular infundibular region) (Horvath, 1997), 4) τους νευρώνες που προεξέχουν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (παρασυμπαθητικό και συμπαθητικό), παρέχοντας την ανατομική βάση για τον ανατομικό έλεγχο της επίφυσης, του επινεφριδίου, του παγκρέατος, του ήπατος, των ωοθηκών και άλλων οργάνων (Larsen *et al.*, 1998; Gerendai *et al.*, 2000; Buijs & Kalsbeek, 2001), 5) τους νευρώνες κάτω από τον PVN, δηλαδή το subPVN, και εντός του μεσοραχιαίου πυρήνα του υποθαλάμου (Dorsomedial nucleus of the Hypothalamus, DMH) που φαίνεται να είναι απαραίτητοι για τη μετάδοση πληροφοριών ύπνου/αφύπνισης (Aston-Jones G *et al.*, 2001) και 6) τους μεγαλοκυττάρια νευρώνες, που ενδέχεται να έχουν στην έκκριση νευροϋποφυσικών ορμονών (Hermes *et al.*, 1996; Hermes *et al.*, 2000).

Βάση αυτών των παρατηρήσεων οι Buijs *et al.* (2003) πρότειναν ότι ο SCN χρησιμοποιεί τουλάχιστον τέσσερις διαφορετικούς τύπους νευρωνικών στόχων για να μεταβιβάσει το κιρκαδιανό σήμα του: 1) άμεση επικοινωνία με νευροενδοκρινικούς νευρώνες, 2) άμεση επικοινωνία με αυτόνομους νευρώνες

(μέσω PVN), για να μεταδίδουν το σήμα της ώρας της ημέρας στα διάφορα όργανα του σώματος, 3) επικοινωνία με υποθαλαμικές δομές μεταξύ του SCN και του PVN, όπως το subPVN, το DMH και της μέσης προοπτικής περιοχής (Medial Preoptic Area, MPA), οι οποίες μπορούν να χρησιμεύσουν ως ενδιάμεσος στόχος μεταξύ του SCN και των νευροενδοκρινικών και αυτόνομων νευρώνων, 4) επικοινωνία σε περιοχές έξω από τον υποθάλαμο, όπως τον έξω γονατώδη πυρήνα (Lateral Geniculate Nucleus, LGN) και το παρακοιλιακό πυρήνα του θαλάμου (Paraventricular nucleus of the Thalamus, PVT) προκειμένου να συγχρονίζονται η συμπεριφορά που επάγεται από τον υποθάλαμο και η κινητική δραστηριότητα. (Buijs RM, 2003).

Ο SCN μεταδίδει το καθημερινό του μήνυμα στο υπόλοιπο σώμα και με ορμονικούς ρυθμούς αλλά και με πολυσυναπτικές αυτόνομες συνδέσεις στα όργανα του σώματος, όπως θα αναλύσουμε παρακάτω. (Buijs *et al.*, 2003). Αυτή η συγχρονισμένη εξαγωγή του SCN έχει ως αποτέλεσμα την κιρκαδιανή έκφραση των πρωτεϊνών του ρολογιού στους ιστούς των οργάνων του σώματος με τον αντίστοιχο μεταβολισμό (Yamazaki *et al.*, 2000). Τα ρολόγια στους ιστούς αυτούς μπορούν να επηρεάζονται από διαφορετικούς παράγοντες συγχρονισμού, όπως η πρόσληψη τροφής (Damiola *et al.*, 2001), οι ορμόνες (Balsalobre *et al.*, 2000) και η ισορροπία μεταξύ θερμοκρασίας και ενέργειας (Brown *et al.*, 2002).

Εικόνα 1.2: Οι πυρήνες του υποθαλάμου.



Εικόνα 1.2: Εικονικό σχεδιάγραμμα των πυρήνων του υποθαλάμου με λεπτομερή ονομασία. Συνδυασμός εικόνων. Πηγές: (Καρκαλούσος; Παρασκευά, 2018)

1.2 Κιρκαδιανός Ρυθμός και Ορμόνες

Το κύριο ρολόι (SCN) χρησιμοποιεί διάφορες νευρικές και ορμονικές οδούς για να διανέμει τα κιρκαδιανά σήματα σε όλο το σώμα και να ρυθμίζει το χρονοισμό των περιφερειακών ρολογιών. Τα ορμονικά σήματα στέλνουν στον εγκέφαλο χρονικά σήματα ανατροφοδότησης, κυρίως εκείνα που σχετίζονται με τη διατροφή και την μεταβολική κατάσταση, υπηρετώντας ως σημαντικοί δωρητές



χρόνου μέσα στο κιρκαδιανό σύστημα. Ένα λειτουργικό πλεονέκτημα των κιρκαδιανών σημάτων με τη χρησιμοποίηση των ορμονικών ρυθμών είναι ότι μπορούν να ασκήσουν μια ευρεία επιρροή σε πολλούς ιστούς, υπό την προϋπόθεση ότι οι στόχοι εκφράζουν τους κατάλληλους υποδοχείς. Καταλαβαίνουμε λοιπόν ότι η σχέση του SCN με την ορμονική ρυθμικότητα είναι αλληλέγγυα και αλληλένδετη, για τον λόγο αυτό, η κακή ευθυγράμμιση των ορμονικών σημάτων, ανεξάρτητα από την αιτία, έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στην κιρκαδιανή ρυθμικότητα. (Challet, 2015)

Παρακάτω, θα αναλύσουμε πως ο SCN χρησιμοποιεί τις προσαγωγές προβολές του σε διάφορους συνδυασμούς ενδιάμεσων, νευροενδοκρινικών και προ-αυτόνομων νευρώνων στον υποθάλαμο για να μεταφράσει την κιρκαδιανή του δραστηριότητα στη ρυθμική απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών, μελατονίνης, ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), ινσουλίνης, γλυκαγόνης, λεπτίνης και γκρελίνης αλλά και πώς οι ίδιες οι ορμόνες επηρεάζουν το ρολόι με την έκκρισή τους (Buijs & Kalsbeek, 2001).

1.2.1 Γλυκοκορτικοειδή

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι ένα είδος στεροειδών ορμονών που παράγονται στα επινεφρίδια από τη χοληστερόλη. Η ονομασία "γλυκοκορτικοειδή" είναι μία σύμπτυξη τριών λέξεων (γλυκόζη + φλοιός + στεροειδές) και συντίθεται από τον ρόλο των γλυκοκορτικοειδών στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, στη σύνθεση τους στον φλοιό των επινεφριδίων και στη στεροειδή τους δομή. Το κύριο γλυκοκορτικοειδές σε ανθρώπους και χάμστερς είναι η κορτιζόλη, ενώ σε αρουραίους και ποντίκια η κορτικοστερόνη. Τα γλυκοκορτικοειδή απελευθερώνονται σε ουλτραδιανές (ultradian, υπερημερήσιος ή ουλτραδιανός ρυθμός) και κιρκαδιανές (ημερήσιες) κλίμακες. Ο κιρκαδιανός ρυθμός της γλυκοκορτικοειδούς έκκρισης συνήθως αρχίζει να αυξάνεται πριν από την έναρξη της δραστηριότητας, δηλαδή κατά την αυγή και το σούρουπο σε ημερήσια και νυκτόβια είδη, αντίστοιχα. Ο κιρκαδιανός ρυθμός των γλυκοκορτικοειδών εξαρτάται από τις καθημερινές παραλλαγές της κορτικοτροπίνης που απελευθερώνεται από την πρόσθια υπόφυση υπό τον έλεγχο της ορμόνης που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη (CRH: Corticotropin-releasing hormone), στους παρακοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου (PVN). Πειράματα έγχυσης VP, σε ποντίκια, έδειξαν ότι προκαλεί άμεση αναστολή της κορτικοστερόνης ενώ έγχυση ανταγωνιστή της VP αυξάνει την έκκριση της, εφόσον το ζώο έχει άθικτο το SCN, επιδεικνύοντας έτσι τον ενδογενή ρόλο της VP στο PVN άθικτων ζώων (Kalsbeek *et al.*, 1996b). Οι καθημερινές μεταβολές των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών μπορούν να αμβλυνθούν από αγχωτικά συμβάντα που ενεργοποιούν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA axis: Hypothalamo-pituitary-adrenal axis) και το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ANS: Autonomic Nervous System). Επομένως, το οξύ και χρόνιο στρες μπορούν να μεταβάλλουν τα χρονικά σήματα που δίνονται μέσω των γλυκοκορτικοειδών (Challet, 2015).

Στον εγκέφαλο, οι καθημερινές διακυμάνσεις των κυκλοφορούντων γλυκοκορτικοειδών έχουν κρίσιμες χρονικές ιδιότητες για αρκετές περιοχές, όπως οι διάμεσοι πυρήνες της τελικής ταινίας του οπτικού θαλάμου (bed nuclei of the stria terminalis) και η κεντρική αμυγδαλή (central amygdala), καθώς και ο ραχιαίος πυρήνας ραφής (raphe: dorsal raphe nucleus) που συνθέτει τη σεροτονίνη. Σε αυτές τις δομές, η αδρεναλεκτομή αμβλύνει τις μοριακές ταλαντώσεις, ενώ η αποκατάσταση του ρυθμού κορτικοστερόνης μέσω πόσιμου νερού αποκαθιστά την καθημερινή τους ρυθμικότητα

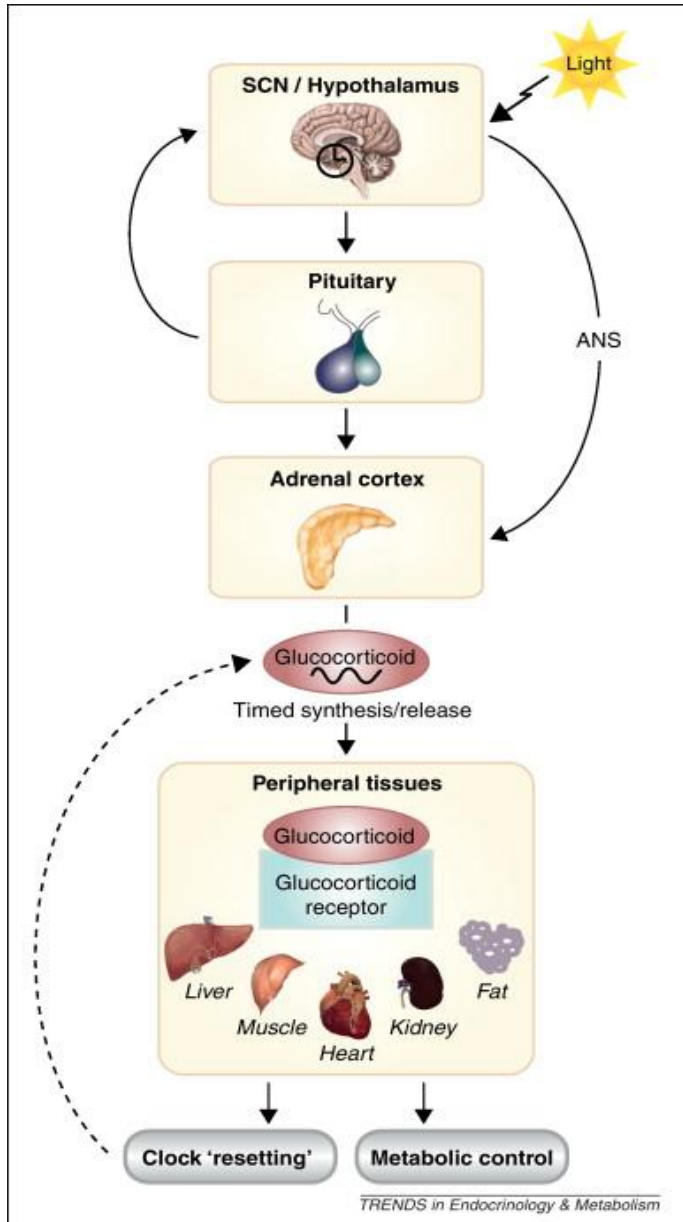


(Segall *et al.*, 2006; Malek *et al.*, 2007). Από την άλλη πλευρά, πειράματα στα οποία χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της «καθίλωσης» του ρυθμού της κορτικοστερόνης, είτε με τη χορήγηση συνθετικών γλυκοκορτικοειδών συνεχόμενα ή οξεία, κατά τη διάρκεια του χαμηλότερου ημερήσιου σημείου του ρυθμού, εμποδίζει τις ταλαντώσεις στην έκφραση των γονιδίων (Koyanagi *et al.*, 2006). Αυτά τα χαρακτηριστικά τονίζουν τη σημασία του φυσιολογικού ρυθμού των γλυκοκορτικοειδών για τον έλεγχο της λειτουργίας του εγκεφάλου και της ρυθμικότητας.

Ο ρυθμός έκκρισης των γλυκοκορτικοειδών είναι σημαντικός, αλλά όχι πάντα απαραίτητος ρυθμιστής των περιφερειακών ρολογιών όπως αποδεικνύεται από τις παρακάτω μελέτες. Τόσο στο ήπαρ όσο και στο λευκό λιπώδη ιστό, ο γλυκοκορτικοειδής ρυθμός διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στις καθημερινές ταλαντώσεις των μεταβολικών γονιδίων, όπως φαίνεται από την αρρυθμία τους στα επινεφριδεκτομημένα ζώα. Από την άλλη πλευρά, η επινεφριδεκτομή δεν έχει καμία ή μόνο μικρή επίδραση στο ρολόι σε αυτά τα όργανα που αναλύθηκαν *ex vivo* (Oishi *et al.*, 2005; Su *et al.*, 2015), αν και η ίδια αντιμετώπιση επηρεάζει την *in vitro* ρυθμικότητα του γονιδίου του κιρκαδιανού ρολογιού *Per1* το οποίο εκφράζεται στο ήπαρ (Pezúik *et al.*, 2012). Η μελέτη αυτή επισημαίνει επίσης τις διαφορικές μεταβολές στην ευαισθησία στα γλυκοκορτικοειδή ανάμεσα σε διαφορετικά όργανα χρησιμοποιώντας την επινεφριδεκτομή και την εφαρμογή της υδροκορτιζόνης. Παράλληλα, βρέθηκε ότι η ρυθμικότητα του γονιδίου (*Per1*) του ρολογιού στην επίφυση και στους σιελογόνους αδένες είναι αδιαπέραστη, ενώ στον κερατοειδή και στους νεφρούς είναι πολύ ευαίσθητη στα γλυκοκορτικοειδή σήματα ή στην απουσία τους (Pezúik *et al.*, 2012). Τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν επίσης να επηρεάσουν τη φάση άλλων ορμονικών ρυθμών, όπως φαίνεται από μια 4-ωρη προώθηση φάσης του ρυθμού της λεπτίνης στο πλάσμα σε επινεφριδεκτομημένους αρουραίους στους οποίους έχουν εμφυτευθεί σφαιρίδια κορτικοστερόνης Kalsbeek *et al.*, 2001). Τέλος, η εφαρμογή της δεξαμεθαζόνης, ενός αγωνιστή του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, είναι ένας ισχυρός συγχρονιστής των περιφερειακών ρολογιών, όπως αρχικά επιδείχθηκε στους ινοβλάστες (Balsalobre *et al.*, 2000) και επιβεβαιώθηκε από πολυάριθμες μελέτες σε άλλους τύπους κυττάρων σε τρωκτικά (Pezúik *et al.*, 2012) και ακόμη και σε ανθρώπους (Cuesta *et al.*, 2015).

Όσον αφορά τη σίτιση, όταν η πρόσβαση σε τρόφιμα περιορίζεται στη συνήθη περίοδο ανάπαυσης (πχ. κατά τη διάρκεια της ημέρας για νυχτόβια τρωκτικά), λαμβάνει χώρα μια αναμενόμενη αύξηση των γλυκοκορτικοειδών πριν από τον αναμενόμενο χρόνο γεύματος. Αυτή η προγευματική ορμονική κορυφή δεν είναι κρίσιμη για την συμπεριφορική προσαρμογή του γεύματος, υποδεικνύοντας ότι είναι ξεχωριστές διαδικασίες (για ανασκόπηση, δείτε Patton & Mistlberger, 2013a). Για το συγχρονισμό των περιφερειακών ρολογιών προς τη σίτιση, η αδρεναλεκτομή και η αλλοιωμένη σηματοδότηση γλυκοκορτικοειδών επιταχύνουν τις μεταβολές φάσης που προκαλούνται από την τροφοδοσία των ηπατικών και νεφρικών ρολογιών (Le Minh *et al.*, 2013). Ως εκ τούτου, η συμβολή των γλυκοκορτικοειδών φαίνεται να επιβραδύνει παρά να διευκολύνει τον συγχρονισμό γεύματος των περιφερειακών οργάνων, αυξάνοντας έτσι το ενδεχόμενο οι γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες να παρέχουν χρονικές ενδείξεις από το κύριο ρολόι για να κατευνάσουν τις απορρυθμιστικές επιπτώσεις των γευμάτων σε ασυνήθιστες ώρες της ημέρας.

Εικόνα 1.3: Συντονισμός κεντρικού και περιφερειακών ρολογιών από γλυκοκορτικοειδή



Εικόνα 1.3: Συντονισμός κεντρικών και περιφερειακών ρολογιών από γλυκοκορτικοειδή. Τα σήματα φωτός διεγείρουν την ορμονική σηματοδότηση από τον υποθάλαμο/SCN στον φλοιό των επινεφριδίων (adrenal cortex) (μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος [ANS] ή μέσω της υπόφυσης [pituitary]), παράγοντας καθημερινούς ρυθμούς απελευθέρωσης γλυκοκορτικοειδών. Τα γλυκοκορτικοειδή ενεργοποιούν τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών στους περιφερειακούς ιστούς, ο οποίος «επαναφέρει» τα μοριακά ρολόγια και τις μεταβολικές οδούς.

Πηγή: Peek et al., 2012



1.2.2. Μελατονίνη

Η μελατονίνη είναι μια λιπόφιλη ορμόνη που συντίθεται κυρίως από την επίφυση τη νύχτα τόσο σε ημερήσια όσο και σε νυκτόβια ζώα. Η μελατονίνη που δεν αποθηκεύεται στα κύτταρα της επίφυσης απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος αμέσως μετά τη σύνθεσή της και ονομάζεται κυκλοφορούσα μελατονίνη. Η συγκεκριμένη χρονική περίοδος που εκκρίνεται υποδηλώνει ότι περιγράφεται καλύτερα ως «ορμόνη της νύχτας», παρά ως «ορμόνη ύπνου» (που συνηθίζεται να ονομάζεται για τις ήπιες ηρεμιστικές της ιδιότητες στον άνθρωπο) (Cajochen *et al.*, 2003). Η πιο γνωστή λειτουργία της μελατονίνης της επίφυσης είναι η ενσωμάτωση των εποχιακών μεταβολών στη διάρκεια της ημέρας (φωτοπεριοδικές ενδείξεις) για τον έλεγχο της εποχικής φυσιολογίας. Η νυχτερινή έκκριση αυτής της μελατονίνης είναι ανάλογη με τη διάρκεια της νυχτερινής περιόδου, αυτό το χρονικό μήνυμα μετατρέπεται σε νευροενδοκρινικές αλλαγές που ρυθμίζουν την εποχικότητα του ενεργειακού μεταβολισμού και της αναπαραγωγής σε φωτοπεριοδικά είδη (Pevet, 2003). Η νυχτερινή φάση της σύνθεσης της μελατονίνης ενεργοποιείται ειδικά από νοραδρενεργικά (συμπαθητικά) προσαγωγά στην επίφυση υπό τον έλεγχο υπερχιασματικών σημάτων (Pevet & Challet, 2011). Ο SCN για να ελέγξει την έκκριση μελατονίνης στην επίφυση φθάνει στους αυτόνομους νευρώνες του PVN που προεξέχουν στην σπονδυλική στήλη στον νωτιαίο μυελό όπου εντοπίζονται προγαγγλιακοί συμπαθητικοί νευρώνες που ελέγχουν την εκροή στην επίφυση (Larsen *et al.*, 1998; Teclemariam Mesbah *et al.*, 1997; 1999). Πειράματα με έναν αγωνιστή GABA (Muscimol) έδειξαν, ότι η αναστολή των νευρώνων του PVN που οργανώνουν την κορυφή της μελατονίνης παρεμποδίζει την κορυφή αυτή (Kalsbeek *et al.*, 1996a) ενώ έγχυση ενός ανταγωνιστή GABA (Bicucullin) στο PVN απέτρεψε τελείως την αναστολή έκκρισης της μελατονίνης από το φως και ακόμα προκάλεσε μία κορυφή μελατονίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας (Kalsbeek *et al.*, 2000). Το συμπέρασμα ήταν ότι το SCN ρυθμίζει την έκκριση μελατονίνης, σε μεγάλο βαθμό, από μία -μεσολαβούμενη από GABA- αναστολή των αυτόνομων νευρώνων του PVN.

Επιπρόσθετα, ο καθημερινός ρυθμός της μελατονίνης του πλάσματος είναι σχετικά αδιαπέραστος από τις διαταραχές του ύπνου και τις συνθήκες διατροφής (με εξαίρεση τον περιορισμό των θερμίδων κατά τη διάρκεια του οποίου τόσο το υπερχιασματικό ρολόι όσο και ο ρυθμός μελατονίνης μετατοπίζονται σταδιακά) (Mendoza *et al.*, 2005). Έτσι, τα νυκτερινά επίπεδα της μελατονίνης του πλάσματος αντικατοπτρίζουν απόλυτα την νοραδρενεργική ενεργοποίηση της επίφυσης που ελέγχεται από το κύριο ρολόι μέσω μιας πολλαπλής συναπτικής οδού. Για το λόγο αυτό, στους ανθρώπους, για παράδειγμα, ο καθημερινός ρυθμός κυκλοφορίας της μελατονίνης χρησιμοποιείται συνήθως ως δείκτης φάσης του υπερχιασματικού ρολογιού (Cajochen *et al.*, 2003; Arendt *et al.*, 2005). Για να είναι, όμως, αξιόπιστη αυτή η μέτρηση φάσης απαιτείται έλλειψη έκθεσης στο φως κατά τη διάρκεια της δειγματοληψίας του νυκτερινού αίματος, διότι το έντονο φως τη νύχτα εμποδίζει σε μεγάλο βαθμό την έκκριση μελατονίνης στους ανθρώπους, όπως και σε άλλα ζώα (Redlin, 2001).

Υπάρχουν πολυάριθμες αποδείξεις που υποδεικνύουν ότι η καθημερινή έκκριση μελατονίνης συμμετέχει στον εσωτερικό συγχρονισμό ρυθμίζοντας τη φάση των ταλαντευόμενων δομών. Πρώτον, κατά τη διάρκεια της κήσης και της γαλουχίας, η νυκτερινή μελατονίνη από τη μητέρα παρέχει χρονικά σήματα στα νεογνά μέσω του πλακούντα και του γάλακτος αντίστοιχα (Seron-Ferre *et al.*, 2012). Δεύτερον, η μελατονίνη στους ενήλικες μπορεί να επαναφέρει το κύριο ρολόι. Για



παράδειγμα, η καθημερινή έγχυση μελατονίνης είναι ικανή να συγχρονίζει τον κιρκαδιανό ρυθμό ανάπαυσης/δραστηριότητας και το υπερχιασματικό ρολόι σε αρουραίους που διατηρούνται σε σταθερό σκοτάδι (Caldelas *et al.*, 2005) ενώ και ο ενδογενής ρυθμός της διευκολύνει τη σύζευξη των ρολογιών που ελέγχουν τον κύκλο ύπνου/αφύπνισης (Yanovski *et al.*, 1990). Επιπλέον, τα σήματα μελατονίνης επηρεάζουν το μοριακό ρολόι πολλών εγκεφαλικών και περιφερειακών περιοχών. Στο ραβδωτό σώμα (striatum), η ρυθμική μελατονίνη ελέγχει τις ταλαντώσεις των γονιδίων ρολογιού και τις καθημερινές παραλλαγές της περιεκτικότητας σε ντοπαμίνη, όπως αποδεικνύεται από την αρρυθμία τους σε ζώα στα οποία έχει αφαιρεθεί η επίφυση και την αποκατάσταση της ντοπαμίνης με καθημερινές ενέσεις μελατονίνης (Uz *et al.*, 2003; Khaldy *et al.*, 2002). Στη κυτταρική γραμμή παγκρεατικών β-κυττάρων INS-1, η θεραπεία με μελατονίνη αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης μειώνοντας την ενεργοποίηση με το πεπτιδίο-1 (τύπου γλυκαγόνης) ή τη φορσκολίνη (forskolin) (Peschke *et al.*, 2013; Kemp *et al.*, 2002). Παράλληλα, στην σπλήνα, η αφαίρεση της επίφυσης καταστέλλει τις ταλαντώσεις της έκφρασης του γονιδίου του ρολογιού (Prendergast *et al.*, 2013).

Τα σήματα της μελατονίνης δεν είναι γνωστό αν σχετίζονται με το συγχρονισμό των περιφερειακών ρολογιών με τα γεύματα. Αντίθετα, η αφαίρεση της επίφυσης οδηγεί σε μείωση της δραστηριότητας προσμονής γεύματος (FAA: Food Anticipatory Activity) που περιόρισε αρουραίους πριν από την πρόσβαση σε γεύμα (Patton *et al.*, 2013b), γεγονός που υποδηλώνει ότι ο ενδογενής ρυθμός μελατονίνης ρυθμίζει ορισμένες πτυχές της συμπεριφορικής προσμονής του γεύματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα σήματα της μελατονίνης επηρεάζουν επίσης το σχήμα ή τη φάση άλλων ορμονικών ρυθμών. Σε χάμστερς με αφαιρεμένη επίφυση, η έκκριση λεπτίνης δεν είναι πλέον ρυθμική ενώ ο ρυθμός της κορτιζόλης έχει μετατοπισμένη φάση (Gunduz *et al.*, 2002; Chakir *et al.*, 2015). Όμως, η χρονομετρημένη εφαρμογή μελατονίνης σε καλλιεργημένα λιποκύτταρα παράγει μια ρυθμική απελευθέρωση λεπτίνης (Alonso-Vale *et al.*, 2008). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η μελατονίνη ρυθμίζει και τη φάση της κιρκαδιανής απελευθέρωσης της ινσουλίνης από τις παγκρεατικές νησίδες (Peschke & Peschke, 1998).

Οι αγωνιστές των υποδοχέων της μελατονίνης έχουν αναπτυχθεί για τη θεραπεία ασθενών με ψυχιατρικές διαταραχές ή διαταραχές ύπνου (Pevet *et al.*, 2011). Μπορούν επίσης να είναι χρήσιμοι για να επιταχύνουν τον ρυθμό επανασυγχρονισμού μετά από απότομες μετατοπίσεις του κύκλου φωτός-σκότους (πχ. jet lag) (Arendt & Skene, 2005). Μια άλλη - πιθανώς συμπληρωματική - θεραπευτική δράση αυτών των μελατονινεργικών φαρμάκων θα μπορούσε να είναι η αποκατάσταση του σωστού εσωτερικού συγχρονισμού, υπό την προϋπόθεση ότι παρέχονται στην κατάλληλη φάση. Αυτός ο κιρκαδιανός συγχρονισμός, όπως θα αναλύσουμε σε επόμενο κεφάλαιο, είναι σημαντικός για την ευημερία του οργανισμού όσον αφορά τη διατροφή.

1.2.3. Ωχρινοτρόπος Ορμόνη

Η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) είναι μια ορμόνη που παράγεται από γοναδοτροπικά κύτταρα στην πρόσθια υπόφυση. Στα θηλυκά, μια έντονη αύξηση της LH προκαλεί την ωορρηξία (Nosek TM, 1998), ενώ στους άνδρες, όπου η LH επίσης ονομάζεται διάμεση ορμόνη διέγερσης κυττάρων (ICSH) (Louvét *et al.*, 1875), διεγείρει την παραγωγή τεστοστερόνης (Nosek TM, 1998). Είναι γνωστό ότι το SCN είναι σημαντικό όχι μόνο για τον έλεγχο του ημερήσιου ρυθμού στον άξονα HPA και της δραστηριότητας της επίφυσης, αλλά πιθανώς και για άλλους ορμονικούς άξονες,



όπως ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδας (HPG). Προφανώς, υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ του βιολογικού ρολογιού των θηλαστικών και πολλών πτυχών της αναπαραγωγής: για παράδειγμα, η χρονική οργάνωση της παλμικής δραστηριότητας στον άξονα HPG είναι απαραίτητη για τον εμμηνορροϊκό κύκλο. Μελέτες βλάβης έχουν δείξει ότι υπάρχουν δύο δομές του εγκεφάλου που είναι απαραίτητες για τη δημιουργία της προ-ωορρηξίας της ωχρινότροπου ορμόνης (LH): η μέση προοπτική περιοχή (MPA), η οποία περιέχει μια πυκνή συγκέντρωση υποδοχέων οιστρογόνων που είναι απαραίτητες για τη θετική ανατροφοδότηση από τα οιστρογόνα και το SCN, το οποίο παρέχει το χρονικό σήμα για την αύξηση της LH την ημέρα του προ-οίστρου. Οι πρώτες ανατομικές μελέτες έχουν ήδη δείξει μια πυκνή εννεύρωση VP στην MPA, η οποία πιθανώς προέρχεται από το SCN επειδή δεν ήταν ευαίσθητη στις ορμόνες των γονάδων (Hoorneman & Buijs, 1982; De Vries *et al.*, 1984). Οι μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι οι υποδοχείς οιστρογόνου που περιέχουν νευρώνες στην MPA λαμβάνουν άμεσες συναπτικές επαφές από ίνες SCN που πιθανώς περιέχουν VP ως νευροδιαβιβαστή (De La Iglesia *et al.*, 1995; Watson *et al.*, 1995) και ότι ο υποδοχέας της VP, mRNA, εκφράζεται σε νευρώνες MPA (Ostrowski *et al.*, 1994; Funabashi *et al.*, 2000a). Επιπλέον, μερικές πρώιμες μελέτες των Södersten *et al.* (1983, 1985, 1986) έδειξαν μια ενδιαφέρουσα σχέση μεταξύ της σεξουαλικής συμπεριφοράς των γυναικών και της VP που προέρχεται από το SCN, παρόλο που εκείνη την εποχή το αποτέλεσμα δεν μπορούσε να εντοπιστεί σε συγκεκριμένη περιοχή του SCN. Βάση όλων των παραπάνω, οι Kalsbeek και Fliers (2013), υπέθεσαν ότι η MPA λειτουργεί ως μια ενδιάμεση περιοχή εγκεφάλου για τη μετάδοση κιρκαδιανών πληροφοριών από τον SCN στον άξονα HPG, συγκρίσιμη με την ενδιάμεση λειτουργία του subPVN και του DMH στη μετάδοση των κιρκαδιανών πληροφοριών στον άξονα HPA. Πράγματι, η αύξηση των επιπέδων εξωκυτταρικής VP που προκλήθηκε με αντίστροφη μικροδιάλυση στο MPA των ανέπαφων, στο SCN, ζώων είχε διεγερτική επίδραση στην αύξηση της LH, ενώ δεν επηρέασε τα επίπεδα κορτικοστερόνης στο πλάσμα (Palm *et al.*, 2001). Το διεγερτικό αποτέλεσμα της VP περιορίστηκε σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο που συνέπεσε με το ευαίσθητο χρονικό παράθυρο για ένα ημερήσιο νευρωνικό σήμα πριν από την αύξηση LH (Everett & Sawyer, 1950), και επίσης με την κορυφή της έκκρισης VP από SCN νευρώνες. Ο σημαντικός ρόλος της VP που προέρχεται από το SCN στην έναρξη της αύξησης της LH υπογραμμίστηκε περαιτέρω από πειράματά σε ζώα που έχουν υποστεί βλάβη SCN (Kalsbeek & Fliers, 2013). Η πλήρης απουσία οποιασδήποτε κιρκαδιανής εξόδου από το SCN επάγει βασικά, μη κυμαινόμενα επίπεδα LH, αλλά μία χορήγηση 2 ωρών της VP στην MPA είναι επαρκής για να αποκατασταθεί μια πλήρης αύξηση της LH που είναι συγκρίσιμη με τις επαγόμενες από οιστρογόνα αυξήσεις σε SCN-άθικτα ζώα, τόσο σε σχήμα όσο και σε πλάτος (Palm *et al.*, 1999, Σχήμα 4). Επομένως, η υψηλή έκκριση VP από τους ακροδέκτες SCN της MPA, που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του ευαίσθητου χρονικού παραθύρου πριν από την αύξηση, είναι το κιρκαδιανό σήμα που είναι απαραίτητο για τη δημιουργία μιας αύξησης της LH, όπως θεωρούν οι Kalsbeek και Fliers (2013). Χρησιμοποιώντας εντελώς διαφορετικές πειραματικές ρυθμίσεις, ένα παρόμοιο συμπέρασμα επιτεύχθηκε και από τους Funabashi *et al.* (2000b) και Miller *et al.* (2006), δείχνοντας ότι, πιθανόν, αυτή η θεωρία να είναι σωστή.

1.2.4. Ινσουλίνη & Γλυκαγόνη

Η ινσουλίνη είναι πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα των παγκρεατικών νησίδων και θεωρείται ότι είναι η κύρια αναβολική ορμόνη του σώματος (Voet & Voet, 2011). Ρυθμίζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών, προωθώντας την απορρόφηση των υδατανθράκων, ειδικά της γλυκόζης, από το αίμα στο ήπαρ, τα λίπη και τα κύτταρα του σκελετικού μυός (Stryer, 1995). Σε αυτούς τους ιστούς η απορροφούμενη γλυκόζη μετατρέπεται είτε σε γλυκογόνο μέσω της γλυκογένεσης, είτε σε λίπη (τριγλυκερίδια) μέσω της λιπογένεσης ή, στην περίπτωση του ήπατος, και στα δύο (Stryer, 1995). Η παραγωγή γλυκόζης και η έκκριση της από το



ήπαρ αναστέλλεται έντονα από τις υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο αίμα (Sonksen & Sonksen, 2000). Η κυκλοφορούσα ινσουλίνη επηρεάζει επίσης τη σύνθεση πρωτεϊνών σε μια μεγάλη ποικιλία ιστών. Είναι επομένως μια αναβολική ορμόνη, προωθώντας τη μετατροπή μικρών μορίων στο αίμα σε μεγάλα μόρια μέσα στα κύτταρα. Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα, προωθώντας τον ευρύτατο καταβολισμό, ιδιαίτερα του αποθεματικού σωματικού λίπους. Αντιθέτως, η γλυκαγόνη είναι πεπτιδική ορμόνη, που παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος. Αυξάνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος και θεωρείται η κύρια καταβολική ορμόνη του οργανισμού (Voet & Voet, 2011). Η επίδρασή της είναι αντίθετη με εκείνη της ινσουλίνης. Το πάγκρεας απελευθερώνει γλυκαγόνη όταν η συγκέντρωση της ινσουλίνης (και έμμεσα της γλυκόζης) στην κυκλοφορία του αίματος πέφτει πολύ χαμηλά. Προκαλεί το ήπαρ να μετατρέψει το αποθηκευμένο γλυκογόνο σε γλυκόζη, η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος (Orsay, 2014). Η έκκριση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης στο αίμα είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός της ομοιόστασης της γλυκόζης (Koeslag *et al.*, 2003). Η διατήρηση ενός σταθερού επιπέδου γλυκόζης στο αίμα είναι απαραίτητη για την φυσιολογική φυσιολογία του σώματος, ιδιαίτερα για το κεντρικό νευρικό σύστημα (CNS), καθώς δεν μπορεί ούτε να συνθέσει ούτε να αποθηκεύσει τη γλυκόζη που απαιτείται ως πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο.

Όπως υποδεικνύεται από τα παραπάνω, το βασικό επίπεδο ινσουλίνης δεν είναι σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας αλλά η έκκρισή της παρουσιάζει διακύμανση τόσο με κατά ώση έκκριση κάθε 3-6 λεπτά όσο και πιο αργή υπερημερήσια (ουλτραδιανή) ρυθμικότητα κάθε 50 με 120 λεπτά (Ahlersova *et al.*, 1984). Οι υπερημερήσιες ταλαντώσεις στην έκκριση ινσουλίνης παράγονται με απελευθέρωση της ορμόνης από το πάγκρεας στα νησίδια του Langerhans. Δεδομένου ότι κάθε νησίδα περιέχει έως και 2.000 β-κύτταρα και υπάρχουν ένα εκατομμύριο νησίδες στο πάγκρεας, είναι φανερό ότι η υποημερήσια έκκριση απαιτεί εξεζητημένο συγχρονισμό τόσο εντός όσο και μεταξύ των νησίδων του Langerhans. Οι ταλαντώσεις έχουν χαμηλό πλάτος, το οποίο επηρεάζεται έντονα από την πρόσληψη τροφής που ενισχύει την απελευθέρωση τους (Patton & Mistlberger, 2013). Οι ταλαντώσεις πιστεύεται ότι είναι σημαντικές για την ευαισθησία στην ινσουλίνη διότι προλαμβάνουν την υπολειτουργία των υποδοχέων της στα κύτταρα στόχους (Hellman *et al.*, 2007).

Σε μελέτες που έγιναν παρατηρήθηκε ότι *in vitro* παγκρεατικές νησίδες απελευθερώνουν ινσουλίνη σε κιρκαδιανή χρονική κλίμακα, απεικονίζοντας έτσι την ενδογενή φύση αυτών των ταλαντώσεων (Peschke & Peschke, 1998). Η *in vitro* εφαρμογή ινσουλίνης σε υπερχιασματικές τομές έχει δείξει ότι αναστέλλει την ταχύτητα πυροδότησης των νευρώνων του ρολογιού (Shibata *et al.*, 1986), υποδεικνύοντας ότι η ενδογενής ινσουλίνη μπορεί να ρυθμίσει τη λειτουργία του κύριου ρολογιού. Σε τρωκτικά που δοκιμάζονται με περιορισμένη σίτιση, έχει παρατηρηθεί μια προγευματική αύξηση της ινσουλίνης σε μερικές, αλλά όχι σε όλες, τις μελέτες (βλέπε Patton & Mistlberger, 2013). Αντίθετα, η μεταγευματική αύξηση της ινσουλίνης είναι καλά χαρακτηρισμένη. Η έκκριση ινσουλίνης που προκαλείται από το γεύμα οδηγεί σε οξείες μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων του ρολογιού του ήπατος (Tahara *et al.*, 2011). Μεταξύ των ενεργοποιημένων ενδοκυτταρικών οδών, η σηματοδότηση FoxO3 (παράγοντας μεταγραφής) είναι σε θέση να ενεργοποιήσει τη μεταγραφή του ρολογιού του κιρκαδιανού γονιδίου (Chaves *et al.*, 2014). Επομένως, τα μηνύματα που μεταφέρει η ινσουλίνη, δεν είναι πιθανόν να είναι τα μόνα που επιτρέπουν το συγχρονισμό του ήπατος με τη



σίτιση, διότι η θεραπεία με στρεπτοζοκίνη, που βλάπτει σοβαρά τα β-κύτταρα, δεν εμποδίζει τον ηπατικό συγχρονισμό στη διατροφή (Davidson *et al.*, 2002). Συνολικά, τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η μεταγευματική αύξηση της ινσουλίνης συμμετέχει στον συγχρονισμό των περιφερειακών ρολογιών ως προς τη σίτιση. Θα ήταν συνεπώς επωφελής η χορήγηση ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς με τρόπο που μιμείται τις φυσικές ταλαντώσεις (Hellman *et al.*, 2007).

1.2.5. Λεπτίνη & Γκρελίνη

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται κυρίως από τα λιπώδη κύτταρα και τα εντεροκύτταρα στο λεπ

τό έντερο και έτσι βοηθά στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας εμποδίζοντας την πείνα, μειώνοντας την αποθήκευση λίπους στα λιποκύτταρα και μεταδίδει πληροφορίες για τα αποθέματα λίπους στον εγκέφαλο. Αν και η ρύθμιση των αποθεμάτων λίπους θεωρείται ότι είναι η πρωταρχική λειτουργία της λεπτίνης, παίζει επίσης ρόλο σε άλλες φυσιολογικές διεργασίες, όπως αποδεικνύεται από τις πολλές θέσεις της σύνθεσής της εκτός από τα λιπώδη κύτταρα (καφέ λιπώδη ιστό, πλακούντα, ωοθήκες, σκελετικοί μύες, στομάχι (κατά μέρος των αδένων), επιθηλιακά κύτταρα μαστού, μυελό των οστών κ.α.) (Margetic *et al.*, 2002) και τους πολλούς τύπους κυττάρων, πέραν των υποθαλαμικών κυττάρων, που έχουν υποδοχείς λεπτίνης.

Οι υποδοχείς λεπτίνης βρίσκονται σε ένα ευρύ φάσμα τύπων κυττάρων. Πρόκειται για υποδοχείς κυτοκίνης τύπου I με μία διαμεμβρανική περιοχή (Cirillo *et al.*, 2008), μια ειδική κατηγορία υποδοχέων κυτοκίνης. Η λεπτίνη δρα στους κυτταρικούς υποδοχείς στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου (Brennan & Mantzoros, 2006) αλλά και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο. Έτσι, μερικοί υποδοχείς λεπτίνης στον εγκέφαλο ταξινομούνται ως κεντρικοί (υποθαλαμικοί) και μερικοί ως περιφερειακοί (μη υποθαλαμικοί). Στον πλευρικό υποθάλαμο, η λεπτίνη αναστέλλει την πείνα (Elias *et al.*, 1999) αντισταθμίζοντας τα αποτελέσματα του νευροπεπτιδίου Υ που εκκρίνεται από τα εντερικά και τα υποθαλαμικά κύτταρα. Στο μέσο υποθάλαμο, η λεπτίνη διεγείρει τον κορεσμό (Fekete *et al.*, 2000) προωθώντας τη σύνθεση της ορμόνης διέγερσης των α-μελανοκυττάρων (α-MSH: α-Melanocyte-stimulating hormone), ενός κατασταλτικού της πείνας. Έτσι, μια βλάβη στον πλευρικό υποθάλαμο προκαλεί ανορεξία και μια βλάβη στον μέσο υποθάλαμο προκαλεί υπερβολική πείνα (Elmqvist *et al.*, 1999). Επιπροσθέτως, και η απουσία λεπτίνης (ή του υποδοχέα της) οδηγεί σε ανεξέλεγκτη πείνα και προκύπτουσα παχυσαρκία, ενώ η νηστεία ή μια δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων μειώνει τα επίπεδά της (Dubuc *et al.*, 1998; Pratley *et al.*, 1997; Weigle *et al.*, 1997; Wadden *et al.*, 1998). Έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα λεπτίνης αλλάζουν περισσότερο όταν η πρόσληψη τροφής μειώνεται παρά από όταν αυξάνεται (Chin-Chance *et al.*, 2000). Επίσης, στην παχυσαρκία, εμφανίζεται μια μειωμένη ευαισθησία στη λεπτίνη (παρόμοια με την αντίσταση στην ινσουλίνη στον διαβήτη τύπου 2, με αποτέλεσμα την ανικανότητα ανίχνευσης του κορεσμού παρά τις μεγάλες αποθήκες ενέργειας και τα υψηλά επίπεδά της (Pan *et al.*, 2014). Η δυναμική της λεπτίνης λόγω της οξείας αλλαγής του ενεργειακού ισοζυγίου μπορεί να



σχετίζεται με την όρεξη και, εν τέλει, με την πρόσληψη τροφής παρά με την αποθήκευση λίπους (Keim *et al.*, 1998; Mars *et al.*, 2006).

Περαιτέρω, η λεπτίνη αλληλεπιδρά και με άλλες ορμόνες και ρυθμιστές ενέργειας, έμμεσα μεσολαβώντας στις επιδράσεις: της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης, του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα, της αυξητικής ορμόνης, των γλυκοκορτικοειδών, των κυτοκινών, μεταβολιτών (Margetic *et al.*, 2002) και της μελατονίνης (Kus *et al.*, 2004; Alonso-Vale *et al.*, 2005). Για παράδειγμα, τα αυξημένα επίπεδα μελατονίνης προκαλούν μείωση της λεπτίνης (Kus *et al.*, 2004), ωστόσο, η μελατονίνη φαίνεται επίσης να αυξάνει τα επίπεδα λεπτίνης παρουσία ινσουλίνης, προκαλώντας έτσι μείωση της όρεξης κατά τον ύπνο (Alonso-Vale *et al.*, 2005). Αντίθετα, η μερική στέρηση ύπνου έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα λεπτίνης (Corpinschi, 2005). Τα ποντίκια με διαβήτη τύπου 1 που έλαβαν λεπτίνη ή λεπτίνη συν ινσουλίνη, σε σύγκριση με ινσουλίνη μόνο, είχαν καλύτερα μεταβολικά χαρακτηριστικά: το σάκχαρο του αίματος δεν κυμάνθηκε τόσο πολύ, τα επίπεδα χοληστερόλης μειώθηκαν και σχηματίστηκε λιγότερο λίπος σώματος (Wang *et al.*, 2010)

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα αυξομειώνονται με ημερήσιο ρυθμό (Simon *et al.*, 1998; Kalsbeek *et al.*, 2001; Gavrilu *et al.*, 2003; Shea *et al.*, 2005), με αυξημένες τιμές μετά την κατάποση τροφής. Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα αυτά ρυθμίζονται όχι μόνο από τον λιπώδη ιστό και το κύριο ρολόι αλλά και από τα γεύματα και ότι μεγάλες περιόδους νηστείας εξαλείφουν τον ρυθμό της λεπτίνης (Elimam & Marcus, 2002). Ωστόσο, υπό σταθερές και συνεχείς συνθήκες τροφοδοσίας, ένας κιρκαδιανός ρυθμός στη λεπτίνη επιμένει, υποδεικνύοντας ένα ρόλο για το κιρκαδικό ρολόι στη ρύθμιση των επιπέδων λεπτίνης κατά τη διάρκεια της παροχής τροφής (Simon *et al.*, 1998; Kalsbeek *et al.*, 2001). Σε υγιείς εθελοντές, η ελλειπής ευθυγράμμιση μεταξύ της συμπεριφοράς και του ενδογενούς κιρκαδιανού συγχρονισμού οδηγεί σε χαμηλότερα συνολικά επίπεδα λεπτίνης (Scheer *et al.*, 2009), υποδεικνύοντας ότι η λεπτίνη αποκρίνεται στο ενδογενές κιρκαδιανό ρολόι ανεξάρτητα από συμπεριφορικούς παράγοντες όπως η σίτιση. Παρόλο που βλάβες στο SCN εξαλείφουν τη κιρκαδιανή ρυθμικότητα της λεπτίνης (Kalsbeek *et al.*, 2001), λιποκύτταρα σε καλλιέργεια εξακολουθούν να εμφανίζουν ρυθμική έκφραση του mRNA της λεπτίνης, υποδηλώνοντας μια ρύθμιση από ένα ενδογενές ρολόι εντός των λιποκυττάρων (Brown & Azzi 2013; Bass, 2013; Otway *et al.*, 2009). Εκτός από το ότι ρυθμίζεται από το ρολόι, η λεπτίνη που εκκρίνεται σε μεγάλο βαθμό μετά το γεύμα (μεταγευματική κορυφή) (Martinez-Merlos *et al.*, 2004; Bodosi *et al.*, 2004) θα μπορούσε να παρέχει μεταγευματικά μηνύματα χρόνου στα κεντρικά ή/και περιφερειακά ρολόγια. Ο υποδοχέας λεπτίνης εκφράζεται σε κύτταρα SCN και η *in vitro* λεπτίνη μπορεί να προωθήσει τη φάση του SCN (Prosser & Bergeron, 2003). Εν ολίγοις, η λεπτίνη είναι ένας βασικός παράγοντας στην αλληλεπίδραση μεταξύ των σημάτων διατροφής, της μεταβολικής κατάστασης και του κιρκαδιανού συγχρονισμού.

Αντίθετα, η γκρελίνη που συντίθεται στα οξυντικά (βρεγματικά) κύτταρα του στομάχου είναι γνωστή για τις ορεξιογόνες της ιδιότητες που ενεργοποιούν νευρώνες των τοξοειδών πυρήνων που περιέχουν νευροπεπτίδια Υ και πεπτίδιο που σχετίζεται με το agouti (γονίδιο χρώματος στα θηλαστικά) (Patton & Mistlberger, 2013) και έχει βρεθεί ότι εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάπαυσης σε αρουραίους (Bodosi *et al.*, 2004). Σε σχέση με τους υπερχιασματικούς πυρήνες, η γκρελίνη είναι ικανή να επαναφέρει το κύριο ρολόι *in vitro*. Επιπλέον, όταν εγχέεται *in vivo*, παράγει μετατοπίσεις φάσης της κινητικής δραστηριότητας σε νηστικά, αλλά όχι σε ταΐσματα, ζώα (Yannielli *et al.*, 2007) Επιπλέον, η χρήση ενός μιμητικού της γκρελίνης ελαττώνει τις συμπεριφορικές και μοριακές αποκρίσεις του κύριου ρολογιού σε έκθεση φωτός (Yi *et al.*, 2008). Στα νυχτόβια ζώα που τρέφονται



μόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας, υπάρχει μεγάλη πρόωρη αύξηση της κυκλοφοριακής γκρελίνης (Bodosi *et al.*, 2004; LeSauter *et al.*, 2009). Αξιοσημείωτο είναι ότι τα τροφικά που τους έχουν καταστραφεί οι υποδοχείς γκρελίνης εμφανίζουν εξασθενημένη προσμονή του γεύματος (FAA) (LeSauter *et al.*, 2009), ενώ τα ποντίκια που τους έχει καταστραφεί η ίδια η γκρελίνη δεν παρουσιάζουν σημαντική διαταραχή στην FAA (Gunapala *et al.*, 2011). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η σηματοδότηση γκρελίνης διαδραματίζει σημαντικό, αν και όχι απαραίτητο, ρόλο στην προσμονή του γεύματος.

Συνοψίζοντας, βλέπουμε ότι τα επινεφριδιακά γλυκοκορτικοειδή, η μελατονίνη και η λεπτίνη των λιποκυττάρων, συμμετέχουν στο εσωτερικό συγχρονισμό του κύριου και των περιφερειακών ρολογιών, η παγκρεατική ινσουλίνη εμπλέκεται στον συγχρονισμό τροφής των περιφερειακών ρολογιών, ενώ η γκρελίνη του στομάχου παρέχει χρονικά σήματα που ρυθμίζουν τη συμπεριφορική FAA.

1.3 Κιρκαδιανός Ρυθμός και Μεταβολισμός

Η κιρκαδιανή φυσιολογία, ο μεταβολισμός και η συμπεριφορά παράγονται από ένα πλήθος ρολογιών που λειτουργούν σε αρμονία για να εξασφαλίσουν την ομοιοστάση (Buijs & Kalsbeek, 2001; Masri & Sassone-Corsi, 2013). Ένα βασικό χαρακτηριστικό της ομοιοστατικής ρύθμισης είναι ο εγγενής κυκλικός χαρακτήρας της, ο οποίος ελέγχεται σε μεγάλο βαθμό από τους κιρκαδιανούς ρυθμούς και κατ' επέκταση από το κιρκαδιανό ρολόι.

Το SCN διαδραματίζει έναν κεντρικό, υψηλού επιπέδου ρόλο στην κιρκαδιανή ρύθμιση του μεταβολισμού, διατηρώντας ≈ 24 ωρους ρυθμούς ανάπαυσης/δραστηριότητας και τροφής/νηστείας, ακόμα και υπό σταθερό σκοτάδι. Αυτό επιτυγχάνεται τόσο μέσω των συναπτικών όσο και των διάχυτων παραγόντων που συνδέουν τον ταλαντωτή του SCN με τα κιρκαδιανά ρολόγια ειδικού τύπου κυττάρων σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου αλλά και με τα ενδοκρινικά κύτταρα (Mohawk, 2012). Οι τοπικές έξοδοι των κυττάρων του SCN ενσωματώνονται στενά με κέντρα στον υποθάλαμο που εμπλέκονται στις σχέσεις πείνας-κορεσμού, ύπνου-διέγερσης, στη θερμορύθμιση και στην ώσμωση, καθώς και με έναν ταλαντωτή του πρόσθιου εγκεφάλου που μεσολαβεί στην πρόβλεψη της διάθεσης για σίτιση (Welsh *et al.*, 2010).

Το SCN επικοινωνεί με περιφερειακούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εντέρου και του παγκρέατος, οι οποίοι έχουν τα δικά τους αυτόνομα κιρκαδιανά ρολόγια. Ένας κύριος σκοπός των κιρκαδιανών ρολογιών στους περιφερειακούς ιστούς είναι η χρονική ενορχήστρωση βασικών μεταβολικών διεργασιών (Dibner & Schibler, 2015). Αυτά τα τοπικά ρολόγια μεσολαβούν στη ρύθμιση της πρόσληψης θρεπτικών ουσιών και ελέγχουν την απελευθέρωση και ρυθμικότητα πολλών συστημικών παραγόντων όπως η μελατονίνη, η ινσουλίνη, τα γλυκοκορτικοειδή κλπ. (Panda, 2016). Το SCN καθορίζει τη φάση των κυτταρικών ρολογιών στα περιφερειακά όργανα μέσω μιας ευρείας ποικιλίας οδών σηματοδότησης που εξαρτώνται από τους κύκλους τροφοδοσίας, τους ρυθμούς της θερμοκρασίας του σώματος, τα ταλαντευόμενα σήματα που μεταδίδονται στο αίμα και, σε ορισμένα όργανα, τις εισροές του περιφερειακού νευρικού συστήματος (Dibner & Schibler, 2015).



Αυτό το κιρκαδιανό σύστημα συγχρονισμού σε μοριακό επίπεδο εξαρτάται από τους βρόγχους μεταγραφικής-μεταφραστικής ανάδρασης (TTFL: Transcriptional Translational Feedback Loop) που σχηματίζονται από την μεταβολή της έκφρασης του mRNA, τη σταθερότητα της πρωτεΐνης και την παραγωγή μεταβολιτών (Gerhart-Hines & Lazar, 2015). Τα δύο γονίδια του πυρήνα είναι το CLOCK και το BMAL1 (Gerhart-Hines & Lazar, 2015; Nader *et al.*, 2010). Αυτοί οι μεταγραφικοί ενεργοποιητές σχηματίζουν ετεροδιμερή και δεσμεύονται σε αλληλουχίες ενισχυτών για να διεγείρουν ρυθμικά τη μεταγραφή των γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων περιόδου (PER) και των κρυπτοχρωματικών γονιδίων (CRY), για τον βρόχο αρνητικής ανάδρασης. Αντίθετα, εκτός από τα PER και CRY γονίδια, οι πρωτεΐνες Rev-Erba και Rev-Erbb καταστέλλουν το BMAL1 σε μεταγραφικό επίπεδο. Αυτοί οι μοριακοί ταλαντωτές υπάρχουν σε όλα τα κύτταρα του σώματος (Gerhart-Hines & Lazar, 2015; Froy, 2010).

Συνολικά, το κεντρικό κιρκαδιανό ρολόι, μέσω άμεσων ή έμμεσων επιδράσεων, δημιουργεί συστηματικούς ρυθμούς σε διάφορα μόρια σηματοδότησης προκειμένου να ρυθμίσει και να διατηρήσει την ομοιόσταση του οργανισμού. Παρακάτω θα αναλύσουμε την αμφίδρομη σχέση μεταξύ του κιρκαδιανού ρολογιού και των οργάνων καθώς και τον μεταβολισμό των μακροθρεπτικών ουσιών με έμφαση στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

1.3.1 Τα Ρολόγια του Μεταβολισμού της Γλυκόζης

Η ρύθμιση του μεταβολισμού με το κιρκαδιανό ρολόι είναι αμοιβαία και ποικίλει σε εύρος και φάση ανάλογα με τους εμπλεκόμενους ενδοκρινικούς παράγοντες και όργανα. Το κύριο ρολόι (SCN) ελέγχει τα περιφερειακά ρολόγια αποστέλλοντας νευρωνικά (μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος), ορμονικά και συμπεριφορικά σήματα και μεταβάλλοντας τη θερμοκρασία του σώματος (Vitaterna *et al.*, 2001; Brown, 2016; Froy, 2010). Ωστόσο, η πρόσληψη γλυκόζης, και όχι το φως, είναι ένας ισχυρότερος zeitgeber για τους περιφερειακούς ιστούς όταν πρόκειται για τον κιρκαδιανό έλεγχο της μεταβολικής διαδικασίας (Eckel-Mahan & Sassone-Corsi, 2013). Ο κιρκαδιανός μηχανισμός που ελέγχει τον μεταβολισμό της γλυκόζης αποτελείται από έξι ρολόγια: το κεντρικό ρολόι (SCN), το ρολόι του εντέρου, το ρολόι των μυών, το ρολόι του λιπώδους ιστού, το ρολόι του παγκρέατος και το ρολόι του ήπατος (Πίνακας 1).

Το κεντρικό ρολόι ελέγχει άμεσα την πρόσληψη γλυκόζης, επειδή η πρόσληψη τροφής συμβαίνει στην εγρήγορση, επηρεάζοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη ολόκληρου του σώματος (Bass & Takahashi, 2010). Όπως προαναφέραμε, το SCN παίζει έμμεσο ρόλο στον μεταβολισμό απελευθερώνοντας αρκετές ορμόνες που σχετίζονται με την ανοχή της γλυκόζης. Η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται με την κορτιζόλη, την μελατονίνη και την αυξητική ορμόνη. Αυτές οι ενδοκρινικές ορμόνες είναι γνωστό ότι εμφανίζουν καθημερινές ταλαντώσεις που διέπονται από τους άξονες υποθαλάμου-υπόφυσης (Gamble *et al.*, 2014). Το ρολόι του εντέρου επηρεάζει την κινητικότητα του εντέρου και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών από τη ρυθμική έκφραση των μεμβρανικών μεταφορέων της γλυκόζης (GLUT: Glucose Transporters) και την έκφραση των δισακχαριτών στις μικρολάχνες (Konturek *et al.*, 2011). Οι ανθρώπινοι σκελετικοί μύες έχουν αυτόνομο μοριακό ρολόι που ρυθμίζει την ευαισθησία των μυών-ινσουλίνης και τη μιτοχονδριακή αναπνοή (Zhang *et al.*, 1985; Harfmann *et al.*, 2015). Ο κιρκαδιανός έλεγχος της κινητοποίησης των



λιπιδίων, δηλαδή η λιπόλυση και η λιπογένεση, προκαλείται από το ρολόι του λιπώδους ιστού (Zvonic *et al.*, 2006; Shostak *et al.*, 2013). Ο λιπώδης ιστός παράγει επίσης λιποκίνες, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης και της λιπονεκτίνης, συμβάλλοντας στην ενδοκρινική σηματοδότηση που είναι υπεύθυνη για τον κύκλο της όρεξης (Zvonic *et al.*, 2006; Shostak *et al.*, 2013). Το ήπαρ, ως κέντρο διαχείρισης καυσίμων ρυθμίζει τη γλυκονεογένεση (Stokkan *et al.*, 2001). Τέλος, οι παγκρεατικές νησίδες εμπλέκονται στη βιοσύνθεση και τη μεταφορά ινσουλίνης, συμβάλλοντας στον ημερήσιο ρυθμό, της διεγερόμενης από τη γλυκόζη, έκκρισης ινσουλίνης και γλυκαγόνου (Sadacca *et al.*, 2011; Dibner *et al.*, 2010).

Πίνακας 1.1 : Τα έξι ρολόγια του μεταβολισμού της γλυκόζης

Ρολόι Οργάνου	Τοποθεσία	Κύρια λειτουργία
Κεντρικό Ρολόι	Υπερχιασματικός Πυρήνας (SCN)	Ευαισθησία στην ινσουλίνη ολόκληρου του σώματος Πρόσληψη τροφής Ενεργειακή δαπάνη
Ρολόι Εντέρου	Γαστρεντερικός Σωλήνας	Έκφραση μεταφορέων γλυκόζης μεμβράνης Έκφραση δισακχαριτών μικρολάχνων Απορρόφηση θρεπτικών συστατικών Γαστρεντερική κινητικότητα
Ρολόι Μυών	Σκελετικοί Μύες	Μυϊκή δύναμη Ευαισθησία στη μυϊκή ινσουλίνη Μιτοχονδριακή αναπνοή
Ρολόι Λιπώδους Ιστού	Φαίος Λιπώδης Ιστός (BAT) Λευκός Λιπώδης Ιστός (WAT)	Πρόσληψη γλυκόζης Έκκριση λεπτίνης / λιπονεκτίνης Διαφοροποίηση λιποκυττάρων Λιπόλυση / λιπογένεση Σηματοδότηση ινσουλίνης Θερμογόνο κέντρο
Ρολόι Ήπατος	Ήπαρ	Γλυκονεογένεση Εξαγωγή γλυκόζης
Ρολόι Παγκρέατος	Πάγκρεας	Έκκριση ινσουλίνης που διεγείρεται από τη γλυκόζη Έκκριση γλυκαγόνης

Πίνακας 1.1: Τα έξι ρολόγια που παίρνουν μέρος στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Πηγή: Kim KJ, 2019

Το Ρολόι του Εντέρου

Το ανθρώπινο έντερο είναι η κατοικία ενός τεράστιου και άκρως διαφορετικού πληθυσμού μικροοργανισμών, γνωστού ως μικροχλωρίδα του εντέρου, που έχει συνεταιριστεί με τον ξενιστή του για να επηρεάσει βαθιά την ομοιοστάση της οργανικής ενέργειας (Bäckhed F *et al.*, 2005; Sekirov *et al.*, 2010; Qin *et al.*, 2010). Η μοναδική σύνθεση του βακτηριακού περιβάλλοντος προσδίδει διαφορετικές ιδιότητες στον ξενιστή, συμπεριλαμβανομένου της διάσπασης των θρεπτικών συστατικών από τα τρόφιμα. Η διατάραξη αυτής της ευαίσθητης ισορροπίας, ξενιστή/μικροβίων, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές παθοφυσιολογικές συνέπειες, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις (Wang



et al., 2011) και παχυσαρκία (Turnbaugh *et al.*, 2006). Επομένως, ο μικροβιακός άξονας του εντέρου είναι κρίσιμος για το πώς ο οικοδεσπότης «αντιλαμβάνεται» ένα γεύμα. Με δεδομένη την κιρκαδιανή φύση της πρόσληψης τροφής, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η δυναμική αυτή υπόκειται σε ρύθμιση από το κιρκαδιανό ρολόι (Gerhart-Hines & Lazar, 2015).

Πράγματι, οι απορρυθμιστικές δραστηριότητες των μεταγραφικών παραγόντων του ρολογιού ROR και Rev-erb συμβάλλουν στην κιρκαδιανή σηματοδότηση μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου και της μικροχλωρίδας του εντέρου μέσω της μεταγραφικής ρύθμισης των υποδοχέων που λειτουργούν σαν διόδια (Mukkerji *et al.*, 2013). Το κεντρικό ρολόι επιδρά επίσης στην διακύμανση των βακτηριακών ειδών που περιλαμβάνονται στη μικροχλωρίδα. Η γενετική διάσπαση του ρολογιού ποντικών με εξάλειψη (knock-out) των γονιδίων Per1 και Per-2 του ρολογιού, οδήγησε σε απώλεια βακτηριακού ρυθμού (Thaiss *et al.*, 2014). Επιπλέον, η περιβαλλοντική διαταραχή του κιρκαδιανού ρυθμού του ποντικού μετατοπίζοντας τη φάση του κύκλου φωτός/σκότους και του ανθρώπου με jet lag, μετέβαλαν σημαντικά την 24ωρη βακτηριακή σύσταση (Thaiss *et al.*, 2014). Ο κιρκαδιανός ρυθμός της εντερικής μικροχλωρίδας επηρεάζεται παρομοίως από τη διαιτητική σύνθεση. Διατροφή υψηλή σε λιπαρά, γνωστή ως HFD (High Fat Diet), επηρεάζει αρνητικά την ημερήσια διακύμανση της μικροχλωρίδας του εντέρου. Ωστόσο, περιορίζοντας την HFD σε ένα μέρος της σκοτεινής ενεργού περιόδου διατηρεί εν μέρει την κανονική ταλάντωση (Zarrinpar *et al.*, 2014). Συνδυάζοντας πολλαπλές περιβαλλοντικές διαταραχές και μετατόπιση της φάσης του κύκλου φωτός/σκότους των ποντικών που τράφηκαν με HFD και υψηλή σε ζάχαρη δίαιτα, επιδείνωσαν περαιτέρω τις επιζήμιες επιπτώσεις στην εντερική μικροχλωρίδα (Voigt *et al.*, 2014).

Από θεραπευτική άποψη, η μικροχλωρίδα του εντέρου προσφέρει μοναδικές οδούς για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών θεραπείας (Cani & Delzenne, 2011). Μελέτες έδειξαν ότι τα βακτήρια που έχουν γενετικώς κατασκευαστεί για να παράγουν ένα ευεργετικό μεταβολίτη ήταν ικανά να μειώσουν τη παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ηπατική στεάτωση σε παχύσαρκους ποντικούς (Chen *et al.*, 2014). Παρόμοιες προσεγγίσεις προβιοτικών θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διόρθωση, αποκατάσταση ή διατήρηση κατάλληλου ρυθμού στον πληθυσμό της χλωρίδας του εντέρου (Gerhart-Hines & Lazar, 2015). Πρόσθετη διερεύνηση της σύνθεσης της μικροχλωρίδας σε διαφορετικές ώρες της ημέρας (Thaiss *et al.*, 2014) θα μπορούσε να αποκαλύψει συγκεκριμένους ταλαντευόμενους βακτηριακούς τύπους υπεύθυνους για την ημερήσια διακύμανση της ικανότητας επεξεργασίας τροφίμων από το έντερο.

Το Ρολόι των Σκελετικών Μυών

Ο σκελετικός μυς περιλαμβάνει τη μεγαλύτερη μάζα ιστού στο ανθρώπινο σώμα και αντιπροσωπεύει την πλειοψηφία της μεταγευματικής διάθεσης γλυκόζης αίματος (Thiebaut *et al.*, 1982). Ο σκελετικός μυς καίει διάφορα καύσιμα ανάλογα με τη μεταβολική ζήτηση, βασισμένος κυρίως αποκλειστικά στη γλυκόζη μετά τα γεύματα και τις προπονήσεις αντιστάσεων, αλλά αλλάζοντας κυρίως στη χρήση λιπιδίων κατά τη διάρκεια της νηστείας και της παρατεταμένης άσκησης αντοχής (Kelley *et al.*, 2002).

Δεδομένης της στενής σχέσης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και των μοντέλων ύπνου/αφύπνισης, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι πολλές πτυχές του βιοενεργειακού



προγραμματισμού των σκελετικών μυών βρίσκονται υπό τον έλεγχο του ρολογιού τόσο στους ποντικούς (Harfmann *et al.*, 2015; Lefta *et al.*, 2011) όσο και στους ανθρώπους (Zambon *et al.*, 2003). Αν και οι προηγούμενες εκτιμήσεις αναγνώρισαν 215 γονίδια στον σκελετικό μυ του ποντικού που εμφάνιζαν ρυθμικότητα (McCarthy *et al.*, 2007), πιο πρόσφατες αναλύσεις έδειξαν ότι πάνω από 800 γονίδια παρουσιάζουν έναν κιρκαδιανό ρυθμό στον ιστό (Pizzaro *et al.*, 2013). Πειράματα σε μοντέλα όπου έχει γίνει εξάλειψη (knock-out) διάφορων γονιδίων που σχετίζονται με το ρολόι, έχουν ρίξει φως για τον ρυθμιστικό ρόλο των γονιδίων αυτών στον μεταβολισμό των σκελετικών μυών. Για παράδειγμα, η εξειδικευμένη εξάλειψη του Bmal1 στους μύς αποκάλυψε εντυπωσιακή ανεπάρκεια στην πρόσληψη γλυκόζης που διεγείρεται από την ινσουλίνη (Dyar *et al.*, 2014). Αυτές οι μελέτες πρότειναν ότι η ενεργοποίηση του ρολογιού είναι κρίσιμη για την ενορχήστρωση της αλλαγής της πηγής καυσίμου από τα λιπίδια στη γλυκόζη που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της μετάβασης από τον ύπνο στην αφύπνιση. Επιπλέον, η αναπλήρωση της έκφρασης του Bmal1 των σκελετικών μυών σε ένα ζώο που του είχε αφαιρεθεί, μερικώς εμπόδισε τη μείωση της συνολικής δραστηριότητας και του σωματικού βάρους και έδειξε ότι ο λειτουργικός ρυθμός των μυών επηρεάζει βαθιά τη συστηματική ενεργειακή ομοιόσταση (McDearmon *et al.*, 2006). Η σημασία του ελέγχου του ρολογιού στη φυσιολογία των μυών υπογραμμίζεται περαιτέρω από το εύρημα ότι ο παράγοντας μεταγραφής μυϊκής διαφοροποίησης MyoD έχει κιρκαδιανή έκφραση και η διαταραχή του φυσιολογικού μοτίβου έκφρασής του, είτε με μετάλλαξη ClockΔ19 ή με εξάλειψη του Bmal1, οδηγεί σε μεταβολή της δομής και της λειτουργίας των μυών (Andrews *et al.*, 2010). Ο κατασταλτικός βραχίονας του ρολογιού συμβάλλει επίσης στον προγραμματισμό του σκελετικού μυοκαρδίου. Το Rev-erb ελέγχει τη χρήση των λιπιδίων των σκελετικών μυών, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω της άμεσης μεταγραφικής ρύθμισης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, όπως αποδεικνύεται από την εξάλειψη του γονιδίου του Rev-erba σε ποντίκι (Delezie *et al.*, 2012). Το Rev-erba βρέθηκε επίσης να επηρεάζει θετικά την ικανότητα άσκησης και τον οξειδωτικό μεταβολισμό (Woldt *et al.*, 2013).

Παρόμοια με άλλους ιστούς όπως ο καφέ λιπώδης ιστός, ο κιρκαδιανός έλεγχος του μεταβολισμού των σκελετικών μυών, ιδιαίτερα η επιλογή του υποστρώματος ενέργειας, πιθανότατα εξελίχθηκε ως μέσο διατήρησης. Η χρήση υδατανθράκων μειώνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάπαυσης, στην οποία το ζώο νηστεύει και το λίπος γίνεται η κυρίαρχη πηγή ενέργειας για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος για την κατάλληλη εγκεφαλική λειτουργία. Πριν την αφύπνιση, το ρολόι σηματοδοτεί και πάλι μια αναμενόμενη μετάβαση που επαναφέρει τη γλυκόζη ως την κύρια πηγή καυσίμου που προετοιμάζει το ζώο για σωματική δραστηριότητα (πχ. αναζήτηση τροφής). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το περιφερειακό ρολόι του σκελετικού μυός όχι μόνο υπαγορεύει ένα ρυθμό λειτουργικής ικανότητας αλλά και το ίδιο υπόκειται σε επιρροή και συγχρονισμό από τη σωματική δραστηριότητα (Schroder & Esser, 2013). Αυτό βοηθάει στην εξήγηση του πώς ο καθιστικός τρόπος ζωής του σύγχρονου ανθρώπου έχει επηρεάσει δραματικά τους εξελικτικούς μηχανισμούς συγχρονισμού. Η επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στο ρολόι των σκελετικών μυών υποδεικνύει επίσης ότι η άσκηση σε διαφορετικές ώρες της ημέρας μπορεί να είναι περισσότερο ή λιγότερο ευεργετική και ως εκ τούτου έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία. Επιπλέον, η κατανόηση του μοριακού μηχανισμού του ελέγχου του κιρκαδιανού ρυθμού των σκελετικών μυών μπορεί να προσφέρει ισχυρές θεραπευτικές οδούς για τη μεταβολική νόσο. Ο προσδιορισμός του μηχανισμού μέσω του οποίου το ρολόι των σκελετικών μυών εναλλάσσει πηγές καυσίμου ή ρυθμίζει την πρόσληψη γλυκόζης θα μπορούσε να προσφέρει ισχυρούς, ειδικούς για τον ιστό στόχους, όπως



την εξουδετέρωση της διαβητικής υπεργλυκαιμίας ή την αύξηση της ικανότητας οξειδώσεως του λίπους (Gerhart-Hines & Lazar, 2015).

Το Ρολόι του Λιπώδους Ιστού

Φαίος λιπώδης ιστός - BAT

Ο φαίος λιπώδης ιστός (BAT: Brown Adipose Tissue) είναι μια σημαντική πηγή θερμογενέσεως στα θηλαστικά (δηλαδή, πρόσθετη παραγωγή θερμότητας πάνω από τον βασικό μεταβολικό ρυθμό) (Cannon & Nedergaard, 2004). Σε ανθρώπους και τρωκτικά, η θερμογένεση μέσω του BAT ελέγχεται κεντρικά από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS) μέσω της ενεργοποίησης των β3 αδρενοϋποδοχέων σε φαιά λιποκύτταρα (Amir, 1990; Cypess et al, 2015; Kim et al, 2011; Morrison et al, 2014). Επίσης, θεωρείται ότι το VMH ελέγχει την κιρκαδιανή δραστηριότητα, την ενεργοποίηση και τη θερμογένεση του BAT (Halvorson et al, 1990; Lopez et al, 2010; Martinez de Morentin et al, 2014; Morrison et al, 2014) ελέγχοντας με αυτό τον τρόπο την μεταβολική ομοιόσταση και την ενεργειακή ισορροπία (Bingham et al, 2008; Choi et al, 2013; Dhillon et al, 2006; Kim et al, 2011, 2012; Klöckener et al, 2011; Ramadori et al, 2011; Yadav et al, 2009; Zhang et al, 2008).

Η ενεργειακή απορρόφηση του BAT ελέγχεται με κιρκαδιανό τρόπο (van der Veen *et al.*, 2012; Zvonice *et al.*, 2006; Redlin *et al.*, 1992) από τα συστατικά του ρολογιού: Rev-Erba (Gerhart-Hines *et al.*, 2013), PER2 (Chappuis *et al.*, 2013) και BMAL1 (Nam *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2013). Τα επίπεδα του Rev-Erb κορυφώνονται ενώ τα ζώα κοιμούνται και οδηγούν σε άμεση μεταγραφική καταστολή του θερμογενετικού προγράμματος του BAT (Gerhart-Hines *et al.*, 2013). Η γενετική εξάλειψη του γονιδίου Rev-Erb του ζώου καταργεί σε μεγάλο βαθμό την ρυθμικότητα της δραστηριότητας του BAT και της θερμοκρασίας του πυρήνα του ζώου, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο έλεγχος του φαίου λιπώδους ιστού από το ρολόι είναι βασικός οδηγός του κιρκαδιανού ρυθμού της θερμοκρασίας του σώματος. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, οι καθημερινές αυξήσεις και μειώσεις της θερμογένεσης λόγω BAT, όπως μετρήθηκαν με εμφυτευμένα τηλεμετρικά θερμόμετρα, βρέθηκαν να προηγούνται των αντίστοιχων αλλαγών στη θερμοκρασία του πυρήνα (Wang & Sun, 2011). Για να υπογραμμιστεί περαιτέρω η πιθανή επίδραση και η φυσιολογική συνάφεια της παραγωγής θερμότητας από τον BAT, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμη και οι μικρές αλλαγές της θερμοκρασίας του σώματος, στο εσωτερικό της θερμογενούς περιοχής που κατευθύνεται από το Reverb, μπορούν να συγχρονίσουν ή να επαναφέρουν τα περιφερειακά ρολόγια (Buhr *et al.*, 2010; Saini *et al.*, 2012).

Λευκός Λιπώδης Ιστός - WAT

Η βασική αποθήκη του σώματος της ενέργειας που προέρχεται από τη διατροφή, είναι ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT: White Adipose Tissue), ο οποίος μπορεί να αποδώσει έως και 9kcal/g καθιστώντας τον την πιο αποτελεσματική μορφή αποθήκευσης βιολογικής ενέργειας. Κατά τη διάρκεια της ημέρας που υπάρχει δραστηριότητα και τροφή, ο WAT συσσωρεύει αποθέματα τριγλυκεριδίων με λιπίδια που παράγονται στο ήπαρ. Σε περιόδους νηστείας, ο WAT κινητοποιεί



αυτά τα λιπιδικά αποθέματα για χρήση ως οξειδωτικά υποστρώματα σε περιφερειακούς ιστούς όπως οι σκελετικοί μύες. Με αυτόν τον τρόπο, η εξέλιξη έχει προγραμματίσει το κιρκαδιανό ρολόι να αυξήσει τα λιπολυτικά μονοπάτια κατά τη διάρκεια του ύπνου για να αντισταθμίσει την απουσία πηγών διατροφικής ενέργειας (Hagström-Toft *et al.*, 1997; Dallman *et al.*, 2012).

Ο κύκλος ελέγχου της κινητοποίησης των λιπιδίων διαμεσολαβείται, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω του ρυθμού που προκαλείται από το CLOCK και το BMAL1, της τριγλυκεριδικής λιπάσης του λιπώδους ιστού (ATGL: adipose triglyceride lipase) και της γονιδιακής έκφρασης της ορμονο-ευαίσθητης λιπάσης (Hsl) (Shostak *et al.*, 2013). Πράγματι, η διαταραχή του γονιδίου Bmal1 οδηγεί σε μη ρυθμικά επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στον ορό και μειωμένα ποσοστά λιπόλυσης (Shostak *et al.*, 2013; Paschos *et al.*, 2012), γεγονός που συμβάλλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Επιπρόσθετα, η εξάλειψη του Bmal1, του λιπώδους ιστού, φαίνεται να επηρεάζει τη σηματοδότηση ανάμεσα στο λιπώδη ιστό και στον υποθάλαμο μέσω αλλαγών στο επίπεδο των πολυακόρεστων λιπιδίων που απελευθερώνονται στο αίμα (Paschos *et al.*, 2012).

Ο λιπώδης ιστός είναι επίσης βασικός παράγοντας στην ενδοκρινική σηματοδότηση (Kershaw & Flier, 2004) μέσω της παραγωγής λιποκινών, όπως η λεπτίνη (Halaas *et al.*, 1995), η ρεζιστίνη (Steppan *et al.*, 2001) και η λιπονεκτίνη (Scherer *et al.*, 1995), των οποίων τα επίπεδα κυκλοφορίας έχουν κιρκαδιανό ρυθμό (Ando *et al.*, 2005; van der Spek *et al.*, 2012). Η λιποκίνη του κορεσμού, η λεπτίνη, φτάνει τα μέγιστα επίπεδα στον ορό στην πρώιμη περίοδο της ανάπαυσης τόσο στα ημερόβια (πχ. πιθήκου και ανθρώπου) (Downs & Urbanski, 2006; Heptulla *et al.*, 2001; Sinha *et al.*, 1996) όσο και στα νυχτόβια ζώα (πχ. ποντίκια και αρουραίους) (Kalsbeek *et al.*, 2001; Ahima *et al.*, 1998). Αυτό συμβαδίζει με την καταστολή της όρεξης εν αναμονή του ύπνου. Επιπρόσθετα, η λιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη παρουσιάζουν μορφές ρυθμικής έκφρασης, αν και η φυσιολογική λειτουργία αυτής της ταλάντωσης παραμένει άγνωστη (Ando *et al.*, 2005, Gavrilu *et al.*, 2003; Scheer *et al.*, 2010).

Όπως προαναφέρθηκε, οι καλά συντηρημένες κιρκαδιανές λειτουργίες του WAT χρησιμεύουν για τη ρύθμιση της συστηματικής λιποειδούς ομοιοστάσης μέσω της αποθήκευσης τριγλυκεριδίων κατά τη διάρκεια της τροφοδοσίας και της παροχής των περιφερειακών ιστών με υπόστρωμα λιπαρών οξέων κατά τη νηστεία. Ωστόσο, τα τρέχοντα πρότυπα τρόπου ζωής που χαρακτηρίζονται από συχνή και υψηλά θερμιδική σίτιση με βραχύτερες περιόδους νηστείας, καθώς και τα αποδιοργανωτικά γεγονότα για τον ύπνο, όπως το jet lag και η εργασία με βάρδιες, έχουν επηρεάσει αρνητικά τον μεταβολισμό του WAT προς την αποθήκευση και τη συσσώρευση λίπους (Gerhart-Hines & Lazar, 2015). Επομένως, μία λειτουργία η οποία ήταν εξελικτικά επιθυμητή για την επιβίωση, πλέον είναι επιζήμια και συνεισφέρει στην άνοδο των επιπέδων παχυσαρκίας και των μεταβολικών ασθενειών .

Το Ρολόι του Παγκρέατος

Η συνεχής διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα μέσα σε ένα στενό εύρος συγκεντρώσεων είναι απολύτως κρίσιμη για την νευρική λειτουργία και την επιβίωση. Η γλυκαιμική ομοιοστασία παρακολουθείται και διατηρείται από τη συντονισμένη απελευθέρωση ινσουλίνης ή γλυκαγόνης από το πάγκρεας για να μειώσει ή να αυξήσει τη γλυκόζη του αίματος, αντίστοιχα. Δεδομένου του ύπνου/αφύπνισης, της διατροφής/νηστείας και των ενεργών/ανεργών μοτιβίων που εκδηλώνουν τα θηλαστικά, το βιολογικό ρολόι έχει συνδέσει το πάγκρεας για την πρόβλεψη ημερήσιων περιόδων



μεγάλης αύξησης ή μείωσης της γλυκόζης (Lamia & Evans, 2010; Marcheva *et al.*, 2011; Mühlbauer *et al.*, 2004). Πράγματι, τα παγκρεατικά γονίδια που εμπλέκονται στην οδό παραγωγής και έκκρισης ινσουλίνης εκφράζονται ρυθμικά (Allaman-Pillet *et al.*, 2004) ενώ τα επίπεδα της στην κυκλοφορία έχουν κιρκαδιανό ρυθμό και στα τρωκτικά (Ahlersová *et al.*, 1984) και στους ανθρώπους (Boden *et al.*, 1996a, 1996b). Στον άνθρωπο, αυτός ο κύκλος φθάνει στο χαμηλότερο σημείο του κατά τις πρώτες πρωινές ώρες της ημέρας και κορυφώνεται στο μέσο με τέλος του απογεύματος (Boden *et al.*, 1996a, 1996b). Αν και τα καθημερινά σχήματα τροφοδοσίας πιθανώς παίζουν έναν αναπόσπαστο ρόλο στο συντονισμό της έκκρισης της κιρκαδιανής ινσουλίνης, οι απομονωμένες νησίδες των αρουραίων επιδεικνύουν κυτταρικό αυτόνομο ρυθμό απελευθέρωσης ινσουλίνης, υπογραμμίζοντας τη σημασία του ενδογενούς παγκρεατικού ρολογιού (Peschke & Peschke, 1998).

Ποντίκια στα οποία έχει εξαλειφθεί το Bmal1 ή το ClockΔ19 παρουσιάζουν ελαττώματα στον ταχύ πολλαπλασιασμό και στη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και στην έκκριση ινσουλίνης, που διεγείρεται από την αύξηση γλυκόζης, με αποτέλεσμα τη δυσανεξία του ζώου στη γλυκόζη (Marcheva *et al.*, 2010; Sadacca *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2013). Το μονοπάτι της αρνητικής ανάδρασης του ρολογιού παίζει επίσης ρόλο στην ενδοκρινική σηματοδότηση από το πάγκρεας. Η διακοπή της έκφρασης του Rev-erba σε β-κύτταρα και α-κύτταρα μετρίασε σημαντικά την απελευθέρωση ινσουλίνης (Vieira *et al.*, 2012) και την έκκριση γλυκαγόνης (Vieira *et al.*, 2013), αντίστοιχα. Αντίθετα, η γλυκόζη ήταν πιο αποτελεσματική στην διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης σε ποντικούς που δεν είχαν τον παράγοντα PER2 του ρολογιού (Zhao *et al.*, 2012). Κατανοώντας τον τρόπο και τον χρόνο που το ρολόι επηρεάζει περισσότερο την έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης θα ήταν οδηγός για τη ρύθμιση των κατάλληλων συγκεντρώσεων της δόσης της ινσουλίνης καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας σε άτομα που χορηγείται ινσουλίνη. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό δεδομένης της εμφάνισης αναλόγων ινσουλίνης που έχουν μεγαλύτερο χρόνο δράσης σε σχέση με την ενδογενή παγκρεατική ινσουλίνη (Gerhart-Hines & Lazar, 2015).

Το Ρολόι του Ήπατος

Το ήπαρ είναι ένα όργανο που έχει εξελικτικά επιφορτιστεί με την ευθύνη της διατήρησης της συστηματικής ενεργειακής ομοιόστασης μέσω της συντονισμένης σύνθεσης και αποθήκευσης πηγών καυσίμου λιπιδίων και υδατανθράκων. Για να επιτευχθεί η αποτελεσματικότερη αυτή ισορροπία, το ήπαρ λαμβάνει σήματα από το κύριο ρολόι στο SCN καθώς και ανεξάρτητα σήματα από τη διατροφή και τη νηστεία του ζώου (Hara *et al.*, 2001; Damiola, 2000; Stokkan *et al.*, 2001; Vollmers *et al.*, 2009). Ωστόσο, αυτοί οι νευρωνικοί και διατροφικοί μεσολαβητές που συμβάλλουν στον ηπατικό μεταβολικό ρυθμό δεν λειτουργούν με αμοιβαία αποκλειστικότητα. Για παράδειγμα, αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 21 (FGF21: Fibroblast Growth Factor 21) που εκκρίνεται κατά τη νηστεία επηρεάζει άμεσα τα κεντρικά κιρκαδιανά δίκτυα μέσω της δέσμευσης στον υποχρεωτικό συνυποδοχέα του στο SCN (Bookout *et al.*, 2013). Επιπρόσθετα, οι επινεφριδιακά παραγόμενες γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες ανταγωνίζονται την ικανότητα των αλλαγμένων χρόνων σίτισης για να αποσυνδέσουν τον κεντρικό και περιφερειακό έλεγχο από τους μεταβολικούς ρυθμούς του ήπατος (Balsalobre *et al.*, 2000).



Ο κιρκαδιανός συντονισμός της ομοιόστασης της ηπατικής ενέργειας χρησιμοποιεί τόσο τα μονοπάτια ενεργοποίησης όσο και καταστολής του ρολογιού του πυρήνα (Kida *et al.*, 1980; Kudo *et al.*, 2007). Τα CLOCK και BMAL1 ασκούν μια βαθιά επίδραση στη γλυκονεογένεση και τη συστηματική διακύμανση της γλυκόζης στο αίμα (Rudic *et al.*, 2004; Lamia *et al.*, 2008; Kennaway *et al.*, 2007; Kennaway *et al.*, 2013). Το CLOCK παίζει κάποιο ρόλο στην οδό σύνθεσης γλυκογόνου προάγοντας την έκφραση του γονιδίου συνθάση γλυκογόνου 2 (Gys2: Glycogen Synthase 2) (Doi *et al.*, 2010). Στοιχεία από μοντέλα ζώων που εξαλείφθηκε το γονίδιο Per2 έδειξαν ότι το Per2 διεγείρει τα επίπεδα γλυκογόνου κατά τη διάρκεια αποκατάστασης αυτού μέσω αυξήσεων της Gys2 (Zani *et al.*, 2013). Αντιστρόφως, η παραγωγή γλυκόζης ρυθμίζεται αρνητικά από τις πρωτεΐνες CRY, οι οποίες εξασθενίζουν τις μεσολαβούμενες από γλυκογόνο αυξήσεις στα επίπεδα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP: cyclic Adenosine Monophosphate) και μειώνουν την παραγωγή γλυκονεογόνου (Zhang *et al.*, 2010). Τα CRY1 και CRY2 αλληλοεπιδρούν επίσης με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών με τρόπο εξαρτώμενο από την ορμόνη για να ρυθμίσουν άμεσα την έκφραση του γονιδίου του γλυκονεογονικού ενεργού ενζύμου φωσφοενολοπυροσταφυλική καρβοξυκινάση 1 (Pck1: Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1 ή Pcpk) (Lamia *et al.*, 2011).

Η πρόωρη επαγωγή στα ηπατικά λιπογόνα γονίδια πριν από τη διέγερση και τη διατροφή των ζώων σχεδόν αποκλειστικά προκαλείται από αποκατάσταση των γονιδίων-στόχων Rev-Erba/β (Feng *et al.*, 2011; Bugge *et al.*, 2012; Cho *et al.*, 2012). Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται τόσο σε ζώα όσο και σε ειδικά μοντέλα ιστών όπου έχει εξαλειφθεί το Rev-Erba, υποδεικνύοντας έτσι σημαντική συμβολή από το περιφερειακό ηπατικό ρολόι. Το Rev-Erba ρυθμίζει επίσης τη ρυθμικότητα του μεταβολισμού της χοληστερόλης μέσω του παράγοντα μεταγραφής, της πρωτεΐνης δέσμευσης του ρυθμιστικού στοιχείου στερόλης και της σύνθεσης του χολικού οξέος (Duez *et al.*, 2008; Le Martelo *et al.*, 2009). Οι διακυμάνσεις στη βιοσύνθεση NAD⁺ οδηγούν στην ενεργοποίηση του γονιδίου Sirt1 (sirtuin) στα μιτοχόνδρια, γεγονός που οδηγεί σε ασυμπτωματικές αυξήσεις στη χρήση λιπαρών οξέων του ήπατος κατά τη φάση ύπνου (Peek *et al.*, 2013). Ο καθημερινός ρυθμός NAD στο κυτοσόλιο και στον πυρήνα συντονίζει την αποακετυλίωση των ιστονών και των συστατικών του πυρήνα του ρολογιού με τη μεσολάβηση του γονιδίου Sirt1 για να ενορχηστρώσει τη γονιδιακή έκφραση (Ramsey *et al.*, 2009; Nakahata *et al.*, 2009; Asher *et al.*, 2008). Εκτός από την αποακετυλάση της ιστόνης που εξαρτάται από Sirt1, ο έλεγχος του ηπατικού μεταβολικού προγραμματισμού παράγεται σε ένα περίπλοκο δίκτυο μεταγραφικών φάσεων που οδηγείται από μεμονωμένους παράγοντες του ρολογιού (Fang *et al.*, 2014; Koike *et al.*, 2012; Rey *et al.*, 2011).

Συνολικά, αυτοί οι μηχανισμοί ορίζουν πώς το ρολόι του ήπατος είναι ισχυρά καλωδιωμένο για τη διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης αίματος. Τα αποθέματα γλυκογόνου στο ήπαρ εξαντλούνται ενώ το ζώο κοιμάται και βρίσκεται σε κατάσταση νηστείας και στη συνέχεια αναπληρώνεται καθ' όλη τη διάρκεια της αφύπνισης όταν το ζώο διατηρεί τη γλυκόζη αίματος μέσω της τροφής (Doi *et al.*, 2010).

Ο κιρκαδιανός προγραμματισμός του ήπατος, ο οποίος εδώ και χιλιάδες χρόνια ήταν επωφελής λόγω του συντονισμού του με τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών ουσιών, τις διατροφικές συνήθειες και τις συνήθειες του τρόπου ζωής, αμφισβητείται από τη σύγχρονη κοινωνία μας που χαρακτηρίζεται από θερμική υπέρβαση και αυξανόμενη επικράτηση διαταραχών του ύπνου. Πράγματι, μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (HFD) κατά βούληση υποβαθμίζει τη λειτουργία του ήπατος (Kohsaka *et al.*, 2007), ενώ οι εργαζόμενοι σε βάρδιες εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές



λιπώδους ήπατος (Brunt, 2010). Επιπλέον, οι μελέτες που εξετάζουν τη χρονικά περιορισμένη σίτιση (TRF: time restricted feeding) σε ποντίκια υποδηλώνουν ότι η παλιά παροιμία "είστε αυτό που τρώτε" θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να συμπεριλάβει επίσης "είστε το ΠΟΤΕ τρώτε". Όταν τα ποντίκια αναγκάστηκαν να φάνε κατά τη διάρκεια της ημέρας, όταν κανονικά κοιμούνται, οι μεταβολικοί ρυθμοί στην κατανάλωση ενέργειας και οι ρυθμοί της θερμοκρασίας σώματος αντιστράφηκαν τελείως (Sato, 2006). Ωστόσο, περιορίζοντας τον χρόνο της κατανάλωσης τροφής στην κανονική περίοδο διατροφής του ποντικού, τη νύχτα, επέτρεψε τον συγχρονισμό των μεταβολικών οδών του ήπατος, τη διόρθωση της δυσλειτουργία στο μοντέλο db/db διαβητικών (Kudo *et al.*, 2004) και την πρόληψη της ανάπτυξης παθολογίας ήπατος που προκαλείται από την HFD, χωρίς μείωση της συνολικής ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης (Hatori *et al.*, 2012). Εντυπωσιακά, ακόμη και περιορίζοντας χρονικά την HFD μόνο κατά τη διάρκεια της εβδομάδας και επιτρέποντας στα ποντίκια ελεύθερη σίτιση κατά τη διάρκεια του Σαββατοκύριακου για να προσομοιώσουν έναν πιο ψυχαγωγικό ανθρώπινο τρόπο ζωής ήταν επαρκής για να διατηρήσει τα μεταβολικά οφέλη που παρατηρήθηκαν κατά τη στοιχειώδη TRF (Chaix *et al.*, 2014).

Η υπεροχή των δεδομένων υποδηλώνει συνεπώς ότι η πιο αποτελεσματική "θεραπεία" θα ήταν απλώς η υιοθέτηση ενός τρόπου ζωής στον οποίο η κατανάλωση φαγητού περιοριζόταν περίπου στον ίδιο χρόνο και κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ωστόσο, αυτό είναι ένας αναπόφευκτος στόχος για το ποσοστό του πληθυσμού που εργάζεται τη νύχτα ή επανειλημμένα ταξιδεύει μεταξύ των ζωνών ώρας (Gerhart-Hines & Lazar, 2015). Σε επόμενο κεφάλαιο θα παρουσιάσουμε τα δεδομένα των τελευταίων χρόνων που αφορούν τις HFD και TRF (δείτε Κεφ. 3).

1.3.2 Κιρκαδιανό Ρολόι και Μεταβολισμός Μακροθρεπτικών Συστατικών

Η εισαγωγή θρεπτικών ουσιών αποτελεί κρίσιμο και κύριο οδηγό πολλών περιφερειακών ρολογιών, όπως το κιρκαδιανό ρολόι στο ήπαρ (Damiola *et al.*, 2000; Stokkan *et al.*, 2001; Vollmers *et al.*, 2009; Eckel-Mahan *et al.*, 2013) και, ανάλογα τη σύνθεση και τη στιγμή της χορήγησης, μπορεί να σφετερίσει το τοπικό ρολόι, αποτρέποντας τον συγχρονισμό με τον κεντρικό βηματοδότη και ενδεχομένως να διακόψει τον συγχρονισμό με άλλα περιφερειακά ρολόγια. Γίνεται όλο και πιο προφανές ότι η ανίχνευση θρεπτικών ουσιών από το ρολόι σε διαφορετικούς ιστούς είναι ένας ισχυρός μηχανισμός με τον οποίο οι ιστοί διατηρούν ή αποκτούν το ενεργειακό ισοζύγιο που απαιτείται για να πραγματοποιήσουν τους φυσιολογικούς τους ρόλους (Ribas-Latre & Eckel-Mahan, 2016). Ένα μεγάλο μέρος αυτής της ανίχνευσης θρεπτικών συστατικών περιλαμβάνει το χρονοδιάγραμμα της εισροής θρεπτικών συστατικών, ένα θέμα το οποίο έχει επανεξεταστεί διεξοδικά σε αρκετές πρόσφατες βιβλιογραφικές επισκοπήσεις (Dibner & Schibler, 2015; Asher & Sassone-Corsi, 2015; Bass & Takahashi, 2010).

Μεταβολισμός υδατανθράκων (γλυκόζη)

Είναι γνωστό ότι, τα πολυμερή των υδατανθράκων υδρολύονται κατά την διάρκεια της πέψης προς μονοσακχαρίτες ώστε να μπορούν να απορροφηθούν. Η διαδικασία αυτή ξεκινάει στο στόμα μέσω



της αμυλάσης του σάλιου και συνεχίζεται στο λεπτό έντερο υπό την επίδραση της παγκρεατικής αμυλάσης. Η γλυκόζη είναι ένα από τα τελικά προϊόντα αυτής της διαδικασίας. Μετά την πρόσληψή της, εισέρχεται στα ηπατοκύτταρα όπου φωσφορυλιώνεται. Στη συνέχεια, η φωσφογλυκόζη είτε (1) χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας μέσω της γλυκόλυσης, είτε (2) αποθηκεύεται ως γλυκογόνο για περαιτέρω χρήση (γλυκογονογένεση) είτε (3) χρησιμοποιείται στο μονοπάτι των φωσφορικών πεντοζών (PPP). Αντίθετα, όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά το αποθηκευμένο γλυκογόνο στο ήπαρ αποδομείται σε γλυκόζη.

Η ομοιοστάση της γλυκόζης αίματος μπορεί να θεωρηθεί ως ένα παράδειγμα του κιρκαδιανού ελέγχου του ενεργειακού μεταβολισμού. Πράγματι, ενώ κατά τη διάρκεια της περιόδου δραστηριότητας/σίτισης η γλυκόζη του αίματος είναι κυρίως διαιτητικής προέλευσης, κατά τη διάρκεια της περιόδου πείνας/νηστείας η γλυκόζη προσλαμβάνεται προοδευτικά από την παραγωγή ενδογενούς γλυκόζης στο ήπαρ, για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος μέσα σε ένα σχετικά στενό εύρος. Σε αυτή τη διαδικασία, το γλυκογόνο του ήπατος υφίσταται μεγάλες καθημερινές διακυμάνσεις για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, καθώς η σύνθεση και η αποικοδόμηση του γλυκογόνου πραγματοποιούνται ειδικά κατά τη διάρκεια της περιόδου δραστηριότητας/σίτισης και ηρεμίας/νηστείας, αντίστοιχα (Peret *et al.*, 1973; Armstrong, 1980). Όπως προαναφέρθηκε, η καθημερινή ομοιοστάση γλυκόζης αίματος εμπλέκει επίσης τον έλεγχο από το κεντρικό ρολόι SCN καθώς και από τα περιφερειακά ρολόγια (δείτε Υποεν.1.3.1).

Η πρώτη απόδειξη ότι ο SCN εμπλέκεται στον καθημερινό ρυθμό στο μεταβολισμό της γλυκόζης προήλθε από το έργο των Nagai και Nakagawa, οι οποίοι έδειξαν ότι βλάβες στο SCN καταργούν τους καθημερινούς ρυθμούς στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα (Yamamoto *et al.*, 1987) και αποκάλυψαν την ύπαρξη έντονης διαφοράς ημέρας/νύχτας στην απάντηση στην 2-δεοξυ γλυκόζη, έναν αναστολέα χρησιμοποίησης γλυκόζης (Yamamoto *et al.*, 1984). Ωστόσο, οι SCN-τραυματισμένοι αρουραίοι δεν έχουν ρυθμό στην πρόσληψη τροφής (Van Den Pol & Powley, 1979). Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί η έμμεση επίδραση της έλλειψης ρυθμού σίτισης στον μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς η περιορισμένη διατροφή κατά τη διάρκεια της ημέρας θα προκαλέσει τη μετατόπιση της μέγιστης δόσης γλυκόζης και ινσουλίνης στην ημέρα (Escobar *et al.*, 1998).

Για να ελεγχθεί εάν το SCN ασκεί άμεση επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης ανεξάρτητα από την επίδρασή του στη συμπεριφορά διατροφής, οι Kalsbeek *et al.* (2014), πραγματοποίησαν μια σειρά πειραμάτων χρησιμοποιώντας ένα πρόγραμμα διατροφής 6 γευμάτων την ημέρα με ένα ίδιο γεύμα κάθε 4 ώρες, το οποίο καταργεί την έντονη διαφορά ημέρας/νύχτας στην πρόσληψη τροφής (Kalsbeek *et al.*, 2014). Τα πρώτα πειράματα με αυτή τη προγραμματισμένη σίτιση σε αρουραίους αποκάλυψαν έναν σαφή καθημερινό ρυθμό στις απαντήσεις σε γλυκόζη και ινσουλίνη που προκαλούνται από το γεύμα. Παρόμοια γεύματα είχαν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες αποκρίσεις γλυκόζης και ινσουλίνης όταν καταναλώνονταν κατά τη διάρκεια της νύχτας από ότι όταν καταναλώνονταν κατά τη διάρκεια της ημέρας (Kalsbeek & Strubbe, 1998). Επιπλέον, ο ημερήσιος ρυθμός στις βασικές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα των ζώων που τράφηκαν με 6 γεύματα την ημέρα, έμοιαζε με τον καθημερινό ρυθμό μιας ημερήσιας αύξησης κατά τη στιγμή της αφύπνισης που παρατηρήθηκε σε ζώα που τρέφονταν κατά βούληση, γεγονός που υποδηλώνει σαφώς άμεση επίδραση του SCN σε συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα, ανεξάρτητα από το ρυθμό τροφοδοσίας (La Fleur *et al.*, 1999). Ένα άλλο επιχείρημα υπέρ της άμεσης επίδρασης του SCN στον μεταβολισμό



της γλυκόζης, ανεξάρτητα από την επίδρασή του στη διατροφική συμπεριφορά, ήταν το γεγονός ότι η ρυθμικότητα διατηρήθηκε στις συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια νηστείας. Από την άλλη πλευρά, δεν βρέθηκε μια προφανή και άμεση επίδραση του SCN στις συγκεντρώσεις ινσουλίνης ή γλυκαγόνης του πλάσματος (La Fleur *et al.*, 1999; Heijningen *et al.*, 2003). Συνεπώς, οι διατροφικές συνήθειες ή/και οι συγκεντρώσεις γλυκόζης είναι πιο σημαντικές για τον καθορισμό της βασικής έκκρισης ινσουλίνης και γλυκαγόνης από την άμεση σηματοδότηση του SCN (Kalsbeek *et al.*, 2014).

Η ημερήσια αύξηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης στο πλάσμα κατά την αφύπνιση μπορεί να οφείλεται είτε σε μείωση της χρήσης της γλυκόζης είτε σε αύξηση της παραγωγής της. Η χρήση της γλυκόζης έδειξε πράγματι καθαρό ρυθμό 24 ωρών, αλλά, παραδόξως, με την υψηλότερη χρήση της στο τέλος της ημέρας (La Fleur *et al.*, 2001). Παρόμοια στους ανθρώπους, πριν την αφύπνιση η παραγωγή και η συγκέντρωση γλυκόζης αυξάνονται, ενώ παράλληλα η χρήση της γλυκόζης είναι υψηλή (Bolli & Gerich, 1984). Κατά συνέπεια, η αύξηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης στο πλάσμα πριν από την έναρξη της δραστηριότητας οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή γλυκόζης και όχι λόγω της μειωμένης χρήσης της γλυκόζης. Είναι προφανές ότι η ταυτόχρονη αύξηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης στο πλάσμα και η χρήση της γλυκόζης μπορούν να συμβούν μόνο όταν η παραγωγή γλυκόζης προς τη γενική κυκλοφορία είναι τέτοια που αντισταθμίζει την αυξημένη χρήση της (Kalsbeek *et al.*, 2014).

Οι κιρκαδιανοί ρυθμοί συναντώνται και σε μοριακό επίπεδο στον μεταβολισμό γλυκόζης. Η έκφραση των γονιδίων του μεταφορέα γλυκόζης 2 (GLUT2: Glucose Transporter 2) και της γλυκοκινάσης (GCK: Glucokinase) στο ήπαρ, δείχνουν καθημερινούς ρυθμούς με επίπεδα κορυφής που συμπίπτουν με τις περιόδους σίτισης (Vollmers *et al.*, 2009). Στην σίτιση, η ινσουλίνη ενεργοποιεί τη γλυκογένεση μέσω ενός καταρράκτη σηματοδότησης που οδηγεί στην αναστολή της κινάσης συνθάσης του γλυκογόνου (GSK3: Glycogen Synthase Kinase-3), απελευθερώνοντας έτσι τη δραστηριότητα της συνθάσης του γλυκογόνου (GS: Glycogen Synthase). Η GSK3 έχει καθημερινούς ρυθμούς φωσφορύλιωσης και δρα σε ορισμένα στοιχεία του κιρκαδιανού ρολογιού (πχ. επηρεάζοντας τη σταθερότητα του REV-ERB) (Yin *et al.*, 2006). Η O-N-ακετυλογλυκοζαμίνη (O-GlcNAc: N-acetylglucosamine) είναι ένας ακόμη σύνδεσμος μεταξύ του μεταβολισμού του κιρκαδιανού ρολογιού και του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η δραστηριότητα του ενζύμου O-GlcNAc τρανσφεράση (OGT) ρυθμίζεται από την GSK3 (Kaasik *et al.*, 2003) και, κατά συνέπεια, ένας αριθμός ηπατικών πρωτεϊνών παρουσιάζει κιρκαδιανούς ρυθμούς στην μεταφραστική τροποποίηση της ακετυλίωσης του O-GlcNAc (O-GlcNacylation) (Robles *et al.*, 2014), συμπεριλαμβανομένων των PER2, CLOCK και BMAL1. Η ισορροπία μεταξύ της ακετυλίωσης O-GlcNAc, της γλυκοζυλίωσης, της φωσφορύλιωσης της κινάσης της καζεΐνης 1 (CK1: Casein Kinase 1) και της αποφωσφορύλιωσης του PER2 που προκαλείται από την πρωτεϊνική φωσφατάση 1 (PP1: Protein Phosphatase 1) καθορίζει τη σταθερότητά της γλυκόζης (Kaasik *et al.*, 2003). Παράλληλα, η ακετυλίωση του O-GlcNAc των CLOCK και BMAL1 παρεμβαίνει στην αποδόμησή τους και την παρουσία τους (Li *et al.*, 2013).

Στην κατάσταση νηστείας, το κιρκαδιανό ρολόι επηρεάζει επίσης το μεταβολισμό της γλυκόζης αλληλεπιδρώντας με τη σηματοδότηση του γλυκογόνου. Η γλυκαγόνη σηματοδοτεί μέσω του υποδοχέα της συζευγμένου με την πρωτεΐνη G και της αδενυλικής κυκλάσης για να ενεργοποιήσει την πρωτεϊνική κινάση A (PKA), η οποία με τη σειρά της προάγει τη γλυκογονόλυση και τη



γλυκονεογένεση για την παροχή γλυκόζης (Mayr & Montminy, 2001). Η παρατεταμένη νηστεία αυξάνει επίσης την αναλογία AMP/ATP και ενεργοποιεί την AMP-ενεργοποιημένη κινάση (AMPK), η οποία φωσφορυλιώνει τις πρωτεΐνες CRY του ρολογιού και τις κατευθύνει για αποικοδόμηση (Lamia *et al.*, 2009). Από κοινού, αυτό υποδηλώνει έναν μηχανισμό με τον οποίο το CRY1 λειτουργεί ως σημείο ισορροπίας μεταξύ της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης αντίδρασης στο έλλειμμα θρεπτικών ουσιών.

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι το SCN επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τη σηματοδότηση της γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης αλλά οι διατροφικές συνήθειες και οι συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος είναι εκείνες που εν τέλει καθορίζουν τις εκκρίσεις ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Τέλος, η επιρροή του SCN αγγίζει και το μοριακό επίπεδο καθώς οι GLUT2, GSK3 και GSK3 φαίνεται να έχουν καθημερινούς ρυθμούς με την GSK3 να επηρεάζει τα PER2, CLOCK και BMAL1 του ρολογιού μέσω της OGT.

Μεταβολισμός Λιπιδίων

Ως λιπίδιο χαρακτηρίζεται μία βιολογική οργανική ένωση που έχει προέλθει από την αντίδραση γλυκερόλης και λιπαρών οξέων και αποτελούν τα δομικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών καθώς και του νευρικού ιστού. Πρόκειται για πολύ σημαντικές πηγές ενέργειας, που αποθηκεύονται σε διάφορα μέρη του σώματος (WAT), καθώς και σπυδαίους μονωτές (BAT). Τα λιπίδια απαντώνται φυσιολογικά στον άνθρωπο ως λίπη, χοληστερίνη, στερόλες, λιποδιαλυτές βιταμίνες (A, D, E και K), μονογλυκερίδια, διγλυκερίδια, τριγλυκερίδια και άλλα.

Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα κυμαίνονται με κιρκαδιανό τρόπο στους ανθρώπους (Schlierf & Dorow, 1973) και στα τρωκτικά (Fukagawa *et al.*, 1994), στα τελευταία με μέγιστη τιμή κατά τη διάρκεια της περιόδου δραστηριότητάς τους. Στους ανθρώπους προσδιορίστηκαν δύο ξεχωριστές αιχμές στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα: η πρώτη, και μικρότερη, περίπου οκτώ ώρες μετά την εγρήγορση και η δεύτερη περίπου 20 ώρες μετά το ξύπνημα. Ο αποσυγχρονισμός του προγράμματος του ύπνου δεν επηρέασε την εμφάνιση της πρώτης κορυφής, αλλά είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια του δεύτερου. Υποστηρίχθηκε έτσι ότι η πρώτη εξαρτιόταν κυρίως από μια ενδογενή κιρκαδιανή ρύθμιση, και η δεύτερη πιθανώς από τους κύκλους του ύπνου (Morgan *et al.*, 1998). Μέσω μιας μεταβολικής προσέγγισης (Dallmann *et al.*, 2012), αποδείχθηκε ότι στους ανθρώπους περίπου 15% όλων των μεταβολιτών μικρού μοριακού βάρους που ελήφθησαν υπόψη έδειξαν κιρκαδιανές παραλλαγές και μεταξύ αυτών περισσότερο από 75% ήταν λιπίδια, κυρίως λιπαρά οξέα. Από αυτή την έρευνα προέκυψε ότι το ενδογενές κιρκαδιανό ρολόι είναι ο κύριος ρυθμιστής αυτών των διακυμάνσεων στο προφίλ λιπιδίων του πλάσματος, καθώς οι αλλαγές στο πρόγραμμα ύπνου ή στη σίτιση δεν μπόρεσαν να επηρεάσουν αυτό το μοτίβο (Dallmann *et al.*, 2012).

Έχει αποδειχτεί ότι το μοριακό ρολόι εμπλέκεται άμεσα στον έλεγχο της λιπογένεσης. Τα ποντίκια με μεταλλαγμένο γονίδιο Clock ήταν επιρρεπή στην ανάπτυξη υπερτριγλυκεριδαιμίας (Turek *et al.*, 2005), και αργότερα διαπιστώθηκε ότι οφείλεται κυρίως σε επιδράσεις στο επίπεδο του ήπατος και των εντεροκυττάρων (Baggs *et al.*, 2009). Έχει βρεθεί ότι το γονίδιο της νοκτουρνίνης (Noc: Nocturnin), που εκφράζεται με κιρκαδιανό τρόπο - και το ένζυμο που κωδικοποιεί - έχει βασικό ρόλο



στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Τα ποντίκια με έλλειψη νοκτουρνίνης, που ακολουθούσαν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, δεν αύξησαν το σωματικό βάρος τους ούτε το σπλαχνικό λίπος τους και δεν εμφάνισαν λιπώδη ήπαρ, χωρίς να έχει αυξηθεί το ποσοστό δραστηριότητάς τους ή να έχει μειωθεί η πρόσληψη τροφής. Έχει προταθεί από επιστήμονες ότι η Nocturnin θα μπορούσε να επηρεάσει το μεταβολισμό ή την πρόσληψη λιπιδίων, μαζί με τη γλυκόζη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Fogerty *et al.*, 2007).

Στη σχέση μεταξύ του μηχανισμού του ρολογιού και των μεταβολικών οδών των λιπιδίων το BMAL1 αποδείχθηκε βασικός παράγοντας για τη ρύθμιση της λιπογένεσης και του μεταβολισμού των λιπιδίων σε ώριμα λιποκύτταρα. Είναι επίσης σημαντικό για τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, καθώς εμβρυϊκοί ινοβλάστες ποντικών όπου έχει εξαλειφθεί το Bmal1 απέτυχαν να διαφοροποιηθούν σε λιποκύτταρα. Η έκφραση του Bmal1 σε ένα είδος λιποκυττάρων προκάλεσε την έκφραση αρκετών λιπογόνων παραγόντων, καθώς η δραστηριότητα του προαγωγού αυτών των γονιδίων διεγέρθηκε με τρόπο εξαρτώμενο από το Bmal1. Η έκφραση αυτών των παραγόντων είχε σαφώς κιρκαδιανό ρυθμό στον λιπώδη ιστό των ποντικών και η υπερβολική έκφραση του Bmal1 αύξησε τη βιοσύνθεση των λιπιδίων (Shimba *et al.*, 2005). Το κιρκαδιανό ρολόι συμμετείχε επίσης άμεσα στη ρύθμιση της παραγωγής της πρωτεΐνης Spot14, έναν ρυθμιστή μεταγραφής, ο οποίος ελέγχει τα γονίδια που εμπλέκονται στη σύνθεση λιπαρών οξέων που ενεργοποιούνται ως απόκριση στα λιπογόνα ερεθίσματα. Τα ηπατικά επίπεδα του mRNA του Spot14 κορυφώθηκαν κατά την πρώιμη σκοτεινή περίοδο, δηλαδή στον συνηθισμένο χρόνο σίτισης των τρωκτικών. Σε νηστεία, η συγκέντρωση του mRNA του Spot14 ήταν συνήθως μειωμένη, αλλά η περιοδικότητα διατηρήθηκε, υποδηλώνοντας τόσο τον θρεπτικό όσο και τον κιρκαδιανό συγχρονισμό με τη μεσολάβηση του ρολογιού. Η κιρκαδιανή έκφραση του Spot14 διατηρήθηκε επίσης υπό σταθερό σκοτάδι και η ρυθμικότητα απουσίαζε στα ποντίκια με μετάλλαξη του γονιδίου Clock (Ishihara *et al.*, 2007).

Παράλληλα, ο πυρηνικός υποδοχέας REV-ERB, ο οποίος ασχολείται άμεσα με τον έλεγχο των κιρκαδιανών ρυθμών, παίζει επίσης έναν ρυθμιστικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και την λιπογένεση και στον έλεγχο του μεταβολισμού των χολικών οξέων μέσω της ρύθμισης της οδού σύνθεσης ουδετέρου χολικού οξέος. Οι ποντικοί με εξάλειψη του γονιδίου του Rev-Erb έδειξαν χαμηλότερη σύνθεση και μειωμένη απέκκριση των χολικών οξέων στη χολή και στα κόπρανα και μειωμένη ηπατική έκφραση του Cyp7A1 (Duez *et al.*, 2008), ενός ενζύμου που έχει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό χοληστερόλης. Παρομοίως, το PER2 συμμετείχε στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και κατέστειλε άμεσα την έκφραση του Pparg, ενός πυρηνικού υποδοχέα που είναι κρίσιμος στην λιπογένεση, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την φλεγμονώδη αντίδραση. Οι ποντικοί με ανεπάρκεια του Per2 είχαν μεταβάλει τον μεταβολισμό των λιπιδίων με σοβαρή μείωση των ολικών τριγλυκεριδίων και των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων. Το PER2 παρεμπόδισε την μεταγραφική ενεργοποίηση με τη μεσολάβηση του PPAR εμποδίζοντας την πρόσληψη σε υποκινητές-στόχους. Ινοβλάστες σε καλλιέργεια, στους οποίους είχε εξαλειφθεί το Per2, έδειξαν αυξημένη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και οι μελέτες λιπιδιολογικού προφίλ έδειξαν ότι ήταν απαραίτητη για τον φυσιολογικό μεταβολισμό των λιπιδίων στο λευκό λιπώδη ιστό (Grimaldi *et al.*, 2010). Η ύπαρξη πιο δομημένων μηχανισμών πίσω από την κιρκαδιανή ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων προτάθηκε πολύ πρόσφατα. Σε αυτή τη μελέτη μια ευρεία λιπιδιολογική ανάλυση του ηπατικού ιστού από ποντικούς χωρίς Per1 και Per2 αποκάλυψε ότι περίπου η ίδια ποσότητα λιπιδίων (περίπου 17%) εμφάνισε διακύμανση τόσο στους μεταλλαγμένους όσο και στους άγριου τύπου



ποντικούς, αλλά ακολουθώντας διαφορετικές φάσεις και με διαφορετικές αναλογίες μεταξύ των ταλαντευόμενων ειδών λιπιδίων. Είναι ενδιαφέρον ότι πολλά βασικά ένζυμα του μεταβολισμού των τριγλυκεριδίων εκφράστηκαν με κιρκαδιανό τρόπο, ακόμη και σε μεταλλάξεις *Per1* και *Per2*, και ο χρόνος τροφοδοσίας διαδραμάτισε κεντρικό ρόλο στην ενορχήστρωση του καθημερινού μεταβολισμού τριγλυκεριδίων τόσο στα μεταλλαγμένα όσο και στα άγριου τύπου ποντίκια. Έτσι, είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι πιο πολύπλοκα συστήματα λειτουργούν στη ρύθμιση του καθημερινού προφίλ τριγλυκεριδίων (Adamovich *et al.*, 2014).

Καταλαβαίνουμε λοιπόν ότι το κιρκαδιανό ρολόι έχει και άμεση αλλά και έμμεση επιρροή στον μεταβολισμό των λιπιδίων, στην λιπογένεση, στην διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και στον μεταβολισμό των χολικών οξέων.

Μεταβολισμός πρωτεϊνών

Οι προσλαμβανόμενες πρωτεΐνες αποικοδομούνται σε αμινοξέα στο λεπτό έντερο και μεταφέρονται στο ήπαρ. Τα αμινοξέα σπάνια παραμένουν ελεύθερα στα κύτταρα, επειδή μπορούν (i) να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της τροφοδοσίας, (ii) να χρησιμοποιηθούν για τη γλυκονεογένεση κατά τη διάρκεια νηστείας, (iii) να μεταβληθούν σε βιοδραστικά μόρια ή (iv) να αποικοδομηθούν για να απελευθερώσουν αμμωνία, η οποία τροφοδοτείται στον κύκλο της ουρίας. Σε συνδυασμό με τους κιρκαδιανούς ρυθμούς στη βιογένεση ριβοσώματος (Jouffe *et al.*, 2013) και την επιλεκτική μετάφραση συγκεκριμένων υποσυνόλων των mRNAs (Atger *et al.*, 2015), ο ρυθμός της πρωτεϊνικής σύνθεσης είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τη λειτουργία του ήπατος, επειδή είναι μια σημαντική πηγή κρίσιμων εκκρινόμενων πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένου της αλβουμίνης, της πρωτεΐνης δέσμησης ρετινόλης, της τρανσθυρετίνης και των πρωτεϊνών του συμπληρώματος.

Κατά τη διάρκεια της ολονύκτιας νηστείας, η κιρκαδιανή ρύθμιση του μεταγραφικού παράγοντα KLF15 στα κύτταρα των μυών και του ήπατος διαμεσολαβεί στην κιρκαδιανή έκφραση των κατάντων ενζύμων που εμπλέκονται στην κινητοποίηση αμινοξέων από τους μύς και στην επαναχρησιμοποίησή τους στο ήπαρ για τη γλυκονεογένεση και την παραγωγή αμμωνίας για τον κύκλο ουρίας. Συνεπώς, τα επίπεδα ολικών αμινοξέων στο πλάσμα, τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας και η ουρία δείχνουν κιρκαδιανούς ρυθμούς σε ανθρώπους, με επίπεδα κορυφής τη νύχτα (Jeyaraj *et al.*, 2012).

Είναι εμφανές, λοιπόν, ότι ο κιρκαδιανός ρυθμός είναι ένα πολύπλοκο αλλά αποτελεσματικό σύστημα ελέγχου του οργανισμού μας. Είναι υπεύθυνος για την λήψη φωτεινών σημάτων από το ηλιακό φως μετατρέποντάς το σε εσωτερικό σήμα συγχρονισμού των οργάνων για τη σωστή ευθυγράμμιση των λειτουργιών με την ώρα της ημέρας. Επίσης, έχει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό (κυρίως της γλυκόζης) ενορχηστρώνοντας τα 6 ρολόγια των περιφερειακών ιστών-οργάνων (έντερο, σκελετικοί μύες, φαιός και λευκός λιπώδης ιστός, πάγκρεας και ήπαρ) για την βέλτιστη χρησιμοποίηση των θρεπτικών συστατικών.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: Διατάραξη Κιρκαδιανού Ρυθμού και Μεταβολισμός

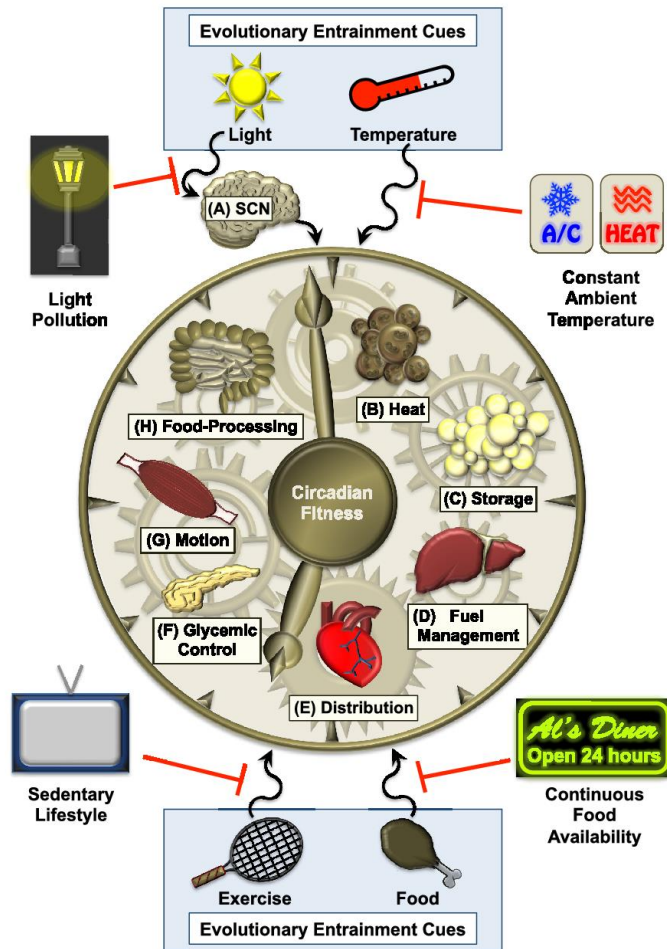
Όπως προαναφέραμε στο 1^ο Κεφάλαιο (Εν. 1.1), ο κιρκαδιανός ρυθμός είναι σημαντικός για την προσαρμοστική ικανότητα των ζώων στο περιβάλλον τους και γενικότερα για την επιβίωσή τους. Το κιρκαδιανό μας ρολόι στο SCN, παίρνοντας φωτεινά σήματα από το περιβάλλον, συγχρονίζεται με την εξωτερική ημέρα και μεταφέρει το σήμα του στα περιφερειακά ρολόγια στους ιστούς του σώματος ρυθμίζοντας και ελέγχοντας, με αυτόν τον τρόπο, απαραίτητες βιολογικές διεργασίες για την βέλτιστη ομοιοστάση του οργανισμού μας (πχ. έκκριση ορμονών, μεταβολισμός γλυκόζης κ.α.). Ο σύγχρονος τρόπος ζωής γεννά παράγοντες που διαταράσσουν το ρολόι προκαλώντας πολλαπλές μεταβολικές και ενδοκρινικές δυσλειτουργίες.

Σε αυτό το κεφάλαιο θα επικεντρωθούμε στην διατάραξη του ρολογιού και τις επιπτώσεις που έχει στον μεταβολισμό μέσω του πρίσματος της σύγχρονης ζωής. Θα επικεντρωθούμε στον ύπνο, και στις διαταραχές του, που είναι άμεσα συνδεδεμένος με την διατάραξη του ρολογιού λόγω της σημασίας του στον χρονοισμό της λήψης των ημερήσιων φωτεινών σημάτων για τον κιρκαδιανό συγχρονισμό. Θα αναλύσουμε τις επιπτώσεις της διατάραξης της διάρκειάς του στις ενδοκρινικές και ορμονικές λειτουργίες, στη σύνδεσή του με τον Σακχαρώδη Διαβήτη 2 (ΣΔ2) και την παχυσαρκία και θα παρουσιάσουμε μελέτες που έχουν γίνει για κάποιες από τις πιο συχνές διαταραχές του σε σχέση με τον μεταβολισμό. Τέλος, θα αναφερθούμε και σε άλλους παράγοντες που διαταράσσουν το ρολόι και στο αντίκτυπό τους.

2.1 Ο σύγχρονος τρόπος ζωής διαταράσσει τον κιρκαδιανό ρυθμό

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, με έκθεση σε τεχνητό φως, παράτυπους χρόνους γεύματος, τακτικά ταξίδια σε διαφορετικές ζώνες ώρας και σύντομη διάρκεια ύπνου, προκαλεί χρόνιο αποσυγχρονισμό μεταξύ των εσωτερικών ρολογιών και των περιβαλλοντικών παραγόντων, γνωστό ως «κοινωνικό jet lag». Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι μια τέτοια ασυμμετρία του κιρκαδιανού ρυθμού, ιδιαίτερα σε παρατεταμένες περιόδους εργασίας με νυχτερινές βάρδιες, μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα υγείας, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, μεταβολικές διαταραχές (Marcheva *et al.*, 2013) ακόμα και καρκίνο (Levi *et al.*, 2010). Επιπλέον, οι περισσότεροι άνθρωποι δουλεύουν και διαμένουν σε εσωτερικές συνθήκες όπου τα συστήματα θέρμανσης και ψύξης διατηρούν ένα συνεχές αμετάβλητο περιβάλλον ενώ παράλληλα ακολουθούν έναν καθιστικό τρόπο ζωής. Όλα αυτά συνεισφέρουν στον αποσυγχρονισμό και την αποδιοργάνωση του κιρκαδιανού ρυθμού προκαλώντας ποικίλες επιζήμιες επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό και μεταβολισμό. Επομένως, είναι πιθανόν να μην είναι τυχαίο ότι οι ριζικές αλλαγές αυτών των περιβαλλοντικών παραμέτρων της διατροφής, του φωτός, της θερμοκρασίας και του ύπνου να συσχετίζονται με δραματικές αυξήσεις των ποσοστών παχυσαρκίας, διαβήτη, καρδιαγγειακών παθήσεων, κατάθλιψης και πολλών τύπων καρκίνου (Sahar & Sassone-Corsi, 2009; Huang *et al.*, 2011; Gachon *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2011; Sack *et al.*, 2007a, 2007b; Pan *et al.*, 2011; Suwazono *et al.*, 2009; Roenneberg *et al.*, 2012; Beihl *et al.*, 2009; Meisinger *et al.*, 2005; Spiegel *et al.*, 1999).

Εικόνα 2.0: Ο σύγχρονος τρόπος ζωής επηρεάζει τον κιρκαδιανό ρυθμό.



Εικόνα 2.0: Ο σύγχρονος τρόπος ζωής επηρεάζει τον κιρκαδιανό ρυθμό. Αντίκτυπος του σύγχρονου τρόπου ζωής στις εξελικτικά προγραμματισμένες κιρκαδιανές λειτουργίες. Το φως του ήλιου, η θερμοκρασία, η σωματική δραστηριότητα και η πρόσληψη τροφής χρησιμεύουν ως βασικοί παράγοντες συγχρονισμού, ή zeitgebers. Μεταξύ αυτών των zeitgebers, το φως είναι το κύριο στοιχείο συγχρονισμού και ενεργεί για τον επανασυγχρονισμό του κύριου ρολογιού (A) SCN κάθε μέρα, το οποίο στη συνέχεια μεταδίδει το σήμα στους περιφερειακούς ιστούς. Απεικονίζονται, επίσης, εξελικτικά εξειδικευμένες, κιρκαδιανές διαδικασίες των ιστών όπως: (B) παραγωγή θερμότητας από τον φαιό λιπώδη ιστό, (C) αποθήκευση ενέργειας από τον λευκό λιπώδη ιστό, (D) διαχείριση πηγών καυσίμου μεταξύ υδατανθρακικών και λιπιδικών υποστρωμάτων στο ήπαρ, (E) κατανομή ή κυκλοφορία των στοιχείων του αίματος, ορμονών και μεταβολιτών από την καρδιά, (F) έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα από το πάγκρεας, (G) ικανότητα κίνησης και δραστηριότητας από τον σκελετικό μυ και (H) επεξεργασία τροφίμων και εκχύλιση θρεπτικών ουσιών από την εντερική μικροχλωρίδα. Ένας συνδυασμός φωτορύπανσης από τεχνητές πηγές φωτός, ο καθιστικός τρόπος ζωής, η συνεχής πρόσβαση σε τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες και οι συνθήκες διαβίωσης που διατηρούνται σε σταθερή θερμοκρασία περιβάλλοντος συμβάλλουν στη διαταραχή του κιρκαδιανού ρυθμού.

Προσαρμογή μετάφρασης από: Gerhart-Hines & Lazar, 2015

2.2 Διαταραχές λόγω του μοτίβου του ύπνου και επιπτώσεις στον μεταβολισμό

2.2.1 Γενικά περί ύπνου

Ο ύπνος είναι μια ενεργά ρυθμιζόμενη κατάσταση μειωμένης συνείδησης, χαλάρωση των μυών και αλλοιωμένης ανταπόκριση σε ερεθίσματα που εμφανίζεται στα θηλαστικά, τα πτηνά, τα ερπετά, τα αμφίβια, τα ψάρια και ακόμη και στις μύγες και τα σκουλήκια. Βάση των προτύπων της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου, των κινήσεων των ματιών και του τόνου των σκελετικών μυών, ο ανθρώπινος ύπνος χωρίζεται σε δύο ξεχωριστά στάδια: το στάδιο NREM και το στάδιο REM. Ο ύπνος NREM διαιρείται περαιτέρω σε 3 στάδια σύμφωνα με το βάθος του ύπνου: το στάδιο 1, το στάδιο 2 και το στάδιο 3 που επίσης αναφέρεται ως “ύπνος αργού κύματος” και το σώμα είναι λιγότερο μεταβολικά ενεργό. Ο ύπνος REM συμβαίνει κάθε 60-90 λεπτά, αρχικά ως σύντομα επεισόδια τα οποία αυξάνονται προοδευτικά κατά τη διάρκεια της νύχτας, και χαρακτηρίζεται από έντονα όνειρα, απώλεια μυϊκού τόνου και γρήγορες κινήσεις των ματιών (rapid eye movements:



REM). Το πρώτο μισό της νύχτας είναι κυρίως ύπνος NREM και το δεύτερο μισό είναι κατά κύριο λόγο ύπνος REM. Η έναρξη ύπνου και η περιοδικότητα είναι επακριβώς ελεγχόμενες διεργασίες που καθορίζονται από τρεις κύριους παράγοντες: α) τα συναισθηματικά και γνωστικά σήματα, β) την ομοιοστατική κίνηση και γ) τους κιρκαδιανούς ρυθμούς (Briancson-Marjolle *et al.*, 2015). Η κιρκαδιανή ρυθμικότητα του ρυθμού του ύπνου εξασφαλίζεται μέσω του SCN με προεξοχές σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη ρύθμιση του χρόνου του ύπνου, των συμπεριφορικών και ενδοκρινικών διαδικασιών, της πρόσληψης τροφής, της σωματικής δραστηριότητας και του μεταβολισμού του εκάστοτε υποστρώματος (Briancson-Marjolle *et al.*, 2015). Ο εγγενής ρυθμός αυτών των κυττάρων είναι ανεξάρτητος από τα εξωγενή ερεθίσματα και προκαλείται από κυτταρο-αυτόνομες περιοδικές μεταβολές στην έκφραση γονιδίων και τα επίπεδα πρωτεϊνών των μεταγραφικών παραγόντων, όπως τα συστατικά Clock και Bmal του κύριου ρολογιού (Briancson-Marjolle *et al.*, 2015).

Η δομή και η ανάγκη του ύπνου επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως το φύλο, τη φυλή, τη κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τον πολιτισμό (Sharma & Kanuru, 2010). Παρόλα αυτά ένας μέσος ενήλικας θεωρείται ότι χρειάζεται περίπου 7-9 ώρες ύπνου που χρησιμοποιείται ως μέτρο σύγκρισης σε επιδημιολογικές μελέτες. Η σύγχρονη κοινωνία, όμως, που χαρακτηρίζεται από ευρεία χρήση ηλεκτρισμού, απαίτηση για υψηλές επιδόσεις στην εργασία, μετακινήσεις σε διαφορετικές ζώνες ώρας, εργασία σε βάρδιες και πολλαπλές νυχτερινές δραστηριότητες αναψυχής, έχει αλλάξει σημαντικά τον μέσο ανθρώπινο ύπνο. Η μέση διάρκεια του ύπνου μειώθηκε από 8 ώρες, στη δεκαετία του 1960, σε $\approx 6,5$ ώρες το 2012, ενώ το 20-30% των Αμερικανών μεσήλικων ανέφεραν διάρκεια ύπνου λιγότερο από 6 ώρες (Kripke *et al.*, 1979; Cappuccio *et al.*, 2010a; Schoenborn & Adams, 2010; Krueger & Friedman, 2009; Centers for disease control and prevention, 2011, 2012; National Sleep Foundation, 2012). Παρόμοια μοτίβα έχουν αναφερθεί και σε άλλους πληθυσμούς (Shankar *et al.*, 2008; Tamakoshi & Ohno, 2004) και επιβεβαιώνονται από μελέτες που χρησιμοποιούν κινησιογράφους για αντικειμενική ποσοτικοποίηση της διάρκειας του ύπνου (Lauderdale *et al.*, 2006; Redline *et al.*, 2004) περαιτέρω σφραγίζοντας ότι οι καινούριοι ρυθμοί ζωής μειώνουν την ποσότητα αλλά και την ποιότητα του ύπνου.

Διαταραχές ύπνου του Κιρκαδιανού Ρολογιού

Οι αλλαγές του ρυθμού ζωής που προαναφέρθηκαν δεν θα μπορούσαν να μην επιφέρουν επιζήμια αποτελέσματα. Οι διαταραχές ύπνου του κιρκαδιανού ρυθμού (CRSDs) που έχουν εμφανιστεί τις τελευταίες δεκαετίες το αποδεικνύουν. Σύμφωνα με τη διεθνή ταξινόμηση των διαταραχών ύπνου (ICSD-2) (American Academy of Sleep Medicine, 2005): «Το βασικό χαρακτηριστικό των (CRSDs) είναι ένα επίμονο ή επαναλαμβανόμενο πρότυπο διαταραχής του ύπνου που οφείλεται κυρίως σε αλλοιώσεις στο κιρκαδιανό σύστημα χρονομέτρησης ή σε μια κακή ευθυγράμμιση μεταξύ του ενδογενούς κιρκαδιανού ρυθμού και των εξωγενών παραγόντων που επηρεάζουν το χρονοισμό ή τη διάρκεια του ύπνου." Έτσι, είτε οι εξωγενείς είτε οι ενδογενείς παράγοντες (και συχνά και οι δύο) μπορούν να συμβάλλουν στην κακή ευθυγράμμιση μεταξύ του χρονοισμού των εσωτερικών κιρκαδιανών ρυθμών και του επιθυμητού (από την πλευρά του ασθενούς) ή απαραίτητου (από τις προγραμματικές απαιτήσεις της κοινωνίας) χρόνου για ύπνο. Υπάρχουν έξι διακριτές CRSDs που



αναγνωρίζονται σήμερα από τη ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005) : 1) η διαταραχή καθυστερημένης φάσης ύπνου (DSPD), 2) η διαταραχή προχωρημένης φάσης ύπνου (ASPD), 3) ο ακανόνιστος ρυθμός ύπνου/ξύπνιου (ISWR), 4) η διαταραχή ελεύθερας φάσης (FRD), 5) η διαταραχή jet lag (JLD) και 6) η διαταραχή εργασίας με βάρδιες (shift work) (SWD) (Sack *et al.*, 2007a).

Η διαταραχή καθυστερημένης φάσης ύπνου (DSPD), που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Weitzman *et al.* (1981), χαρακτηρίζεται από ένα σταθερό πρόγραμμα ύπνου το οποίο είναι, ουσιαστικά, αργότερα από τον συμβατικό ή επιθυμητό χρόνο. Οι ασθενείς με DSPD εμφανίζουν αϋπνία κατά την περίοδο ύπνου και εξαιρετικές δυσκολίες στην προσπάθεια να συμμορφωθούν με ένα συμβατικό πρόγραμμα εργασίας ή άλλες κοινωνικές απαιτήσεις (Sack *et al.*, 2007b).

Η προχωρημένη διαταραχή της φάσης ύπνου (ASPD) χαρακτηρίζεται από ένα σταθερό πρόγραμμα ύπνου που είναι μερικές ώρες νωρίτερα από το συμβατικό ή επιθυμητό χρόνο. Δεν υπάρχει αυστηρός ορισμός για το πόσο προηγμένο πρέπει να είναι το πρόγραμμα ύπνου για να χαρακτηριστεί ως παθολογικό και έτσι η διάγνωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το βαθμό δυσκολίας που αντιμετωπίζει ένας ασθενής με συμμόρφωση με ένα επιθυμητό πρόγραμμα ύπνου. Πριν από την διάγνωση, πρέπει να αποκλειστούν και άλλες αιτίες αϋπνίας όπως, για παράδειγμα, η κατάθλιψη (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Ο ακανόνιστος ρυθμός ύπνου/ξύπνιου (ISWR) χαρακτηρίζεται από τη σχετική απουσία ενός κιρκαδιανού μοτίβου στον κύκλο ύπνου-αφύπνισης. Ο συνολικός χρόνος ύπνου μπορεί να είναι σχετικά κανονικός, αλλά αντί να ενοποιείται σε ξεχωριστή περίοδο ή περιόδους, οι χρόνοι ύπνου μειώνονται και σε ακραίες περιπτώσεις κατανέμονται σχεδόν τυχαία καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας (Sack *et al.*, 2007b).

Οι ασθενείς με διαταραχή ελεύθερας φάσης (FRD) έχουν κιρκαδιανούς κύκλους που ξεπερνούν τις 24 ώρες (μέσος όρος 24,15 ώρες, (Czeisler *et al.*, 1999) και επομένως πιστεύεται ότι αντικατοπτρίζουν την αποτυχία του ρολογιού να συγχρονιστεί πλήρως με την εξωτερική ημέρα.

Η εργασία με βάρδιες είναι ένας όρος που ισχύει για ένα ευρύ φάσμα μη τυποποιημένων ωραρίων εργασίας, που κυμαίνονται από περιστασιακά καθήκοντα εφημερίας κατά τη διάρκεια της νύχτας έως περιστρεφόμενα χρονοδιαγράμματα, μέχρι σταθερή και μόνιμη νυκτερινή εργασία. Μπορεί επίσης να εφαρμοστεί σε προγράμματα που απαιτούν πρόωρη αφύπνιση από τον νυκτερινό ύπνο. Η ετερογένεια των χρονοδιαγραμμάτων εργασίας καθιστά πολύ δύσκολη τη γενίκευση της εργασίας με βάρδιες. Η διάγνωση της διαταραχής της εργασίας με βάρδιες (SWD) ισχύει προφανώς για ένα υποσύνολο εργαζομένων με βάρδιες που πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια ICSD-2, αλλά το όριο ανάμεσα σε μια "κανονική απάντηση" στις δυσκαμψίες της νυκτερινής εργασίας και μια διαγνωστική διαταραχή δεν είναι έντονη. Κατά συνέπεια, ο επιπολασμός της διαταραχής είναι ασαφής (Sack *et al.*, 2007a).

Τα συμπτώματα της διαταραχής jet lag (JLD) δημιουργούνται από την κακή κιρκαδιανή ευθυγράμμιση που είναι η αναπόφευκτη συνέπεια της διέλευσης των ωριαίων ζωνών πολύ γρήγορα ώστε να μπορέσει να διατηρηθεί ο ρυθμός του κιρκαδιανού συστήματος. Η ένταση και η διάρκεια της διαταραχής σχετίζονται με: 1) τον αριθμό των χρονικών ζωνών που διασχίσθηκαν, 2) την κατεύθυνση του ταξιδιού, 3) την ικανότητα ύπνου κατά τη διάρκεια του ταξιδιού, 4) τη διαθεσιμότητα και την ένταση των τοπικών κιρκαδιανών χρονικών σημάτων και 5) τις μεμονωμένες διαφορές στην ανοχή φάσης (Sack *et al.*, 2007a). Τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί πολλαπλές μελέτες των



συνεπειών της διαταραχής jet lag και της διαταραχής της εργασίας με βάρδιες στον μεταβολισμό, τις οποίες θα παρουσιάσουμε σε επόμενη υποενότητα.

Υπάρχουν και άλλες διαταραχές ύπνου λόγω δυσλειτουργίας του αναπνευστικού, όπως το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου (OSAS). Η OSAS χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα εμπόδια των άνω αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, προκαλώντας διαλείποντες αποκορεσμούς οξυγόνου και διέγερση κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες πάνω στη σχέση της διατάραξης του ύπνου και του μεταβολισμού (κυρίως της γλυκόζης) που συνδέουν κάποιες από τις παραπάνω διαταραχές με πολλές μεταβολικές και ενδοκρινικές λειτουργίες. Στις παρακάτω υποενότητες θα αναλύσουμε τις μελέτες αυτές.

2.2.2 Μεταβολισμός κατά τη διάρκεια του κανονικού ύπνου

Ως μεταβολισμός ορίζεται το σύνολο των βιοχημικών διεργασιών που συμβαίνουν μέσα σε έναν ζωντανό οργανισμό. Αποτελείται από τις δύο διαδικασίες του αναβολισμού (συσσώρευση) και του καταβολισμού (διάσπαση). Πιο απλά, ο μεταβολισμός είναι η ποσότητα ενέργειας (θερμίδες) που το σώμα καίει για να διατηρηθεί και συνδέεται με την κυτταρική βλάβη λόγω της απελευθέρωσης ελευθέρων ριζών (Siegel, 2003). Ο βασικός μεταβολικός ρυθμός και η θερμοκρασία του εγκεφάλου, κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM, φαίνεται να παρέχουν την ευκαιρία να αντιμετωπιστούν οι βλάβες αυτές, οι οποίες προκαλούνται κατά την εγρήγορση, δηλαδή την μεταβολικά ενεργή περίοδο. Κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου, ο οποίος είναι αρμονικά συγχρονισμένος με τους περιβαλλοντικούς και τους συμπεριφορικούς zeitgebers, ο μεταβολικός ρυθμός ολόκληρου του σώματος μειώνεται κατά 15-35% με τη χαμηλότερη δαπάνη κατά τη διάρκεια του ύπνου αργού κύματος και ελαφρώς υψηλότερη κατά τη διάρκεια του ύπνου REM (Katayose *et al.*, 2009). Δηλαδή, η χρησιμοποίηση της γλυκόζης, σε φυσιολογικά άτομα, είναι η υψηλότερη κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης, μέση στον ύπνο REM και η χαμηλότερη στον ύπνο NREM (Van Cauter *et al.*, 1997). Καταλαβαίνουμε λοιπόν ότι ο κύκλος της γλυκόζης παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα κατά τη διάρκεια του φυσικού κύκλου ύπνου/αφύπνισης που είναι ανεξάρτητη από τις μεταβολικές μεταβολές που προκαλούνται από την πρόσληψη τροφής. Για παράδειγμα, τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα ακολουθούν έντονα το κιρκαδιανό πρότυπο και αυξάνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια του ύπνου με τα υψηλότερα επίπεδα νωρίς το πρωί (Kalsbeek *et al.*, 2006; Scheer *et al.*, 2009; Bolli *et al.*, 1984). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ο SCN ρυθμίζει την παραγωγή της ηπατικής γλυκόζης (Kalsbeek *et al.*, 2006; Zoccoli *et al.*, 1992; Morris *et al.*, 2012) και πιθανότατα εμπλέκεται επίσης στη μείωση της ροής αίματος των σκελετικών μυών και στη μείωση της απορρόφησης γλυκόζης από αυτούς κατά τη διάρκεια του ύπνου (Zoccoli *et al.*, 1992; Morris *et al.*, 2012; Clore *et al.*, 1989). Παράλληλα, η μειωμένη δραστηριότητα των νευρώνων κατά τη διάρκεια του ύπνου αργού κύματος συμβάλλει στη μείωση της χρήσης γλυκόζης από τον εγκέφαλο (Van *et al.*, 1997). Τέλος, ενόψει της αφύπνισης η παραγωγή ηπατικής γλυκόζης αυξάνεται και συμβάλλει στο λεγόμενο «φαινόμενο της αυγής» σε υγιή αλλά και διαβητικά άτομα (Clore *et al.*, 1989; Bolli & Gerich, 1984).

Παρόμοιες κιρκαδιανές ταλαντώσεις ύπνου/αφύπνισης έχουν περιγραφεί και στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Τα τριγλυκερίδια και τα λιπαρά οξέα στο πλάσμα παρουσιάζουν ισχυρές κιρκαδιανές



διακυμάνσεις με σταδιακά μειούμενα επίπεδα κατά τη διάρκεια του ύπνου (Pan *et al.*, 2010), όταν η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) και η σύνθεση λιπαρών οξέων στον λιπώδη ιστό είναι στο υψηλότερο επίπεδο (Clore *et al.*, 1989; Bray & Young, 2011; Gimble & Floyd, 1985). Ορισμένοι συγγραφείς ανέφεραν ελαφρά αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA: Free Fatty Acids) και της γλυκερόλης στα ύστερα στάδια του ύπνου, τα οποία οφείλονται στη δραστηριότητα του κεντρικού βηματοδότη του SCN καθώς και στις επιδράσεις προαγωγής της λιπολύσεως του λιπώδους ιστού από την αυξητική ορμόνη (Clore *et al.*, 1989; Boyle *et al.*, 1992; Cooper *et al.*, 1995). Η αυξητική ορμόνη και η κορτιζόλη είναι δύο ορμόνες που επηρεάζουν τη ρύθμιση της γλυκόζης (δείτε Εν. 1.2). Κατά την έναρξη του ύπνου η αυξητική ορμόνη είναι συνήθως αυξημένη με τα υψηλότερα επίπεδα κατά τη διάρκεια του ύπνου αργού κύματος. Αντίθετα, τα επίπεδα κορτιζόλης αυξάνονται σημαντικά κατά το δεύτερο ήμισυ του ύπνου, κυρίως στον ύπνο REM (Van Cauter *et al.*, 1992; Van Cauter & Turck, 1994). Μελέτες σε φυσιολογικά άτομα με σταθερή έγχυση γλυκόζης στο αίμα τους κατά τη διάρκεια του ύπνου (για την καταστολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης) αποκάλυψαν ότι η μείωση του μεταβολισμού της γλυκόζης στον εγκέφαλο συνέβαλε σε μείωση κατά τα 2/3 της συστηματικής χρήσης γλυκόζης κατά τη διάρκεια του ύπνου παρά την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης. Ο μειωμένος μυϊκός τόνος και η αντι-ινσουλινική επίδραση της αύξησης της αυξητικής ορμόνης κατά το πρώτο μισό του ύπνου συμβάλλει στην υπόλοιπη μείωση της χρήσης της γλυκόζης στο δεύτερο μισό του ύπνου (Scheen *et al.*, 1996). Υπάρχει, επομένως, μία σχετική κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια των πρώιμων φάσεων του ύπνου. Κατά τη διάρκεια του τελευταίου μέρους του ύπνου τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης πέφτουν παρά τη συνεχή έγχυση γλυκόζης. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι το βράδυ μετά από μία μόνο νύχτα στέρησης ύπνου αυξάνονται τα επίπεδα κορτιζόλης συμβάλλοντας στη δυσλειτουργία του μεταβολισμού της γλυκόζης (Leproult *et al.*, 1997).

2.2.3 Επιπτώσεις του διαταραγμένου ύπνου στον μεταβολισμό

Ο ύπνος, και οι διαταραχές του, καθίσταται ολοένα και πιο σημαντικός στην κοινωνία που στερείται του ύπνου. Η στέρηση του ύπνου, και κατ' επέκταση η διαταραχή του κιρκαδιανού ρυθμού, πιστεύεται ότι προκαλούν μεταβολικές δυσλειτουργίες μέσω μυριάδων οδών που περιλαμβάνουν τη συμπαθητική υπερδιέγερση, την ορμονική ανισορροπία και την υποκλινική φλεγμονή. Κατά την τελευταία δεκαετία, έχουν συσσωρευτεί σημαντικές ενδείξεις που δείχνουν ότι η ανεπαρκής διάρκεια του ύπνου μαζί με την κακή ευθυγράμμιση ή τον ακανόνιστο ύπνο δεν επηρεάζει μόνο τις γνωστικές επιδόσεις (Stickgold & Walker, 2007; Walker, 2009; Clore *et al.*, 1989), αλλά συνδέεται επίσης με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα (Punjabi *et al.*, 2009; Chien *et al.*, 2010; Cappuccino *et al.*, 2010b; Ikehara *et al.*, 2009). Πιο πρόσφατα, οι επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ποιότητα και η ποσότητα του ύπνου είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες του μεταβολισμού ολόκληρου του σώματος. Ο ύπνος συνδέεται επίσης, αιτιωδώς, με τη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης και του ελέγχου της όρεξης και ο διαταραγμένος ύπνος συμβάλλει στην αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) σε ολόκληρο τον κόσμο (Briancçon-Marjolle *et al.*, 2015) (βλ. Εικόνα 2.1).



Επιπτώσεις στέρησης ύπνου και ΣΔ2

Αν και ο αντίκτυπος του ύπνου στη ρύθμιση της γλυκόζης είναι γνωστός και είχε μελετηθεί για κάποιο χρονικό διάστημα, η μεταβολική δυσλειτουργία με απώλεια ύπνου μόλις πρόσφατα έγινε κατανοητή. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν όλο και περισσότερο ότι η βραχεία διάρκεια του ύπνου ή η χρόνια μερική στέρηση ύπνου μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου II (Knutson & van Cauter, 2008).

Η πρώτη λεπτομερής μελέτη για την εξέταση της επίπτωσης της μερικής στέρησης του ύπνου στην ανοχή γλυκόζης διεξάχθηκε από τους Spiegel *et al.* (1999). Έντεκα υγιείς νεαροί άνδρες υποβλήθηκαν σε 4 ώρες ύπνου για 6 νύχτες ακολουθούμενοι από 12 ώρες ύπνου για 7 νύχτες, για να ανακάμψουν από την απώλεια ύπνου. Έπειτα, διεξήχθη δοκιμή ανοχής ενδοφλέβιας γλυκόζης την έκτη ημέρα. Η στέρηση του ύπνου οδήγησε σε μείωση της ανοχής στη γλυκόζη κατά 40%. Η αποτελεσματικότητα της γλυκόζης, μία μέτρηση της διάθεσης της γλυκόζης που δεν εξαρτάται από την ινσουλίνη, μειώθηκε κατά 30% μαζί με τη μείωση της απόκρισης της ινσουλίνης στην αύξηση γλυκόζης (Spiegel *et al.*, 1999). Μια μεταγενέστερη μελέτη, με τυχαίοποιημένη διασταύρωση από την ίδια ομάδα, επιβεβαίωσε τα ευρήματα (Spiegel *et al.*, 2005). Το συμπέρασμα από αυτές τις εργαστηριακές μελέτες είναι ότι μία εβδομάδα στέρησης ύπνου μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μεταβολή της μεταβολικής και ενδοκρινικής λειτουργίας. Ο μηχανισμός, όμως, της στέρησης ύπνου που προκαλεί μεταβολική δυσλειτουργία μπορεί να είναι πολυπαραγοντικός. Έχει, επίσης, αποδειχθεί ότι και η συμπαθητική διέγερση εμφανίζεται με στέρηση ύπνου (Spiegel *et al.*, 2004a) και μπορεί να συμβάλλει σε αυτήν την μεταβολική δυσλειτουργία. Ο τρίτος πιθανός μηχανισμός είναι η φλεγμονή. Η πειραματική στέρηση του ύπνου έχει βρεθεί ότι μεταβάλλει, επίσης, και την ανοσολογική απόκριση και αυξάνει τους προφλεγμονώδεις δείκτες όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6: Interleukine-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α: Tumor Necrosis Factor-a) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP: C-Reactive Protein) (Vgontzas *et al.*, 2004; Shearer *et al.*, 2001; Meier-Ewert *et al.*, 2004).

Σε μια μεγάλη ομάδα νοσηλευτών (μελέτη νοσοκόμων με περισσότερους από 70.000 ερωτηθέντες), ο αυτοκαταγραφόμενος ύπνος μικρής (≤ 5 ώρες) και μεγάλης διάρκειας (≥ 9 ώρες) συσχετίστηκε με συμπτωματικό διαβήτη με σχετικό δείκτη κινδύνου (RR: Relative Risk, δείτε: Συντομογραφίες) 1,34 για τον σύντομο και 1,35 για τον διαρκή ύπνο (Ayas *et al.*, 2003). Αντίστοιχα, μία σουηδική μελέτη με περισσότερους από 2.000 ανθρώπους, που τους παρακολούθησαν για πάνω από 10 χρόνια, αποκάλυψε ότι η βραχεία διάρκεια του ύπνου (< 5 ώρες) και η δυσκολία έναρξης και διατήρησης του ύπνου σχετίζονταν με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη στους άνδρες (αλλά όχι στις γυναίκες) ακόμα και όταν προσαρμόσαν διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία, ο ΔΜΣ, το ροχαλητό, η κατάθλιψη και η υπέρταση (Mallon *et al.*, 2005). Σε μία άλλη διαχρονική μελέτη των Yaggi *et al.*, μια μεγάλη ομάδα ανδρών από τη Μελέτη για τη Γήρανση των Ανδρών στη Μασαχουσέτη (MMAS), χωρίς σακχαρώδη διαβήτη στην αρχή, παρακολούθηθηκε για περισσότερα από 15 χρόνια. Τα άτομα που κατέγραψαν λιγότερο από 6 ώρες ύπνου είχαν διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν διαβήτη ενώ εκείνα που κοιμούνταν περισσότερο από 8 ώρες τριπλάσιες. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος παρέμεινε και μετά τις προσαρμογές της υπέρτασης, της ηλικίας, της περιφέρειας της μέσης, του καπνίσματος και της εκπαίδευσης ως παράγοντες (Yaggi *et al.*, 2006). Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να ισχύουν περισσότερο για τους άνδρες απ' ότι τις γυναίκες για λόγους που δεν είναι



πλήρως κατανοητοί. Ομοίως, και η σχέση μεταξύ της αυξημένης διάρκειας του ύπνου και του κινδύνου για διαβήτη δεν είναι πλήρως κατανοητή.

Μεγάλες μεταβατικές επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν σε διάφορους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των εφήβων, των μεσήλικων και των ηλικιωμένων, των υπερτασικών ασθενών και των εγκύων, απέδειξαν πειστικά και επανειλημμένα ότι η αυτοκαταγραφόμενη διάρκεια ύπνου σχετίζεται με περίπου διπλάσιο επιπολασμό του ΣΔ2 ή με μειωμένη ανοχή γλυκόζης, ιδιαίτερα στις γυναίκες (Gottlieb *et al.*, 2005; Tuomilehto *et al.*, 2008; Najafian *et al.*, 2013; Chaput *et al.*, 2007; Fiorentini *et al.*, 2007; Buxton & Marcelli, 2010; Darukhanavala *et al.*, 2011; Koren *et al.*, 2011; Facco *et al.*, 2010; Knutson *et al.*, 2006; Qiu *et al.*, 2010). Είναι σημαντικό ότι οι διασταυρούμενες σχέσεις ανάμεσα στον ΣΔ2 και τον σύντομο ύπνο είναι ανεξάρτητες από άλλους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη. Επιπλέον, ο υποκειμενικός αντιληπτός ανεπαρκής, κακός ή βραχύς ύπνος συνδέεται με αρκετά προ-διαβητικά χαρακτηριστικά όπως υπεργλυκαιμία νηστείας, αυξημένα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης και ινσουλίνης ή δείκτες ανοχής στην ινσουλίνη ολόκληρου του σώματος (Chaput *et al.*, 2007; Qiu *et al.*, 2010; Jennings *et al.*, 2007; Flint *et al.*, 2007; Matthews *et al.*, 2012; Hung *et al.*, 2013a, 2013b; Nakajima *et al.*, 2008; Hall *et al.*, 2008; Reutrakul *et al.*, 2011; Knutson *et al.*, 2011). Τέλος, ο ανεπαρκής ύπνος έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι επιβλαβής σε ασθενείς που έχουν ήδη αναπτύξει διαβήτη, καθώς επηρεάζει αρνητικά τον γλυκαιμικό έλεγχο (Knutson *et al.*, 2006, Ohkuma *et al.*, 2013).

Η ερμηνεία των μελετών είναι περιορισμένη λόγω της αβεβαιότητας της αιτιότητας και της ενδεχόμενης κατεύθυνσής της. Στην πραγματικότητα, αρκετές αναφορές υποδεικνύουν ότι η υπεργλυκαιμία, η υπερινσουλιναιμία και οι ενδοκρινικές αλλαγές που σχετίζονται με τον ΣΔ2 μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα και την ποσότητα ύπνου (Song *et al.*, 2013; Pallayova *et al.*, 2010; Nakanishi-Minami *et al.*, 2012), αποδεικνύοντας έτσι ότι η σχέση τους είναι αμφίδρομη. Η καλύτερη κατανόηση του πιθανού αντίκτυπου της διάρκειας του ύπνου στη μεταβολική ομοιόσταση προάγεται από παρατηρήσεις που βασίζονται σε προοπτικές μελέτες. Σε αυτές τις μελέτες, τα άτομα με μεταβλητές συνήθειες ύπνου και διάρκεια ύπνου, αλλά χωρίς διαβήτη, παρακολούθηθηκαν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ενώ καταγράφηκαν νεοδιαγνωσμένες περιπτώσεις ΣΔ2. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, τα οποία ακολούθησαν από 661 έως 70,026 ενήλικες ηλικίας 4 έως 32 ετών (Ayas *et al.*, 2003; Nilsson *et al.*, 2004; Bjorkelund *et al.*, 2005; Mallon *et al.*, 2005; Yaggi *et al.*, 2006; Gangwisch *et al.*, 2007; Beihl *et al.*, 2009; Hayashino *et al.*, 2007; Kawakami *et al.*, 2004; Meisinger *et al.*, 2005; Kita *et al.*, 2012; von RA *et al.*, 2012) με μετα-αναλύσεις (Cappuccio *et al.*, 2010b; Holliday *et al.*, 2013) υποστηρίζουν πλήρως τη σχέση που προτείνεται σε εγκάρσιες μελέτες. Μετά από προσαρμογές για τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, τα άτομα με σύντομη διάρκεια ύπνου έχουν υψηλότερο σχετικό κίνδυνο (RR=1,28) της ανάπτυξης του ΣΔ2 σε σύγκριση με εκείνους με κανονικούς χρόνους ύπνου.

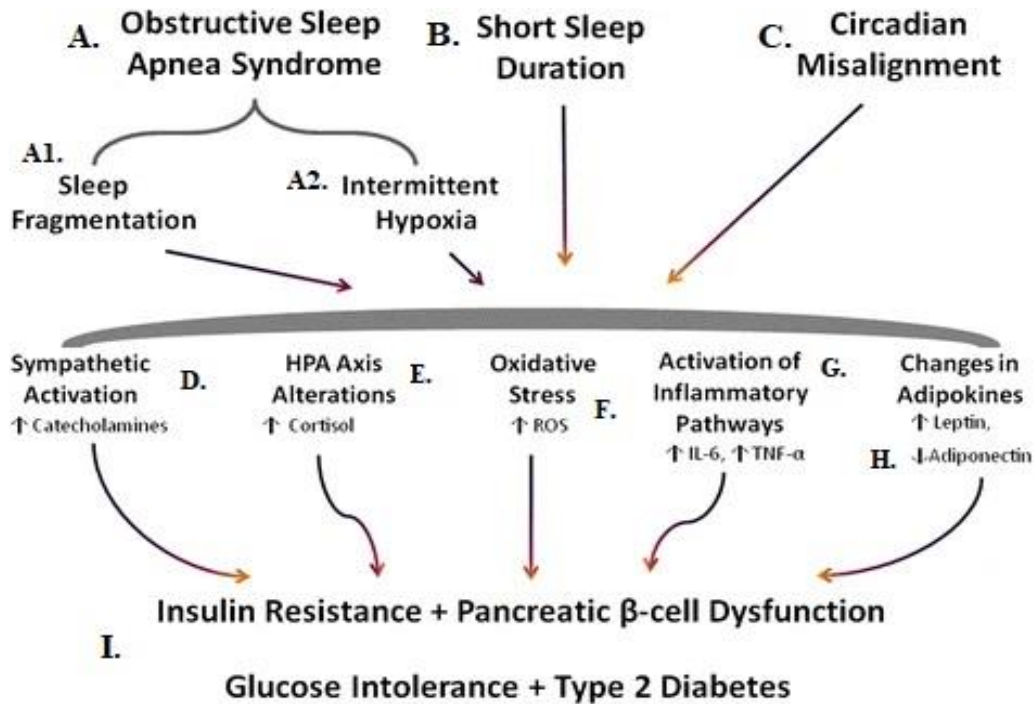
Επιπρόσθετη υποστήριξη για τα επιδημιολογικά στοιχεία παρέχεται από πειραματικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι υγιείς εθελοντές που εκτίθενται σε ολική στέρηση ύπνου, διάρκειας από μία έως πέντε ημέρες, αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη (Gonzalez-Ortiz *et al.*, 2000; VanHelder *et al.*, 1993) και δυσλειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων (Benedict *et al.*, 2011). Ως συνέπεια της αντίστασης στην ινσουλίνη σε συνδυασμό με προβλήματα στην έκκριση ινσουλίνης, τα επίπεδα της μεταγευματικής γλυκόζης και της γλυκόζης νηστείας αυξήθηκαν μετά τη στέρηση του ύπνου (Benedict *et al.*, 2011; Kuhn *et al.*, 1969; Vondra *et al.*, 1981; Wehrens *et al.*, 2010; Reynolds *et al.*,



2012). Αν και οι συνολικές μελέτες στέρησης ύπνου έδωσαν σημαντικές πληροφορίες για τον ρόλο του ύπνου στους μεταβολικούς μηχανισμούς, οι μελέτες όπου περιορίζουν τον ύπνο σε 4-5 ώρες/νύχτα για αρκετές διαδοχικές νύχτες, μιμούνται περισσότερο τη χρόνια απώλεια ύπνου που υπάρχει στους σημερινούς τρόπους ζωής. Παρά την ετερογένεια των σχεδίων μελέτης, άτομα μερικώς στερημένα από ύπνο παρουσίασαν επίσης βλάβες σε πολλές παραμέτρους ανοχής γλυκόζης και ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Spiegel *et al.*, 1999, 2004b; Schmid *et al.*, 2011; Buxton *et al.*, 2010, 2012; van Leeuwen *et al.*, 2010; Nedeltcheva *et al.*, 2009a; Robertson *et al.*, 2013). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το μεταβολικό προφίλ που παρατηρήθηκε μετά τον περιορισμό του ύπνου μοιράστηκε αρκετές ομοιότητες με το μεταβολικό προφίλ στον ΣΔ2, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης πρόσληψης γλυκόζης από τον μυ, της αυξημένης γλυκόζης στο ήπαρ και της δυσλειτουργίας των παγκρεατικών β-κυττάρων (Spiegel *et al.*, 1999; Buxton *et al.*, 2010, 2012, Donga *et al.*, 2010). Τέλος, σε μία πρόσφατη ιαπωνική μελέτη οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες σύμφωνα με τη διάρκεια του ύπνου. Εκείνοι που κοιμόντουσαν λιγότερο ή περισσότερο από το κανονικό έδειξαν σημαντικά σοβαρό μεταβολικό σύνδρομο και άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Ohkuma *et al.*, 2014) συνδέοντας έτσι την στέρηση ύπνου και με το μεταβολικό σύνδρομο αλλά και με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Συνοπτικά, υπάρχει πληθώρα εργαστηριακών δεδομένων και μελετών που υποστηρίζουν ότι η βραχεία διάρκεια του ύπνου όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 αλλά επηρεάζει την αντίσταση στην ινσουλίνη, την λειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων, εμφανίζει προδιαβητικά χαρακτηριστικά, επιδεινώνει τον ήδη υπάρχοντα διαβήτη αλλά και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Εικόνα 2.1: Μεταβολικές οδοί που συνδέουν τη διατάραξη του ύπνου με την ανάπτυξη του ΣΔ2.



Εικόνα 2.1:

Μεταβολικές οδοί που συνδέουν τη διατάραξη του ύπνου με την ανάπτυξη του ΣΔ2. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου (A), η μειωμένη διάρκεια ύπνου (B) και ο κιρκαδιανός αποσυγχρονισμός (C) μπορούν να προκαλέσουν μεταβολικές αλλαγές όπως: αύξηση της παραγωγής των κατεχολαμινών με ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (D), αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυση-επινεφριδίων (HPA axis) (E), αύξηση του οξειδωτικού στρες και των αντιδραστικών τύπων οξυγόνου (F), αύξηση της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α) (G) και αύξηση λεπτίνης και μείωση λιπονεκτίνης (H). Οι παραπάνω μεταβολικές και ενδοκρινικές αλλαγές προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων καθώς και δυσανεξία στην γλυκόζη που εν τέλει καταλήγει σε διαβήτη τύπου 2 (I). Πηγή εικόνας: Briancon-Marjollet et al., 2015



Επιπτώσεις στο Ενδοκρινικό Σύστημα και τις Ορμόνες

Παρά τη σαφή συσχέτιση μεταξύ σύντομου ύπνου και μεταβολικών διαταραχών, οι υποκείμενοι ενδοκρινικοί και μοριακοί μηχανισμοί παραμένουν μόνο μερικώς γνωστοί. Μεταξύ των προτεινόμενων μηχανισμών, ο ρόλος του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) και η ενεργοποίηση μέσω του συμπαθητικού συστήματος υποστηρίζονται από το μεγαλύτερο σώμα της βιβλιογραφίας. Η κυκλοφορούσα κορτιζόλη, που αξιολογήθηκε είτε με προφίλ 24 ωρών είτε με μεμονωμένες μετρήσεις των επιπέδων κορτιζόλης το βράδυ, αυξήθηκε ταυτόχρονα με δείκτες της ενεργοποίησης του συμπαθητικού συστήματος (Spiegel *et al.*, 2004a) και των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών (Nedeltcheva *et al.*, 2009b) μετά από ολική ή μερική στέρηση ύπνου (Reynolds *et al.*, 2012; Spiegel *et al.*, 1999, 2004a; Buxton *et al.*, 2010; Leproult *et al.*, 1997; Omisade *et al.*, 2010) καθώς και σε άτομα με συνήθη σύντομο ύπνο (Kumari *et al.*, 2009). Υποστηρίζεται επίσης ότι οι πιθανοί μηχανισμοί για τις επιδράσεις του διαταραγμένου ύπνου στην αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του πνευμονογαστρικού νεύρου και η αύξηση των επιπέδων κυκλοφορίας ορμονών, όπως οι κατεχολαμίνες και η κορτιζόλη (Spiegel *et al.*, 2005; Mesarwi *et al.*, 2013).

Αντίθετα, ορισμένες μελέτες ανέφεραν βλάβες στην ομοιόσταση της γλυκόζης σε άτομα με περιορισμό του ύπνου μαζί με τα επίπεδα αμετάβλητης κορτιζόλης και κατεχολαμίνης (Schmid *et al.*, 2011; Buxton *et al.*, 2010, 2012; Donga *et al.*, 2010). Η πολυπλοκότητα των σχετιζόμενων ενδοκρινικών μηχανισμών μπορεί να αποδειχθεί περαιτέρω με παρατηρήσεις αυξημένων επιπέδων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, χαμηλής κυκλοφορούσας τεστοστερόνης, μειωμένων επιπέδων ορμόνης διέγερσης θυρεοειδούς, εξασθενημένης παλμικότητας της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης (Spiegel *et al.*, 2000; Leproult *et al.*, 2011) και μεταβολών στις λιπιδόφιλες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό (Hayes *et al.*, 2011; Broussard *et al.*, 2012; Al-Disi *et al.*, 2010) σε άτομα με συνήθη σύντομο ύπνο (Patel *et al.*, 2009; Ferrie *et al.*, 2013; Grandner *et al.*, 2013; Miller & Cappuccio, 2013; Martinez-Gomez *et al.*, 2011; Miller *et al.*, 2009; Okun *et al.*, 2009) καθώς και μετά τη στέρηση ύπνου (Vgontzas *et al.*, 2004; Shearer *et al.*, 2001; Haack *et al.*, 2007; Meier-Ewert *et al.*, 2004).

Η εργαστηριακή μελέτη των Spiegel *et al.* (1999) που προαναφέρθηκε, αποκάλυψε άλλη μια επίδραση του χρόνου του ύπνου στη μεταβολική και ενδοκρινική λειτουργία. Παρατηρήθηκε ότι, κατά τη διάρκεια της στέρησης ύπνου η ανοχή στη γλυκόζη και οι συγκεντρώσεις θυροτροπίνης μειώθηκαν σημαντικά. Επιπλέον, η συγκέντρωση της νυχτερινής κορτιζόλης και η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αυξήθηκαν ενώ τα επίπεδα λεπτίνης ήταν στο χαμηλότερο επίπεδο. Η HOMA (Homeostatic model assessment: ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης με μορφή: ανταπόκριση ινσουλίνης [mIU/L] * γλυκόζης [mmol/L] /22,5) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην κατάσταση στέρησης ύπνου σε σύγκριση με την κατάσταση αναπλήρωσης ύπνου (Spiegel *et al.*, 2005). Αυξημένα επίπεδα HOMA είναι ενδεικτικά μειωμένης ανοχής γλυκόζης ή/και ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Σε μία μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα των συνθηκών ύπνου 4,5 και 8,5 ωρών σε υγιείς ενήλικες, η φωσφορυλιωμένη Akt (πρωτεϊνική κινάση B) και η συνολική απόκρισή της, που αντιπροσωπεύουν ένα κρίσιμο βήμα στην οδό σηματοδότησης της ινσουλίνης, μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της στέρησης ύπνου (Broussard *et al.*, 2012). Η μελέτη υποδήλωνε επίσης ότι ο περιορισμός του ύπνου είχε ως αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη σε κυτταρικό επίπεδο. Σε



μια μελέτη ύπνου χρησιμοποιήθηκε η ακτιγραφία, μια συσκευή την οποία φοράει το άτομο προς μελέτη για 7-14 μέρες και καταγράφεται ο κύκλος ύπνου-εγρήγορσης όλο το 24ωρο. Στη μελέτη αυτή τα υποκείμενα κοιμούνταν για 1,4 ώρες ανά νύχτα για 3 εβδομάδες, μετά από τα οποία η ευαισθησία στην ινσουλίνη αρχικά μειώθηκε και στη συνέχεια ανακτήθηκε στην αρχική τιμή. Επιπλέον, η συγκέντρωση της λεπτίνης μειώθηκε ενώ το σωματικό βάρος παρέμεινε αμετάβλητο (Robertson *et al.*, 2013). Στην μελέτη των Klingenberg *et al.* ο οξύς περιορισμός του ύπνου, για παράδειγμα 4 ώρες για 3 διαδοχικές νύχτες, μείωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε υγιείς εφήβους κανονικού βάρους (Klingenberg *et al.*, 2013). Όταν τα ενήλικα άτομα περιορίστηκαν στα δύο τρίτα του συνηθισμένου χρόνου ύπνου, η θερμοϊδική τους πρόσληψη αυξήθηκε χωρίς άλλες αλλαγές στην κατανάλωση ενέργειας ή στις συγκεντρώσεις λεπτίνης και γκρελίνης (Calvin *et al.*, 2013). Στην μελέτη των Reynold *et al.*, 5 ημέρες 4 ωρών ύπνου συσχετίστηκαν με αυξημένη γλυκόζη, ινσουλίνη, κορτιζόλη, λεπτίνη, μειωμένα τριγλυκερίδια και καμία αλλαγή στα επίπεδα τεστοστερόνης (Reynolds *et al.*, 2012). Σε άλλη μελέτη, ο περιορισμός του ύπνου, σε 4 ώρες ανά νύχτα για 4 ημέρες, δεν είχε καμία επίδραση στο προφίλ γλυκόζης, ινσουλίνης ή λεπτίνης, χωρίς στοιχεία αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη (St-Onge *et al.*, 2012).

Συνοπτικά, καταλαβαίνουμε ότι η βραχεία ή μακροχρόνια στέρηση ύπνου οδηγεί σε πολλές ορμονικές και ενδοκρινικές μεταβολές. Τα στοιχεία όμως από τις διάφορες μελέτες που έχουν διεξαχθεί πάνω σε αυτό φαίνονται ποικίλα και πολλές φορές αντικρουόμενα. Χρειάζεται, λοιπόν, περεταίρω διερεύνηση από την επιστημονική κοινότητα προτού καταλήξουμε σε τελικό συμπέρασμα.

Αύξηση βάρους και Παχυσαρκία

Η αυξημένη πρόσληψη τροφής και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα είναι και οι δύο σημαντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι και η διάρκεια του ύπνου μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (Keith *et al.*, 2006) ενώ η απώλειά του μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισής της (Spiegel *et al.*, 2004b). Η στέρηση του ύπνου έχει συσχετιστεί, επίσης, με μείωση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας και με αύξηση των μεταγευματικών συγκεντρώσεων γλυκόζης στο πλάσμα, οι οποίες προκύπτουν από την ασυμμετρική ευθυγράμμιση (Grandner *et al.*, 2012). Μελέτες εγκάρσιας τομής επιδεικνύουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της στέρησης ύπνου και του κινδύνου παχυσαρκίας (von Kries *et al.*, 2002; Gangwisch *et al.*, 2005). Παράλληλα, πολλές προοπτικές μελέτες παρέχουν ισχυρή απόδειξη για μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της έλλειψης ύπνου και της παχυσαρκίας. Σε μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, η συντόμευση της διάρκειας του ύπνου (<10,5 ώρες/ημέρα) στα μικρότερα παιδιά θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο παχυσαρκίας σε ηλικία 7 ετών (Reilly *et al.*, 2005). Οι Sugimori *et al.* αξιολόγησαν τον ύπνο και τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) σε ασθενείς παιδιά ηλικίας 3 και 6 ετών. Ο ύπνος κάτω των 9 ωρών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας στα αγόρια (Sugimori *et al.*, 2004). Σε μια πενταετή μελέτη παρακολούθησης, η στέρηση του ύπνου συσχετίστηκε με ένα υψηλότερο BMI, 5 χρόνια αργότερα, όταν ήταν πια έφηβοι (Snell *et al.*, 2007). Η βραχεία διάρκεια του ύπνου στην παιδική ηλικία συσχετίστηκε με το υπερβολικό βάρος μετά από 3 χρόνια (Lumeng *et al.*, 2007). Σε μια άλλη διαχρονική μελέτη, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της διάρκειας του ύπνου και των μακροπρόθεσμων



αλλαγών στο σπλαχνικό λίπος. Ο σπλαγγικός λιπώδης ιστός (VAT) αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας υπολογιστική τομογραφία κατά τη διάρκεια της δετούς παρακολούθησης. Τα άτομα με λίγες ώρες ύπνου (<6 ώρες / ημέρα) και πολλές ώρες ύπνου (> 9 ώρες / ημέρα) είχαν σημαντική αύξηση του VAT. Επιπλέον, όταν τα άτομα άλλαζαν από λίγες σε φυσιολογικές ώρες ύπνου προστατευόντουσαν από την αύξηση του VAT (Charput *et al.*, 2014). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της στέρησης ύπνου και του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας. Οι Bel *et al.* συσχέτισαν τη διάρκεια του ύπνου και τη ποιότητα διατροφής σε εφήβους. Τα άτομα με ανεπαρκή ύπνο είχαν χαμηλότερο δείκτη ποιότητας διατροφής σε σύγκριση με εκείνα που κοιμούνταν για βέλτιστη διάρκεια (≥ 9 ώρες) (Bel *et al.*, 2013).

Μελέτες προοπτικής και εγκάρσιας μελέτης έχουν επίσης προσδιορίσει τη βραχεία διάρκεια του ύπνου ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την αύξηση του σωματικού βάρους και τη συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα (Morselli *et al.*, 2012; Knutson, 2010). Πειραματικά αποδεικτικά στοιχεία υποστηρίζουν αυτή τη σχέση, καθώς τα άτομα με περιορισμό του ύπνου εκφράζουν την προτίμηση για τρόφιμα πλούσια σε λιπαρά και υδατάνθρακες (Spiegel *et al.*, 2004b; St-Onge *et al.*, 2011) και αυξάνουν την ημερήσια πρόσληψη των θερμίδων τους κατά $\approx 20\%$ (St-Onge *et al.*, 2011; Brondel *et al.*, 2010; Bosy-Westphal *et al.*, 2008, Calvin *et al.*, 2013; Nedeletcheva *et al.*, 2009). Είναι εύλογο, λοιπόν, να υποθεθεί ότι ο ανεπαρκής ύπνος διεγείρει την πρόσληψη τροφής (Charman *et al.*, 2012) και έτσι συμβάλλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου. Επιπλέον, η σύντομη διάρκεια του ύπνου μείωσε την ποσότητα του λίπους που έχασαν υπέρβαρα άτομα κατά τη διάρκεια θερμιδικού περιορισμού (Nedeletcheva *et al.*, 2010). Εντός του σύνθετου δικτύου παραγόντων που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής (Suzuki *et al.*, 2012), η αυξημένη τάση για κατανάλωση σε άτομα που εκτίθενται σε στέρηση ύπνου (Spiegel *et al.* 2004a, 2004b, Nedeletcheva *et al.*, 2010; Guilleminault *et al.*, 2003; St-Onge *et al.*, 2012; Schmid *et al.*, 2008) ή σε ασθενείς με μικρή διάρκεια ύπνου (Charput *et al.*, 2009; Taheri *et al.*, 2004) έχει συνδεθεί με μειωμένα επίπεδα λεπτίνης και αυξημένα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα, προάγοντας, έτσι, την αίσθηση της πείνας κατά τη διάρκεια του ύπνου (Spiegel *et al.*, 2009). Εντούτοις, έχουν επίσης δημοσιευθεί αντίθετα ή αντικρουόμενα αποτελέσματα (Reynolds *et al.*, 2012; van Leeuwen *et al.*, 2010; Omisade *et al.*, 2010; Bosy-Westphal *et al.*, 2008, Nedeletcheva *et al.*, 2009, 2010; Schmid *et al.*, 2009; Simpson *et al.*, 2010) που δείχνουν τον ρόλο άλλων παραγόντων, πχ. μειωμένα επίπεδα ανορεξιογενικού πεπτιδίου YY (PYY) (Magee *et al.*, 2009). Τέλος, έχει βρεθεί ότι οι διαταραχές στους κιρκαδιανούς ρυθμούς επηρεάζουν τις λειτουργίες του μεταβολισμού των τροφίμων, συμπεριλαμβανομένης της πέψης και απορρόφησης των τροφών καθώς και του ενεργειακού μεταβολισμού (Tahara & Shibata, 2013) μέσω των κύριων γονιδίων του ρολογιού (Bmal-1, Clock, Per 1/2, Cry 1 / 2) (Bass, 2012).

Συνοπτικά, είναι ασφαλές να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η ανάπτυξη της παχυσαρκίας λόγω νευροενδοκρινικών αλλαγών που προκαλείται από ανεπαρκή ύπνο αποτελεί έναν επιπλέον ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μεταβολικών ανωμαλιών.

2.2.4 Επιπτώσεις λόγω Εργασίας σε νυχτερινές βάρδιες



Η διαταραχή της εργασίας σε βάρδιες είναι μία από τις διαταραχές του κιρκαδιανού ρυθμού που έχουν αποτελέσει το επίκεντρο πολλών μεγάλων επιδημιολογικών μελετών για τις πιθανές της επιπτώσεις στην υγεία. Η αρμονία μεταξύ των βηματοδοτών που βρίσκονται στο SCN και των περιφερειακών ιστών και ο συγχρονισμός τους με τους περιβαλλοντικούς και τους συμπεριφορικούς κύκλους, όπως ο κύκλος φωτός/σκότους, ο κύκλος ύπνου/αφύπνισης, η πρόσληψη τροφής και η σωματική δραστηριότητα, επηρεάζονται από την εργασία σε βάρδιες. Η πλήρης προσαρμογή του κεντρικού ρολογιού σε νυχτερινή εργασία είναι εξαιρετικά σπάνια στους ανθρώπους, ειδικά υπό περιστρεφόμενα προγράμματα εργασίας (Dumont *et al.*, 2012; Smith & Eastman, 2012; Grundy *et al.*, 2009; Folkard, 2008; Roden *et al.*, 1993). Η ανεπαρκής προσαρμογή σε ακανόνιστο πρότυπο ύπνου οδηγεί σε σημαντική απόκλιση μεταξύ των βιολογικών βηματοδοτών και του περιβάλλοντος διαβίωσης. Οι μεταβολικά δραστικοί ιστοί λαμβάνουν περιβαλλοντικούς δείκτες (πχ. διατροφή και φυσική δραστηριότητα) σε ακατάλληλο χρόνο του κύκλου του βηματοδότη τους με αποτέλεσμα να προκαλούνται διάφορες μεταβολικές επιπτώσεις..

Έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι η εργασία σε βάρδιες και η διαταραχή του κιρκαδιανού ρολογιού επηρεάζουν βαθιά τη μεταβολική λειτουργία και την ομοιοστάση της γλυκόζης. Διατομεακές και αναδρομικές μελέτες έχουν βρει υψηλότερο επιπολασμό του ΣΔ2 (Guo *et al.*, 2012; Monk & Buysse, 2013; Mikuni *et al.*, 1983), δυσανεξία στη γλυκόζη (Mikuni *et al.*, 1983), αντίσταση στην ινσουλίνη (Nagaya *et al.*, 2002; Karlsson *et al.*, 2001), μεταβολικό σύνδρομο (Puttonen *et al.*, 2012; Esquirol *et al.*, 2009; Karlsson *et al.*, 2003), καθώς και υπερινσουλιναμία σε εργαζόμενους σε βάρδιες (Lund *et al.*, 2001; Esquirol *et al.*, 2012). Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης επιβεβαίωσε υψηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 σε εργαζόμενους σε βάρδιες, ιδιαίτερα σε άνδρες, σε όλα τα προγράμματα εργασίας με βάρδιες εκτός από τις απογευματινές και τις μικτές βάρδιες (Gan *et al.*, 2015). Οι εργαζόμενοι σε βάρδιες πήραν, επίσης, περισσότερο βάρος με την πάροδο του χρόνου (Suwazono *et al.*, 2008; Niedhammer *et al.*, 1996). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί βάση μίας άλλης μελέτης όπου οι αποκρίσεις γλυκόζης πλάσματος και ινσουλίνης ήταν σημαντικά υψηλότερες στο ίδιο δοκιμαστικό γεύμα όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της νύχτας σε αντίθεση με τη διάρκεια της ημέρας (Lund *et al.*, 2001). Η επίδραση της εργασίας σε βάρδιες στην ανάπτυξη μεταβολικών ανωμαλιών έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορες προοπτικές μελέτες που διεξάγονται σε άνδρες και γυναίκες που ασχολούνται με εργασία σε βάρδιες. Οι μελέτες έδειξαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου (Kawada & Otsuka, 2014; Suwazono *et al.*, 2006, 2010; Lin *et al.*, 2009; Pietroiusti *et al.*, 2010) και ΣΔ2 (Karlsson *et al.*, 2005; Eriksson *et al.*, 2013; Pan *et al.*, 2011; Kroenke *et al.*, 2007; Morikawa *et al.*, 2001), αν και ορισμένα από αυτά τα ευρήματα έχασαν τη σημασία τους αφού προσαρμόστηκαν οι αλλαγές στο σωματικό βάρος. Όλα τα παραπάνω φαινόμενα φαίνονται να έχουν απήχηση σε ασθενείς που έχουν ήδη αναπτύξει διαβήτη και φαίνεται να επηρεάζονται ιδιαίτερα από τις αρνητικές συνέπειες της εργασίας με βάρδιες (Briancon-Marjollet *et al.*, 2015). Αυξημένα επίπεδα HbA1c (γλυκοζιωμένη αιμοσφαιρίνη) επίσης αναφέρθηκαν σε διαβητικούς που ασχολούνται με εργασία σε βάρδιες και ο ανεπαρκής έλεγχος του διαβήτη συνδέθηκε με τη διάρκεια της περιόδου απασχόλησης και τον αριθμό των ωρών της εργασίας αυτής (Kawachi *et al.*, 1995; Monk & Buysse, 2013; Kawada & Otsuka, 2014; Suwazono *et al.*, 2010; Morikawa *et al.*, 2001).

Μια σουηδική μελέτη παρακολούθησε εργαζόμενους σε βάρδιες για 15 χρόνια και ανέφερε αυξημένο σχετικό κίνδυνο RR για την εμφάνιση ισχαιμικής καρδιακής νόσου (RR=2,8), σε σύγκριση με τους εργαζόμενους κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανεξαρτήτως καπνίσματος και ηλικίας, με παρόμοιο



κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο (Knutson *et al.*, 1986). Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η εργασία με βάρδιες είναι η πιο σημαντική πηγή ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων (Numinem & Karjalainen, 2001). Μια άλλη προοπτική μελέτη διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παθήσεων του κυκλοφορικού συστήματος σε εργαζόμενους σε βάρδιες μετά τον έλεγχο για μη-σχετιζόμενους παράγοντες (Burr, 2006). Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη ≥ 70000 νοσηλευτών, Nurse Health Study II, οι ερευνητές διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου II σε νοσηλευτές, νεαρής και μέσης, ηλικίας που εργάζονται σε κυλιόμενες νυχτερινές βάρδιες (Kroenke *et al.*, 2007). Τα δεδομένα υποδηλώνουν επίσης υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλότερα επίπεδα HDL και αυξημένη εμφάνιση παχυσαρκίας στους εργαζόμενους τη νύχτα από ότι στους εργαζόμενους κατά τη διάρκεια της ημέρας (Morikawa *et al.*, 2007; Karlsson *et al.*, 2001). Μια άλλη πρόσφατη μελέτη που μιμήθηκε την εργασία σε νυχτερινές βάρδιες για σύντομη διάρκεια (10 ημέρες) αποκάλυψε μειωμένη λεπτίνη, αυξημένη γλυκόζη και αντίστροφο ρυθμό κορτιζόλης. Η κιρκαδιανή μη-ευθυγράμμιση προκάλεσε 3 από τα 8 άτομα να παρουσιάσουν μεταγευματικές αποκρίσεις γλυκόζης σε εύρος που ήταν τυπικό για προδιαβητική κατάσταση (Sheer *et al.*, 2009). Οι μηχανιστικοί τρόποι με τους οποίους η εργασία σε βάρδιες μπορεί να προκαλέσει μεταβολική δυσλειτουργία δεν είναι σαφείς, αλλά φαίνεται ότι περιλαμβάνουν ορμονικές αλλοιώσεις και αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος που οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και ανεπαρκή επανόρθωση των β-κυττάρων (Sharma & Kanuru, 2010). Η πιθανότητα αλλαγής του προφίλ της μελατονίνης κατά την κιρκαδιανή απευθυγράμμιση είναι μια άλλη πιθανή οδός, καθώς υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η μελατονίνη μπορεί να αναστέλλει την επαγόμενη από τη γλυκόζη απελευθέρωση ινσουλίνης (Lysenko *et al.*, 2009). Επιπλέον, μοντέλα ζώων που υποβλήθηκαν σε κιρκαδιανές αλλοιώσεις που προσομοίωσαν την εργασία σε βάρδιες είχαν ως αποτέλεσμα τον πρόωρο θάνατο (Penev *et al.*, 1998). Η εργασία σε βάρδιες, λοιπόν, όπως και η στέρηση ύπνου, έχει ενδοκρινικές και μεταβολικές επιπτώσεις, από την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εμφάνιση διαβήτη και παχυσαρκίας έως και την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και την μείωση της LDL.

2.2.5 Σύνδρομο νυχτερινής διατροφής

Το σύνδρομο νυχτερινής διατροφής (NES: Night Eating Syndrome) είναι μια άλλη περίπτωση στην οποία τα διαταραγμένα ρυθμικά πρότυπα ύπνου και φαγητού συσχετίζονται με τη διαταραχή του μεταβολισμού (Howell *et al.*, 2009) και την παχυσαρκία (Colles *et al.*, 2007). Οι ασθενείς με NES καταναλώνουν το περισσότερο ποσό από την ημερήσια πρόσληψη ενέργειάς τους τη νύχτα, αν και η συνολική ημερήσια πρόσληψη τροφής τους είναι παρόμοια με εκείνη των ατόμων ελέγχου (Birketveldt *et al.*, 1999; O'Reardon *et al.*, 2004). Έχουν επίσης μη φυσιολογικούς ρυθμούς μεταβολικών ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης νυκτερινής αύξησης της λεπτίνης, μιας μετατόπισης φάσης στην ινσουλίνη, της κορτιζόλης και της γκρελίνης και ανεστραμμένους 24ωρους ρυθμούς γλυκόζης στο αίμα (Birketveldt *et al.*, 1999; Goel *et al.*, 2009). Είναι ενδιαφέρον ότι το νυχτερινό πρότυπο διατροφής που παρατηρείται σε ασθενείς με NES θυμίζει τις αλλαγές της τροφής στο ποντίκι με μεταλλαγμένο το γονίδιο Clock. Αυτά τα ζώα εμφανίζουν αυξημένη σίτιση κατά τη διάρκεια της κανονικής περιόδου ύπνου, δηλαδή την ημέρα, μαζί με αυξημένη ευαισθησία στην παχυσαρκία που προκαλείται από τη δίαιτα (Turek *et al.*, 2005). Δεν είναι σίγουρο όμως εάν οι



δυσμενείς μεταβολικές συνέπειες της απώλειας ύπνου (και των συνοδευτικών αλλαγών στη σίτιση) οφείλονται στους διαταραγμένους κιρκαδιανούς ρυθμούς καθατούς, στον αλλαγμένο ύπνο ή σε κάποιο συνδυασμό των δύο. Παρ' όλα αυτά, οι παραπάνω παρατηρήσεις στον άνθρωπο καταδεικνύουν ότι ο συγχρονισμός των περιόδων σίτισης/νηστείας και εγρήγορσης/ανάπαυσης με τον κύκλο φωτός/σκότους επηρεάζει τη σταθερότητα του σωματικού βάρους.

Είναι πλέον σαφές και ασφαλές να συμπεράνουμε ότι η διατάραξη του κιρκαδιανού ρυθμού μέσω οποιασδήποτε μορφής διατάραξης του ύπνου, και επομένως των χρονικών φωτεινών σημάτων στο SCN, έχει σημαντικά αρνητικά αποτελέσματα τόσο σε ενδοκρινικό όσο και σε μεταβολικό επίπεδο με τις κύριες επιπτώσεις που διακρίνονται να είναι η ανοχή στη γλυκόζη, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ2 και παχυσαρκίας, καθώς και ποικίλες άλλες ορμονικές αλλαγές.



2.3 Παράγοντες μη-φωτεινών σημάτων

Έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι το φυσικό φως του ήλιου είναι ο κύριος zeitgeber για το ανθρώπινο βιολογικό ρολόι. Η πρωινή φωτεινή φάση του φωτός προχωρά ενώ η βραδινή φωτεινή φάση καθυστερεί το κιρκαδιανό ρολόι (Honma & Honma, 1988; Minor *et al.*, 1991). Ωστόσο, σε μία έρευνα βρέθηκε ότι περίπου οι μισοί τυφλοί άνθρωποι δείχνουν φυσιολογικό συγχρονισμό του κιρκαδιανού ρυθμού στη μελατονίνη του πλάσματος, αλλά οι άλλοι μισοί εμφάνισαν αλλοιωμένους ή ελεύθερους ρυθμούς (Lockley *et al.*, 1997). Επιπλέον, τα μη-φωτεινά ερεθίσματα, όπως ένα βεβιασμένο πρόγραμμα ύπνου/αφύπνισης, έχουν αναφερθεί ότι συγχρονίζουν τους ενδογενείς κιρκαδιανούς ρυθμούς, εντελώς τυφλών ατόμων, σε μη-24ωρο πρόγραμμα, ενώ ζουν σε υπό σταθερό ασθενές φως (Klerman *et al.*, 1998). Αυτό αποδεικνύει ότι και τα μη-φωτεινά ερεθίσματα δρουν ως χρονικά στοιχεία για το ανθρώπινο βιολογικό ρολόι. Ο χρόνος γεύματος, η περιεκτικότητα της διατροφής, κάποιες μεμονωμένες ουσίες και η άσκηση έχουν αποδειχθεί ικανοί, μη-φωτεινοί, παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν το ρολόι.

2.3.1 Χρονισμός γεύματος

Ο χρόνος γεύματος έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να επηρεάσει το καθημερινό μοτίβο στα γλυκοκορτικοειδή και τα κιρκαδιανά ρολόγια σε μεταβολικούς ιστούς όπως ο λιπώδης ιστός, το ήπαρ και το πάγκρεας, όχι όμως τον SCN, σε μελέτες σε ζώα (Stokkan *et al.*, 2001; Patton & Mistlberger, 2013). Έχει αποδειχθεί, επίσης, πρόσφατα ότι σχετίζεται και με τη ρύθμιση του σωματικού βάρους, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανοχή στη γλυκόζη (Arble *et al.*, 2009; Scheer *et al.*, 2009; Fonken *et al.*, 2010; Salgado-Delgado *et al.*, 2010). Ωστόσο, ο μηχανισμός είναι άγνωστος. Αυτές οι παρατηρήσεις φαίνεται να είναι ανεξάρτητες από την 24ωρη πρόσληψη θερμίδων και τα επίπεδα δραστηριότητας (Garaulet *et al.*, 2013). Η αντίληψη ότι ο χρονισμός των γευμάτων μπορεί να αλλάξει τον χρονισμό ορισμένων ρολογιών μέχρι στιγμής βασίστηκε κυρίως σε πειραματικά δεδομένα ζώων. Ο Stokkan και οι συνεργάτες του (Stokkan *et al.*, 2001) χειρίστηκαν τον χρονισμό της διαθεσιμότητας της τροφής σε αρουραίους και άλλαξαν αποτελεσματικά τους ρυθμούς έκφρασης των γονιδίων του ρολογιού σε περιφερειακούς ιστούς, ενώ το SCN παρέμεινε συγχρονισμένο στον κύκλο φωτός/σκότους. Επόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι όταν τα πειραματόζωα τρώνε φαγητό σε «λάθος χρόνο» γίνονται παχύσαρκα, αν και έχουν την ίδια ενεργειακή πρόσληψη (Arble *et al.*, 2009; Fonken *et al.*, 2010; Salgado-Delgado *et al.*, 2010). Οι δραματικές αλλαγές στο χρόνο γεύματος, όπως η περιορισμένη πρόσβαση σε τροφή κατά τη διάρκεια της ημέρας σε νυκτόβια τρωκτικά, έχουν αποδειχθεί ότι όχι μόνο οδηγούν σε επιταχυνόμενη αύξηση βάρους και εξασθενημένη ανοχή στη γλυκόζη, αλλά και σε εσωτερικό αποσυγχρονισμό μεταξύ του κεντρικού και του περιφερειακού ρολογιού, μια κατάσταση όπου διαφορετικά ρολόγια σε όλο το σώμα είναι εκτός συγχρονισμού (Asher & Sassone-Corsi, 2015). Ο εσωτερικός αποσυγχρονισμός έχει προταθεί ότι υπογραμμίζει τις δυσμενείς επιπτώσεις των μη φυσιολογικών προγραμμάτων σίτισης.

Στους ανθρώπους, οι Kräuchi *et al.* (2002) εξέτασαν τις επιδράσεις ενός μεμονωμένου γεύματος, πλούσιου σε υδατάνθρακες, στους καθημερινούς ρυθμούς της μελατονίνης, της θερμοκρασίας του



σώματος του πυρήνα και του καρδιακού ρυθμού. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι ένα μεγάλο γεύμα το πρωί μπορεί να αλλάξει τη θερμοκρασία του σώματος και τους ρυθμούς του καρδιακού ρυθμού σε μια προηγούμενη φάση, κατά περίπου 1 ώρα, ενώ οι ρυθμοί μελατονίνης παρέμειναν αμετάβλητοι. Αυτή η παρατήρηση έδειξε ότι τα μοτίβα γεύματος μπορούν δυνητικά να αποσυνδέσουν τους κεντρικούς και περιφερειακούς ρυθμούς και στους ανθρώπους.

Η Wehrens και οι συνάδελφοί της (2017) χρησιμοποίησαν ένα ελεγχόμενο κιρκαδιανό πρωτόκολλο για να μελετήσουν τις συνέπειες μιας μετατόπισης 5 ωρών στο χρονοσύνθετο του γεύματος σε κεντρικά και περιφερειακά ρολόγια και στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Οι συμμετέχοντες ελέγχθηκαν δύο φορές, πρώτα αφού καταναλώσανε τρία ισοθερμικά γεύματα κάθε 5 ώρες, ξεκινώντας 30 λεπτά μετά το ξύπνημα και μια δεύτερη φορά μετά την αλλαγή αυτής της ακολουθίας σε 5 ώρες αργότερα. Συγκρίνοντας τα προφίλ γλυκόζης μετά από αυτά τα γεύματα, οι συγγραφείς δείχνουν μια δραματική μεταβολή στο χρόνο των κιρκαδιανών ρυθμών γλυκόζης κατά περίπου 6 ώρες. Επειδή όμως αυτά τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού και σε έλλειψη ύπνου, σωματικής δραστηριότητας και κανονικών κύκλων σίτισης/νηστείας, τα αποτελέσματα δεν σχετίζονται με κανένα οξύ αποτέλεσμα του χρονοσύνθετου του γεύματος. Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα ινσουλίνης μετατοπίστηκαν μόνο κατά 3 ώρες ενώ ο ρυθμός στα τριγλυκερίδια δεν μετατοπίστηκε καθόλου. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι αλλαγές στους ρυθμούς της ινσουλίνης ή των συγκεντρώσεων των τριγλυκεριδίων δεν μπορούν να εξηγήσουν εύκολα την επίδραση του χρόνου γεύματος στα προφίλ γλυκόζης.

Άλλα πειραματικά δεδομένα υπό ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες έχουν δείξει ότι 12ωρη αντιστροφή του κύκλου νηστείας/σίτισης και ύπνου/αφύπνισης (δηλαδή, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης κατά τη διάρκεια της βιολογικής νύχτας και της νηστείας κατά τη διάρκεια της βιολογικής ημέρας) είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Η κατανομή της πρόσληψης θερμίδων στην κανονική αφύπνιση, φαίνεται να επηρεάζει την επιτυχία της θεραπείας απώλειας βάρους (Jakubowicz *et al.*, 2013). Επιπλέον, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε άτομα από την Ισπανία, ο χρόνος του κύριου γεύματος (δηλαδή, το μεσημεριανό γεύμα σε αυτόν τον συγκεκριμένο πληθυσμό) ήταν προγνωστικό για την επιτυχία απώλειας βάρους κατά τη διάρκεια μιας διατροφικής παρέμβασης 20 εβδομάδων που πραγματοποιήθηκε σε 420 παχύσαρκα και υπέρβαρα άτομα και αυτό το φαινόμενο ήταν ανεξάρτητο από τη συνολική πρόσληψη θερμίδων 24 ωρών (Garaulet *et al.*, 2013). Ένα άλλο σχετικό αποτέλεσμα από την ίδια μελέτη ήταν ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη ήταν χαμηλότερη σε όσους έτρωγαν αργότερα σε σύγκριση με όσους έτρωγαν νωρίτερα. (Garaulet *et al.*, 2013) Στην επεμβατική μελέτη των Bandin *et al.* (2015) δείχνουν ότι η χρονική καθυστέρηση ενός πανομοιότυπου γεύματος για μια εβδομάδα έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες ενεργειακές δαπάνες ανάπαυσης πριν από το γεύμα, αμετάβλητες ενεργειακές δαπάνες μετά την κατανάλωση, μειωμένη οξείδωση υδατανθράκων νηστείας, μειωμένη ανοχή γλυκόζης, αμβλύ καθημερινό προφίλ συγκεντρώσεων ελεύθερης κορτιζόλης και μειωμένη θερμική επίδραση των τροφίμων στη θερμοκρασία σώματος (μέτρηση θερμοκρασίας καρπού).

2.3.2 Περιεκτικότητα γευμάτων



Είναι σαφές ότι τα περιφερειακά ρολόγια βασίζονται στα σήματα του SCN για να συγχρονιστούν. Όπως, όμως, ο χρόνος γεύματος είναι ικανός να επηρεάσει τον συγχρονισμό αυτό, έτσι και κάποια θρεπτικά συστατικά μπορούν να επηρεάσουν κάποια περιφερειακά ρολόγια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό.

Το ήπαρ μπορεί να προσαρμοστεί σε νέους χρόνους σίτισης εντός περίπου 3 ημερών, ενώ ο νεφρός, η καρδιά, το πάγκρεας και ο πνεύμονας χρειάζονται περισσότερο (Stokkan *et al.*, 2001; Damiola *et al.*, 2000). Επειδή τα ρολόγια του ήπατος παρασύρονται γρήγορα από τα σήματα των γευμάτων, πολλοί ερευνητές το έχουν χρησιμοποιήσει για να διευκρινίσουν τα χαρακτηριστικά και τους μηχανισμούς της επιρροής των γευμάτων και των ουσιών στον συγχρονισμό των ρολογιών. Αποκαλύπτεται ότι η ισορροπία μεταξύ του όγκου των τροφίμων και των διαστημάτων λιμοκτονίας είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τον προσδιορισμό της φάσης του ρολογιού του ήπατος. Το πρωινό είναι συνήθως το πιο αποτελεσματικό γεύμα για τον προσδιορισμό της φάσης του ρολογιού του ήπατος σε μελέτες ποντικών που μιμούνται τα ανθρώπινα πρότυπα διατροφής, επειδή το πρωινό καταναλώνεται μετά τη μεγαλύτερη διάρκεια αφαγίας (Hirao *et al.*, 2010). Έτσι, το δείπνο αργά το βράδυ ή τα σνακ τα μεσάνυχτα, αλλάζουν την περίοδο της πείνας και μεταβάλλουν σημαντικά τη φάση των περιφερειακών ρολογιών (Kuroda *et al.*, 2012). Τα θρεπτικά συστατικά που ευθύνονται για την ταχεία μετατόπιση φάσης στο ρολόι του ήπατος ερευνήθηκαν επίσης και αποκάλυψαν ότι ένας συνδυασμός υδατανθράκων και πρωτεϊνών είναι απαραίτητος για την επαναφορά των ρολογιών του ήπατος, ενώ η πρωτεΐνη, η ζάχαρη ή το λάδι είναι ανεπαρκής (Hirao *et al.*, 2009). Παρατηρήθηκε επίσης ότι, τα ρολόγια του ήπατος μπορούν να επαναρυθμιστούν με ενδοπεριτοναϊκή ένεση γλυκόζης σε συνδυασμό με αμινοξέα αλλά όχι με το καθένα ξεχωριστά (Oike *et al.*, 2011a). Καθώς η πρόσληψη γλυκόζης στο αίμα μετά την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών σχετίζεται με το μέγεθος της μετατόπισης της φάσης στο ήπαρ, όταν η πρωτεΐνη περιλαμβάνεται στην τροφή τα γρήγορα εύπεπτα άμυλα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη εμφανίζουν μεγάλη επιρροή στα ρολόγια του ήπατος (Itokawa *et al.*, 2013). Οι μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν την ταχεία μετατόπιση φάσης στο ρολόι του ήπατος που προκαλείται από θρεπτικά συστατικά έχει σταδιακά διευκρινιστεί. Τριάντα λεπτά σίτισης μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλεί γρήγορα την παροδική έκφραση των γονιδίων *Per2* και *Dec1*, του κύριου ρολογιού, και μετατόπιση της φάσης του ρολογιού στα συκώτια αρουραίων (Wu *et al.*, 2010). Η σίτιση μετά από νηστεία αυξάνει το *Per2* και μειώνει το *Per1* (Vollmers *et al.*, 2009), εντός δύο ωρών αυξάνει το *Per2* και μειώνει το *Rev-erba* (Tahara *et al.*, 2011) και εντός 1 ώρας αυξάνει τα *Per1*, *Per2* και *Dec1* ενώ μειώνει το *Rev-erba* στο συκώτι του ποντικίου (Oike *et al.*, 2011a). Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τα θρεπτικά συστατικά που περιέχουν γλυκόζη και αμινοξέα προκαλούν ταχείες αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων του ρολογιού, ειδικά στα *Per2* και *Rev-erba*, με αποτέλεσμα την αλλαγή της φάσης. Επειδή η επαγωγή *Per2* και η μείωση του *Rev-erba* μετά την πρόσληψη τροφής δεν προκαλείται σε ποντίκια με ανεπάρκεια ινσουλίνης που έχουν υποστεί θεραπεία, η ινσουλίνη είναι η υποψήφια ορμόνη που μπορεί να επαναφέρει τα περιφερειακά ρολόγια μέσω των σημάτων της σίτισης (Tahara *et al.*, 2011). Πράγματι, μια ένεση ινσουλίνης προκαλεί ταχεία αλλαγή στην έκφραση *Per2* και *Rev-erba* και μετατοπίζει τη φάση των ρολογιών του ήπατος. Η ινσουλίνη που προστέθηκε στα καλλιεργημένα ηπατοκύτταρα αρουραίου προκαλεί επίσης ταχεία έκφραση των γονιδίων *Per1*, *Per2* και *Dec1* (Yamajuku *et al.*, 2012). Εκτός από το συκώτι, τα γονίδια του ρολογιού επηρεάζονται γρήγορα με ένεση ινσουλίνης σε ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς, όπως ο μυς και ο λιπώδης ιστός, αλλά όχι σε ιστούς που δεν είναι ευαίσθητοι στην ινσουλίνη, όπως



ο πνεύμονας και ο εγκέφαλος, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ινσουλίνη εμπλέκεται στην ταχεία επαναφορά της το ρολόι από θρεπτικά συστατικά σε ορισμένους περιφερειακούς ιστούς (Yamaizuku *et al.*, 2012).

Δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και Κετογονική δίαιτα

Η σίτιση των ποντικών με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (HFD: High Fat Diet) *ad libitum*, υπό συνεχές σκοτάδι, παρατείνει την περίοδο του κιρκαδιανού ρυθμού κίνησης μέσα σε λίγες εβδομάδες (Kohsaka *et al.*, 2007). Υπό κανονικές συνθήκες φωτός/σκοτούς, μια δίαιτα HFD ελαττώνει το εύρος του ρυθμού σίτισης ημέρας/νύχτας και του ρυθμού της γονιδιακής έκφρασης των ρολογιών στους λιπώδεις ιστούς και στο ήπαρ. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι μια HFD προκαλεί μια φάση προόδου των ρολογιών του ήπατος και των αλλαγμένων ρυθμών σίτισης (Eckel-Mahan *et al.*, 2013; Pendergast *et al.*, 2013). Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι μια HFD επηρεάζει το κεντρικό ρολόι ή/και τη διατροφική συμπεριφορά.

Η κετογονική δίαιτα, η οποία περιλαμβάνει υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες, μειώνει τον ρυθμό της κιρκαδιανής δραστηριότητας υπό σταθερό σκοτάδι και ο ρυθμός έκφρασης του ρολογιού και των γονιδίων που ελέγχονται από το ρολόι εμφανίζουν μία φάση προόδου στους περιφερειακούς ιστούς υπό φυσιολογική κατάσταση φωτός/σκοτούς (Oishi *et al.*, 2009). Είναι ενδιαφέρον ότι οι κετογονικές δίαιτες σχεδιάστηκαν για να μιμούνται τη φυσιολογική ανταπόκριση στην πείνα και οι υποθερμιακές καταστάσεις προκαλούν μια πρόοδο της φάσης στους κιρκαδιανούς ρυθμούς της κινητικής δραστηριότητας (Challet *et al.*, 1998). Κάποιες μελέτες δείχνουν ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, που αυξάνονται από μια κετογονική δίαιτα, στο πλάσμα μπορεί να είναι οι βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα ρολόγια (Shirai *et al.*, 2007; Gutman *et al.*, 2012). Μια άλλη, σχετικά πρόσφατη, μελέτη έδειξε ότι μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά προκαλεί μια μεγάλης κλίμακας αναδιοργάνωση της ταλάντωσης στην μεταγραφή γονιδίων και τους μεταβολίτες του ήπατος (Eckel-Mahan *et al.*, 2013). Ένας τέτοιος επαναπρογραμματισμός των συστημάτων του κιρκαδιανού ρολογιού με HFD είναι ιδιαίτερα αναστρέψιμος μέσα σε λίγες εβδομάδες.

2.3.3 Άλλα συστατικά διατροφής

Αρκετά άλλα συστατικά τροφίμων επηρεάζουν επίσης τα κιρκαδιανά ρολόγια. Η καφεΐνη που περιέχεται στα τρόφιμα και τα ποτά έχει βρεθεί ότι παρατείνει τους κιρκαδιανούς κινητικούς ρυθμούς στη μύγα *Drosophila* (φρουτόμυγα) και τα ποντίκια (Wu *et al.*, 2009; Oike *et al.*, 2011b). Η δόση της καφεΐνης που απαιτείται για να επηρεάσει τους κιρκαδιανούς ρυθμούς είναι περίπου 0,05%, που ισοδυναμεί με τη δόση που περιέχεται στον καφέ. Πράγματι, η κατανάλωση καφέ (όχι ντεκαφεϊνέ) σε τακτά χρονικά διαστήματα, καφέ παρατείνει τον κιρκαδιανό ρυθμό δραστηριότητας σε ποντίκια υπό συνεχές σκοτάδι (Oike *et al.*, 2011). Είναι ενδιαφέρον ότι η καφεΐνη παρατείνει την κιρκαδιανή περίοδο ακόμη και σε κύτταρα σε καλλιέργεια και σε ιστούς ποντικών και το ανάλογό της, η θεοφυλλίνη, επιμηκύνει τους κιρκαδιανούς ρυθμούς στα είδη *Neurospora* (μύκητας), *Chlamydomonas* (φύκη), *Drosophila*, ακόμη και σε φυτά (Wu *et al.*, 2009; Feldman *et al.*, 1975;



Goodenough & Bruce, 1980; Bollig *et al.*, 1978). Η καφεΐνη, ή η θεοφυλλίνη, μπορεί επομένως να επηρεάσει ένα θεμελιώδες μέρος του κιρκαδιανού συστήματος.

Μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι επηρεάζει επίσης την έκφραση του κιρκαδιανού γονιδίου σε ποντίκια. Η κατανάλωση μιας διαίτας που περιέχει 4% NaCl για περισσότερο από 2 εβδομάδες προκαλεί πρόοδο φάσης στο ρολόι και στα γονίδια που ελέγχονται από το ρολόι σε περιφερειακούς ιστούς, ενώ οι ρυθμοί της κινητικής δραστηριότητας, συμπεριλαμβανομένων των συμπεριφορών σίτισης και κατανάλωσης δεν επηρεάζονται (Oike *et al.*, 2010). Αυτό το φαινόμενο πρόωρης εκδήλωσης φάσης του ρολογιού μπορεί να είναι παρόμοιο με τον ισχυρό συγχρονισμό των ηπατικών ρολογιών από απλούς υδατάνθρακες (Itoikawa *et al.*, 2013), όπως προαναφέραμε πιο πάνω, επειδή μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι αυξάνει την έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης στους πεπτικούς ιστούς και οδηγεί σε οξεία πρόσληψη γλυκόζης στο αίμα μετά τη σίτιση (Oike *et al.*, 2010).

Μερικοί ερευνητές ανέφεραν ότι ορισμένα συστατικά τροφίμων επηρεάζουν την έκφραση του γονιδίου του ρολογιού *in vitro*. Η ρεσβερατρόλη, μια πολυφαινόλη που βρίσκεται στο κόκκινο κρασί, επαναρυθμίζει τα ρολόγια ενώ η χαρμίνη (harmine), η οποία είναι ένα αλκαλοειδές που βρίσκεται σε πολλά φυτά, παρατείνει την περίοδο των ρολογιών στους ινοβλάστες (Oike *et al.*, 2008; Onishi *et al.*, 2012). Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τόσο τα κεντρικά όσο και τα περιφερειακά κιρκαδιανά ρολόγια μπορούν να επηρεαστούν από κάποια συστατικά της διατροφής.

2.3.4 Φυσική δραστηριότητα και Άσκηση

Η φυσική δραστηριότητα είναι γνωστή για τις πολλαπλές ευεργετικές ιδιότητες που έχει στην υγεία, ιδιαίτερα όταν εκτελείται σε καθημερινή βάση. Παρόλα αυτά έχει σημασία ο ώρα εκτέλεσής της κατά τη διάρκεια της ημέρας ώστε να ευθυγραμμίζεται με της περιόδους εγρήγορσης και ανάπαυσης που προκύπτουν από τον κιρκαδιανό μας ρυθμό και με την έκκριση μελατονίνης τη νύχτα. Πράγματι, η φυσική δραστηριότητα που πραγματοποιείται μετά την έναρξη της έκκρισης μελατονίνης, μπορεί να καθυστερήσει την κιρκαδιανή φάση της (Buxton *et al.*, 2003). Άλλες μελέτες δείχνουν ότι η σωματική άσκηση έχει θετικά αποτελέσματα και μπορεί να λειτουργήσει ως συγχρονιστής του κιρκαδιανού συστήματος (Atkinson *et al.*, 2007; Bruno *et al.*, 2016). Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη σωματική άσκηση ως χρονοδότη συγχρονισμού του ανθρώπινου κιρκαδιανού ρολογιού μη σχετιζόμενου με το φως (Calogiuri *et al.*, 2009, 2010; Carandente *et al.*, 2006). Οι επιδράσεις της φυσικής δραστηριότητας στις κιρκαδιανές αλλαγές φάσεων φαίνεται να εξαρτώνται από τη διάρκεια, την ένταση και τη συχνότητα (Montaruli *et al.*, 2005; Dovio *et al.*, 2010; Di Lorio *et al.*, 2012; Marmotti *et al.*, 2014; Vitale *et al.*, 2017).

Οι Buxton *et al.* ανέφεραν μια καμπύλη απόκρισης φάσης για μία μόνο περίοδο άσκησης υψηλής έντασης (75% VO₂max) (Buxton *et al.*, 2003). Η σωματική άσκηση τα μεσάνυχτα προκάλεσε καθυστερήσεις φάσης στην καμπύλη ανταπόκρισης φάσεως, ενώ προκάλεσε πρόωρη εκδήλωση φάσης όταν η άσκηση πραγματοποιήθηκε νωρίς το απόγευμα. Το μέγεθος της μετατόπισης φάσης που προκλήθηκε από την άσκηση μίας καθορισμένης περιόδου ήταν μικρότερη από εκείνη που παράγεται από το έντονο φως (Honma & Honma, 1988; Minors *et al.*, 1991). Δεδομένου ότι άλλα στοιχεία δείχνουν ότι μία μόνο περίοδος σωματικής άσκησης δεν έχει καμία επίδραση στους



κιρκαδιανούς ρυθμούς της μελατονίνης πλάσματος (Miyazaki *et al.*, 2001) και στη θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος (Edwards *et al.*, 2002), φαίνεται ότι μία μόνο άσκηση μπορεί να είναι, στην καλύτερη περίπτωση, μόνο ένας αδύναμος *zeitgeber* για τον κιρκαδιανό βηματοδότη του ανθρώπου. Όσον αφορά την επίδραση της τακτικής σωματικής άσκησης στον κιρκαδικό ρυθμό, υπάρχουν καλές ενδείξεις ότι ο κιρκαδιανός ρυθμός της μελατονίνης στο πλάσμα σε εντελώς τυφλούς ανθρώπους συγχρονίζεται σε ένα αυστηρό πρόγραμμα ύπνου-αφύπνισης περιόδου 23,8 ωρών, το οποίο περιελάμβανε μια καθημερινή περίοδο άσκησης σε εργονομόμετρο ποδηλάτου για 10 λεπτά 6 ώρες μετά το ξύπνημα (Klerman *et al.*, 1998). Επιπλέον, οι Miyazaki *et al.* ανέφεραν ότι η καθημερινή σωματική άσκηση για 2 ώρες δύο φορές την ημέρα συνοδεύτηκε από συγχρονισμό του κιρκαδιανού ρυθμού της μελατονίνης πλάσματος σε αυστηρό πρόγραμμα ύπνου 23,6 ωρών υπό συνθήκες χαμηλού φωτισμού, ενώ τα άτομα ελέγχου, τα οποία δεν έκαναν άσκηση, παρουσίασαν καθυστερημένη εκδήλωση φάσης του ρυθμού μελατονίνης (Miyazaki *et al.*, 2001). Επιπλέον, οι Barger *et al.* ανέφεραν ότι η καθημερινή σωματική άσκηση τη νύχτα επιτάχυνε τον επαναπροσδιορισμό του κιρκαδιανού ρυθμού της μελατονίνης πλάσματος σε καθυστέρηση φάσης 9 ωρών του προγράμματος ύπνου-αφύπνισης (Barger *et al.*, 2004). Συνολικά, αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η καθημερινή σωματική άσκηση επηρεάζει τον ανθρώπινο κιρκαδιανό βηματοδότη, ενώ, κάπως παράδοξα, μελέτες που χρησιμοποιούν αυστηρό πρόγραμμα ύπνου-αφύπνισης (όπου οι κανονικές φυσικές δραστηριότητες δείχνουν ρυθμικότητα) δεν παρείχαν υποστήριξη για τα φαινόμενα αλλαγής φάσεων ή/και τον συγχρονισμό που προκαλείται από τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης.

Οι Yamanaka *et al.* προσπάθησαν να εξετάσουν το παράδοξο αυτό εξετάζοντας την επίδραση της τακτικής σωματικής άσκησης στην επανάληψη του κύκλου ύπνου/αφύπνισης και στον κιρκαδιανό ρυθμό της μελατονίνης πλάσματος σε μια 8ωρη φάση του προγράμματος ύπνου-αφύπνισης υπό συνθήκες χαμηλού φωτισμού με εναλλασσόμενη άσκηση και ξεκούραση κάθε 15 λεπτά για 2 ώρες μετά την πρόωρη εκδήλωση φάσης της αφύπνισης στην ομάδα άσκησης και ακινησία στην ομάδα ελέγχου (Yamanaka *et al.*, 2010). Αποδείχθηκε ότι η καθημερινή σωματική άσκηση διευκόλυνε τον επαναπροσδιορισμό του κύκλου ύπνου-αφύπνισης αλλά όχι του κιρκαδιανού ρυθμού της μελατονίνης πλάσματος. Παρόλο που ο κιρκαδιανός ρυθμός της μελατονίνης στο πλάσμα είχε καθυστερημένη εκδήλωση φάσης την τελευταία ημέρα του προχωρημένου προγράμματος ύπνου, το ποσό αυτής της καθυστέρησης ήταν μικρότερο στην ομάδα άσκησης από ότι στην ομάδα ελέγχου χωρίς άσκηση. Επίσης, οι Barger *et al.* ανέφεραν ότι η τακτική σωματική άσκηση τα μεσάνυχτα προκάλεσε μεγαλύτερη καθυστέρηση εκδήλωση φάσης και διευκόλυνε τον επανασυγχρονισμό στην 9ωρη καθυστέρηση στο πρόγραμμα ύπνου-αφύπνισης υπό συνθήκες χαμηλού φωτισμού (Barger *et al.*, 2004). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η κατεύθυνση της μετατόπισης φάσης της μελατονίνης που παράγεται από την άσκηση είναι διαφορετική από εκείνη που παράγεται από την αλλαγή του προγράμματος ύπνου-αφύπνισης. Με άλλα λόγια, η καθημερινή σωματική άσκηση μπορεί να επηρεάσει τον κιρκαδιανό ρυθμό της μελατονίνης στο πλάσμα μόνο έμμεσα.

Σε μία μελέτη που ακολούθησε παρόμοιο πρωτόκολλο με εκείνη των Yamanaka *et al.*, αλλά με έντονο αντί ασθενές φως, το έντονο φως διευκόλυνε τον επανασυγχρονισμό των κιρκαδιανών ρυθμών σε 8ωρη πρόοδο του προγράμματος ύπνου (Yamanaka *et al.*, 2014). Η σωματική άσκηση υπό έντονο φως επιτάχυνε σημαντικά τον επανασυγχρονισμό στην πρόωρη εκδήλωση φάσης 8 ωρών του προγράμματος ύπνου-αφύπνισης όχι μόνο του κύκλου ύπνου-αφύπνισης αλλά και του κιρκαδιανού ρυθμού της μελατονίνης πλάσματος. Αντίθετα, η ομάδα ελέγχου (που δεν ασκήθηκαν), παρόλο που



έδειξαν επίσης επανασυγχρονισμό του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, δεν έδειξαν σημαντική αλλαγή φάσης από τις βασικές τιμές στον κιρκαδικό ρυθμό της μελατονίνης τους πλάσματος τους όταν ξεκίνησαν το ελεύθερο μέρος του πρωτοκόλλου. Δηλαδή, ο εσωτερικός αποσυγχρονισμός μεταξύ του κύκλου ύπνου-αφύπνισης και του κιρκαδιανού ρυθμού της μελατονίνης πλάσματος είχε συμβεί στην ομάδα ελέγχου. Σε αυτήν τη μελέτη, με πολυσωματογραφία ύπνου κατά τη διάρκεια της βασικής και προχωρημένης περιόδου ύπνου του πρωτοκόλλου παρατηρήθηκε ότι κατά τη διάρκεια του προχωρημένου τμήματος ύπνου, τα άτομα ελέγχου (χωρίς άσκηση) παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη απόδοση στον ύπνο τους, με την αύξηση της εγρήγορσης μετά την έναρξη του ύπνου, ενώ η ομάδα άσκησης διατήρησε την απόδοση του ύπνου στις τιμές αναφοράς κατά τη διάρκεια της προχωρημένης περιόδου ύπνου (Yamanaka *et al.*, 2014). Αυτές οι δύο μελέτες (Yamanaka *et al.*, 2010, 2014) δείχνουν ότι η επίδραση της σωματικής άσκησης στο ανθρώπινο κιρκαδιανό σύστημα εξαρτάται από τις συνθήκες φωτός κατά διάρκεια της άσκησης.

Συνοψίζοντας, η άσκηση μπορεί να επηρεάσει θετικά ή αρνητικά την φάση του κιρκαδιανού ρυθμού και του ρυθμού μελατονίνης πλάσματος επηρεάζοντας σε μεγάλο βαθμό τον χρονισμό της σε σχέση με το κιρκαδιανό ρολόι. Η ένταση του φωτός και η διάρκεια της άσκησης είναι επίσης παράγοντες που επηρεάζουν τον χρονισμό αυτό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : Χρονοδιατροφή

Το ερώτημα του πότε είναι σωστό να τρώμε είναι διαχρονικό στην ανθρώπινη ιστορία. Οι αρχαίοι Έλληνες κατανάλωναν τρία έως τέσσερα γεύματα, με το πρωινό και το βραδινό γεύμα να θεωρείται πιο σημαντικό (Matalas *et al.*, 2001). Στη ρωμαϊκή εποχή, το πρωινό καταναλωνόταν την αυγή, αν και δόθηκε μεγαλύτερη έμφαση στο φαγητό αργότερα την ημέρα, ιδίως μεταξύ των ανώτερων κοινωνικών τάξεων (Matalas *et al.*, 2001). Αντίθετα, οι φτωχότερες κοινωνικές τάξεις έτρωγαν τα γεύματά τους σύμφωνα με τα πρότυπα της τότε χειρωνακτικής εργασίας που συγχρονιζόταν με τον κύκλο νύχτας-ημέρας (Matalas *et al.*, 2001). Στον ισλαμικό κόσμο, ο κύκλος φωτός/σκότους υπαγόρευε συχνά τον χρονισμό του γεύματος. Η κατανάλωση ενός γεύματος πριν από την ανατολή του ηλίου θεωρείτο ιερή τελετή που προετοίμαζε το ανθρώπινο σώμα για νηστεία και προωθούσε την καλή υγεία. Οι αρχαίοι γιατροί της Ανδαλουσίας πίστευαν στη σημασία της κατανάλωσης δύο έως τριών γευμάτων την ημέρα χωρισμένα με διαστήματα 6-12 ωρών ανάλογα με τη φύση του ατόμου και την κατάσταση της υγείας του (Salas-Salvado *et al.*, 2006). Μέχρι το μεσαίωνα, ωστόσο, το πρωινό στην Ευρώπη θεωρήθηκε αμαρτωλή πράξη και οι γιατροί προειδοποιούσαν να μην τρώνε πρωινό, καθώς θεωρείτο ότι ήταν επιβλαβές για την υγεία (Anderson, 2013). Μόνο αργότερα τον 16ο αιώνα το πρωινό αναγνωρίστηκε ως απαραίτητο γεύμα (Anderson, 2013) και παροιμίες όπως «Τρώτε πρωινό σαν βασιλιάς, μεσημεριανό σαν πρίγκιπας και δείπνο σαν φτωχός» έγιναν γνωστές.

Πρόσφατα στοιχεία που ελήφθησαν τόσο από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όσο και από μελέτες παρατήρησης έχουν τεκμηριώσει πράγματι τη σημασία της κατανάλωσης πρωινού και των σχετικών οφελών για την υγεία (Betts *et al.*, 2014). Αρκετές μελέτες έχουν επίσης διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της νυχτερινής διατροφής και των καρδιομεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας (Madzima *et al.*, 2014). Επιπλέον, ο τρόπος κατανομής του συνολικού ενεργειακού φορτίου κατά τη διάρκεια της ημέρας έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε



τροποποιημένες φυσιολογικές προσαρμογές (Kinsey *et al.*, 2014; Ormsbee *et al.*, 2014). Ο ακριβής λόγος για αυτό δεν είναι σαφής.

Η σημασία της κατανόησης του ρόλου των κιρκαδιανών ρυθμών και της χρονοβιολογίας στη διατροφή και πώς αυτά μπορούν να αλλάξουν τη φυσιολογική κατάσταση φαίνεται όλο και πιο απαραίτητη. Δεδομένης της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ των διαφόρων φαγητών και του γεγονότος ότι η πρόσληψη ενέργειας σε ένα γεύμα δεν είναι ανεξάρτητη από την πρόσληψη σε προηγούμενα ή μεταγενέστερα γεύματα, είναι σημαντικό να έχουμε μια ευρύτερη προσέγγιση που περιλαμβάνει τους κιρκαδιανούς ρυθμούς του ατόμου και στο οποίο ο χρόνος των γευμάτων λαμβάνεται υπόψη καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας.

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλύσουμε τη σημασία του χρονισμού των γευμάτων και του συντονισμού τους με τον κιρκαδιανό ρυθμό. Θα αναφερθούμε σε μελέτες με χρονικό περιορισμό γευμάτων, σε μελέτες πρόσληψης ή παράλειψης πρωινού και γευμάτων αργά το βράδυ και σε μελέτες συχνότητας γευμάτων. Τέλος, θα περιγράψουμε και θα αναλύσουμε την έννοια της “Χρονοδιατροφής” ως καινούριο μέσο πρόληψης και καταπολέμησης των κύριων μεταβολικών ασθενειών (παχυσαρκία, διαβήτης τύπου 2) συγκεντρώνοντας στοιχεία από μελέτες των τελευταίων χρόνων σε μία προस्पάρεια κατανόησης της έννοιας αυτής.

3.1 Ο Κιρκαδιανός Ρυθμός ορίζει τον χρονισμό των γευμάτων

3.1.1 Κιρκαδιανός Ρυθμός στην ζήτηση και στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών

Οι καθημερινοί ρυθμοί στη χρήση θρεπτικών συστατικών καταγράφηκαν για πρώτη φορά πριν από σχεδόν 40 χρόνια σε κύτταρα του κύριου ρολογιού στον SCN. Πειράματα σε αρουραίους, που έλαβαν ¹⁴C ραδιοσημασμένης γλυκόζης κατά τη συνήθη (νυχτερινή) περίοδο σίτισης, έδειξαν ότι η είσοδος γλυκόζης στο SCN ήταν σχεδόν αμελητέα ενώ κατά τη διάρκεια της ημέρας η ραδιοσημασμένη γλυκόζη εντοπίστηκε εύκολα (Schwartz & Gainer, 1977). Τέτοιοι ρυθμοί πρόσληψης γλυκόζης διατηρήθηκαν ακόμη και σε απουσία των μικρών ενδείξεων. Συνολικά, αυτό το πείραμα απέδειξε την ύπαρξη ενός κιρκαδιανού ρυθμού στη ζήτηση θρεπτικών συστατικών ή/και την πρόσληψη στους ιστούς.

Τις επόμενες δεκαετίες, έρευνες για τους κιρκαδιανούς ρυθμούς έδειξαν ότι οι καθημερινοί ρυθμοί στη λειτουργία πολλών γονιδίων προκαλούν τον οργανισμό να αφομοιώνει τα θρεπτικά συστατικά, να κινητοποιεί αυτά τα θρεπτικά συστατικά για διάφορες λειτουργίες και να απορρίπτει τα μεταβολικά απόβλητα σε συγκεκριμένες ώρες της 24ωρης ημέρας (Asher & Schibler, 2011; Asher & Sassone-Corsi, 2015). Ενώ οι κιρκαδιανοί ρυθμοί αναφέρονται γενικά σε ~24-ώρες ταλαντώσεις που συμβαίνουν απουσία εξωτερικών χρονικών συνθηκών, οι καθημερινοί ή ημερήσιοι ρυθμοί που φαίνονται κατά τη διάρκεια κανονικών συνθηκών διαβίωσης προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εσωτερικού κιρκαδιανού ρολογιού αλλά και των εξωτερικών δωρητών χρόνου (zeitgebers), που περιλαμβάνουν το φως και την τροφή. Κατά συνέπεια, ένα σταθερό καθημερινό πρότυπο σίτισης και νηστείας διατηρεί φυσιολογική κιρκαδιανή φυσιολογία, ενώ συχνές διαταραχές στον καθημερινό κύκλο δραστηριότητας/ανάπαυσης και διατροφής/νηστείας (Karlsson *et al.*, 2001)



ή γενετικές διαταραχές στο κιρκαδιανό ρολόι (όπως σε μελέτες σε τρωκτικά) προκαλούν προδιάθεση για μεταβολικές ασθένειες (Rudic *et al.*, 2004). Ορισμένες δίαιτες (π.χ., η συχνή κατανάλωση τροφής με ενεργειακή πυκνότητα) και η γήρανση μπορούν, επίσης, να επιβραδύνουν αυτές τις καθημερινές ταλαντώσεις και να προδιαθέτουν, και εκείνες, σε μεταβολικές ασθένειες (Panda, 2016).

Επομένως, εφόσον η ζήτηση και η πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών ακολουθεί κιρκαδιανό ρυθμό και ένα σταθερό πρότυπο σίτισης και νηστείας φέρει θετικά αποτελέσματα στην φυσιολογία του ατόμου η ανάγκη για συγχρονισμό της σίτισης με τον κιρκαδιανό ρυθμό είναι προφανής.

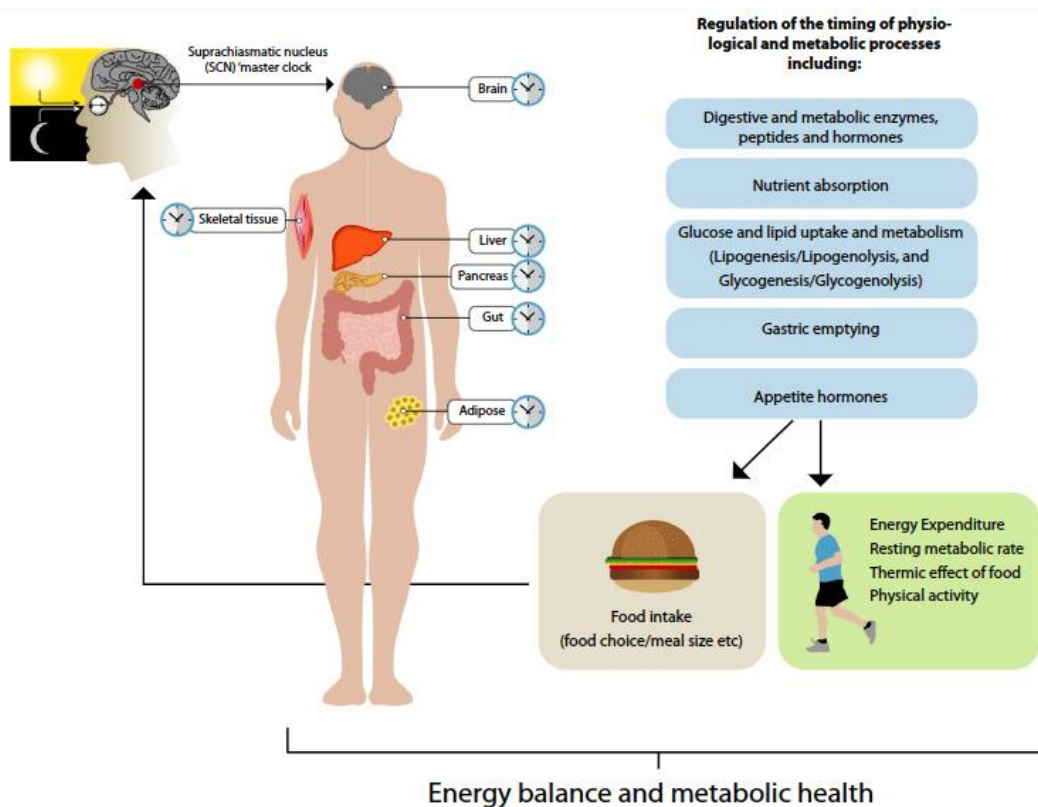
3.1.2 Κιρκαδιανός Ρυθμός στην πέψη και την απορρόφηση

Η πέψη και η απορρόφηση στο στομάχι και στα έντερα ακολουθούν κιρκαδιανούς ρυθμούς στα θηλαστικά και αυτοί οι ρυθμοί ελέγχονται από γονίδια που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων ρολογιών στο έντερο καθώς και από την καθημερινή πρόσληψη τροφής (Scheving, 2000; Bron & Furness, 2009) (Εικόνα 3.0). Οι κιρκαδιανοί ρυθμοί έκφρασης των γονιδίων του ρολογιού στα πεπτικά όργανα έχουν ήδη διερευνηθεί προσεκτικά. Είναι ενδιαφέρον ότι τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι φάσεις των ρυθμών στην έκφραση των γονιδίων του ρολογιού διαφέρουν μεταξύ των κρانيοουραίων αξόνων του εντέρου (Polidarou *et al.*, 2009). Η φάση στο άνω μέρος του εντέρου φάνηκε να έχει μία πρόοδο φάσης σε σύγκριση με εκείνη στο κάτω μέρος του εντέρου, υποδηλώνοντας ότι το άνω μέρος του εντέρου παρασύρεται γρηγορότερα από το κάτω μέρος με ποικίλες ταχύτητες στην παράδοση τροφής ή την θρέψη. Στο περιφερικό κόλον, οι αναλύσεις μικροσυστοιχιών mRNA αποκάλυψαν ότι το 3,7% όλων των γονιδίων είχαν κιρκαδιανό μοτίβο γονιδιακής έκφρασης και αυτά τα γονίδια σχετίζονται με κυτταρική σηματοδότηση, διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό και θάνατο (Hoogerwerf *et al.*, 2008). Το πρότυπο προγραμματισμένης διατροφής κατά τη διάρκεια της ημέρας για νυχτόβια ποντίκια έδειξε μετατόπιση φάσης στους ρυθμούς της έκφρασης των γονιδίων του ρολογιού στη γαστρεντερική οδό (Hoogerwerf *et al.*, 2007). Επομένως, η σηματοδότηση των θρεπτικών ουσιών μπορεί να επηρεάσει τα κιρκαδιανά συστήματα του εντέρου.

Η κινητικότητα του παχέος εντέρου στον άνθρωπο είναι γνωστό ότι έχει κιρκαδιανό ρυθμό. Μια μελέτη έδειξε συχνή κίνηση του παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια της ημέρας και ελάχιστη κίνηση κατά τη διάρκεια της νύχτας (Hoogerwerf *et al.*, 2010). Τα ποντίκια έχουν επίσης ρυθμό ημέρας/νύχτας στην κινητικότητα του παχέος εντέρου, και αυτός ο ρυθμός ρυθμίζεται από τα γονίδια του ρολογιού και τη δραστηριότητα της νευρωνικής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (nNOS: Neuronal Nitric Oxide Synthase) (Hoogerwerf *et al.*, 2010). Το βάρος των κοπράνων, η συστολική απόκριση της ακετυλοχολίνης στο κόλον (μετρήθηκε με καλλιέργεια οργανισμών του παχέος εντέρου) και η ενδοκολονική πίεση (μετρούμενη από το σύστημα τηλεμετρίας στον άγριο τύπο ποντικών) έδειξαν σαφείς κιρκαδιανούς ρυθμούς. Ωστόσο, αυτά διακόπηκαν σε ποντίκια διπλού εξάλειψης των *Per1* και *Per2* ή σε ποντίκια με εξάλειψη της nNOS. Το εντερικό πεπτικό ένζυμο σουκράση ακολουθεί επίσης μια κιρκαδιανή αλλαγή στη δραστηριότητα και αυτή η δραστηριότητα κορυφώνεται πριν από το χρόνο σίτισης (Stevenson & Fierstein, 1976). Επομένως, το πεπτικό σύστημα υφίσταται κιρκαδιανές αλλαγές τόσο στα τρωκτικά όσο και στον άνθρωπο.

Τέλος, αρκετές μελέτες αναφέρονται σχετικά με τις κιρκαδιανές διακυμάνσεις στην εντερική απορρόφηση της γλυκόζης, των πεπτιδίων, των λιπιδίων και των φαρμάκων από διάφορους μεταφορείς δείχνοντας ότι και οι ίδιοι οι μεταφορείς υπόκεινται σε κιρκαδιανό ρυθμό. (Fisher and Gardner, 1976; Tavakkolizadeh *et al.*, 2005; Houghton *et al.*, 2008; Balakrishnan *et al.*, 2010; Pan *et al.*, 2004; Pan and Hussain, 2009; Stearns *et al.*, 2008). Λόγω αυτού, η κιρκαδιανή διαταραχή, ανεξαρτήτου αιτίας, μπορεί να οδηγήσει σε ανώμαλη απορρόφηση προκαλώντας διάφορα προβλήματα υγείας.

Εικόνα 3.0: Ο ρόλος των κιρκαδιανών ρυθμών στη ρύθμιση των μεταβολικών διεργασιών και της ενεργειακής ισορροπίας.



Εικόνα 3.0: Ο

ρόλος των κιρκαδιανών ρυθμών στη ρύθμιση των μεταβολικών διεργασιών και της ενεργειακής ισορροπίας. Τα γονίδια των ρολογιών στους περιφερειακούς ιστούς ρυθμίζονται κυρίως από το κεντρικό ρολόι στον υποθάλαμο (SCN), ο οποίος ελέγχεται κυρίως από τον κύκλο φωτός / σκότους. Τα γονίδια των ρολογιών επηρεάζονται, επίσης, και από άλλους εξωτερικούς παράγοντες όπως η πρόσληψη τροφής και η άσκηση. Τα γονίδια των ρολογιών έχουν καθιερωθεί στον εγκέφαλο, το ήπαρ, το γαστρεντερικό σωλήνα, τον λιπώδη ιστό και τους σκελετικούς μύες. Ρυθμίζουν το χρονοδιάγραμμα των φυσιολογικών διεργασιών, ειδικά εκείνων που εμπλέκονται στην πέψη των τροφίμων, της πρόσληψης και του μεταβολισμού των θρεπτικών ουσιών. Αυτά με τη σειρά τους ενδέχεται να επηρεάσουν τις ενεργειακές δαπάνες μέσω της ρύθμισης των ενεργειακών δαπανών ανάπαυσης, της θερμικής επίδρασης των τροφίμων και της σωματικής δραστηριότητας. Συμπεριφορικές επιπτώσεις περιλαμβάνουν επιρροή στην πρόσληψη τροφής και στην επιλογή τροφής καθώς και στην άσκηση. Πηγή: Ruddick-Collins *et al.*, 2018.



3.1.3 Σημασία συντονισμού διατροφής και κιρκαδιανού ρολογιού

Οι φυσιολογικές απαντήσεις στο “τί” και “πόσο” τρώμε αντιπροσωπεύουν τα θεμέλια για οποιαδήποτε επιστήμη στοχεύει στην πρόληψη και τη θεραπεία της παχυσαρκίας, του διαβήτη και των μεταβολικών ασθενειών, που από κοινού πλήττουν σχεδόν ένα δισεκατομμύριο ανθρώπους παγκοσμίως. Ωστόσο, ο χρόνος κατανάλωσης τροφής, ανεξαρτήτως από τη συνολική πρόσληψη θερμίδων και την ποιότητα των μακροθρεπτικών συστατικών, έχει αναδειχθεί ως κρίσιμος παράγοντας για τη διατήρηση της μεταβολικής υγείας.

Στον χρονισμό της σίτισης λαμβάνονται υπόψη τρεις πτυχές του χρόνου: 1) η αρρυθμία (δηλ. η ασυνέπεια ή η ασυνεπής ρουτίνα γεύματος), 2) η συχνότητα (ο αριθμός των γευμάτων καθημερινά) και 3) η ώρα του γεύματος (ο πραγματικός χρόνος πρόσληψης), για παράδειγμα, η παράλειψη του πρωινού ή η κατανάλωση γευμάτων αργά το βράδυ (Pot et al, 2014). Όλα τα παραπάνω θα μπορούσαν να επηρεάσουν τους κιρκαδιανούς ρυθμούς μας και ως εκ τούτου να έχουν επίδραση στη μεταβολική υγεία. Για παράδειγμα, μία από τις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες στον χρονισμό της διατροφής έδειξε ότι τα άτομα που είχαν μια πιο ακανόνιστη ρουτίνα γεύματος είχαν υψηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου, παρά την κατανάλωση λιγότερης ενέργειας από εκείνους που είχαν μια πιο τακτική ρουτίνα γεύματος (Pot et al, 2014). Σε άλλες μελέτες όταν υγιείς ενήλικες κατανάλωσαν πανομοιότυπα γεύματα στο πρωινό, το μεσημεριανό ή το δείπνο, η μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης ήταν η χαμηλότερη μετά το πρωινό ενώ η υψηλότερη μετά το δείπνο (Cauter et al., 1997), σαν το δείπνο να ήταν διπλάσιο από το πρωινό. Επιπλέον, όταν σε υγιείς ενήλικες χορηγήθηκε σταθερή έγχυση γλυκόζης για 24 ώρες, η γλυκαιμία αυξήθηκε τη νύχτα και έπεσε την αυγή (Cauter et al., 1997). Πιο πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι οι προσλαμβανόμενες θερμίδες χρησιμοποιούνται πιο αποτελεσματικά το πρωί από ότι το βράδυ και αυτό εκδηλώνεται μέσω της βελτιωμένης απώλειας βάρους, ακόμη και με ισοθερμιδική πρόσληψη υποδεικνύοντας ότι εκτός από το “τί” και το “πόσο” τρώμε, το “πότε” τρώμε βοηθά στον προσδιορισμό της φυσιολογικής απάντησης στη διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα σημαντικό εργαλείο για την καταπολέμηση μεταβολικών, και όχι μόνο, ασθενειών (Ruddick-Collins et al., 2018).

3.1.4 Δραστηριότητα προσμονής γεύματος και κιρκαδιανό ρολόι

Ένα παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο η διατροφική συμπεριφορά μπορεί να συγχρονίσει το κιρκαδιανό σύστημα χρονισμού είναι η δραστηριότητα προσμονής γεύματος (FAA: Food Anticipatory Activity) που είναι υπεύθυνη για την πρόκληση των χαρακτηριστικών των προληπτικών ρυθμών σίτισης, της κινητικής δραστηριότητας και της θερμοκρασίας του σώματος ανεξάρτητα από τον υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) (Stokkan et al., 2001; Mendoza et al., 2005). Αυτή η δραστηριότητα ξεκινά λίγες ώρες πριν από το γεύμα, είναι σταθερή για αρκετές ημέρες και εκδηλώνεται ακόμη και αν ο χρόνος κατά τον οποίο το φαγητό είναι διαθέσιμο είναι στην αντίθετη φάση με την οποία τρέφονται συνήθως τα έμβια όντα (Mistlberger, 2009). Η ρυθμική συμπεριφορά της προληπτικής δραστηριότητας σίτισης οδηγεί στην απελευθέρωση πολλών μεταβολικών ορμονών



και στην έκκριση ενζύμων απαραίτητων για την πέψη (Mistlberger, 2009). Αυτή η κιρκαδιανή συμπεριφορά που αποδίδεται στην FAA οδήγησε στη διατύπωση ότι τα ζώα περιέχουν έναν ταλαντωτή που συγχρονίζεται με το γεύμα (FEO: Food-Entrainable Oscillator) (Johnston, 2014). Οι FEOs βρίσκονται έξω από τον SCN και αποτελούν έναν μηχανισμό ικανό να συντονίζει τις φυσιολογικές συμπεριφορές και τις διαδικασίες με τα καθημερινά προγράμματα σίτισης (Mistlberger, 2009).

Σε κανονικές φυσιολογικές συνθήκες, ο χρόνος τροφοδοσίας καθοδηγείται από τον SCN και έτσι αντιπροσωπεύει τον τρόπο με τον οποίο αυτοί οι πυρήνες συγχρονίζουν τους ρυθμούς στους περιφερειακούς ιστούς (Johnston, 2014). Η επίδραση της προγραμματισμένης σίτισης ως κιρκαδιανό σήμα γίνεται εμφανής όταν η διαθεσιμότητα των τροφίμων αποσυνδέεται από τους ρυθμούς του SCN (Johnston, 2014; Oike *et al.*, 2014). Στοιχεία δείχνουν ότι η επίδραση της σίτισης στην κιρκαδιανή λειτουργία φαίνεται να περιλαμβάνει αλληλεπίδραση μεταξύ του χρόνου, της ποσότητας και του τύπου της πρόσληψης τροφής (Johnston, 2014). Όταν η διαθεσιμότητα τροφής περιορίστηκε στην περίοδο φωτός σε νυκτόβια ζώα, βρέθηκε μια αντιστροφή της φάσης των ρυθμών των γονιδίων του ρολογιού σε πολλούς περιφερειακούς ιστούς, ειδικά στο ήπαρ, τα νεφρά, το γαστρεντερικό σωλήνα, το πάγκρεας, τους πνεύμονες, την καρδιά και τον φαιό και λευκό λιπώδη ιστό (Damiola *et al.*, 2000; Stokkan *et al.*, 2001; Hoogerwerf *et al.*, 2007). Επιπλέον, η απομάκρυνση της πρόσβασης σε τρόφιμα για τις πρώτες 6 ώρες της σκοτεινής περιόδου άλλαξε την φάση της έκφρασης των γονιδίων του ρολογιού, η οποία σχετίζεται με τη μετατόπιση των γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων (Yoshida *et al.*, 2012). Επίσης, η ημερήσια υποθερμιδική τροφοδοσία οδήγησε σε πρόοδο φάσης 2-4 ωρών από τρεις κιρκαδιανές εξόδους σηματοδότησης: τον ρυθμό κινητικής δραστηριότητας, την μελατονίνη της επίφυσης και τον κύκλο mRNA της βαζοπρεσίνης στον SCN (Mendoza *et al.*, 2005).

Καταλαβαίνουμε λοιπόν ότι ο κιρκαδιανός ρυθμός είναι παρών στην ζήτηση, την πρόσληψη, την πέψη και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και, λόγω αυτού, ο χρονισμός της κατανάλωσης των γευμάτων παίζει σημαντικό ρόλο για την μεταβολική ευημερία καθώς έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τον συγχρονισμό των κιρκαδιανών ρολογιών.

3.2 Χρονισμός Γευμάτων

Το κιρκαδιανό σύστημα προετοιμάζει το σώμα για σίτιση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Όπως προαναφέραμε, τα ποσοστά κένωσης και της γαστρεντερικής κινητικότητας του ανθρώπου κορυφώνονται το πρωί (Goo *et al.*, 1987; Rao *et al.*, 2001) και μελέτες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι η ρύθμιση του ρολογιού των χολικών οξέων και των μεταφορέων των θρεπτικών ουσιών βελτιστοποιεί την πέψη κατά τη διάρκεια της ενεργής φάσης (Han *et al.*, 2015; Hussain & Pan, 2015). Επιπλέον, οι καθημερινοί ρυθμοί στην μικροχλωρίδα του εντέρου των ποντικών και των ανθρώπων εκπληρώνουν συγκεκριμένες λειτουργίες κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενισχύοντας τον ενεργειακό μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης και ευνοώντας την αποτοξίνωση κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης (Thaiss *et al.*, 2014).



Η εντερική μικροχλωρίδα και το κιρκαδιανό σύστημα έχουν μια πολύπλοκη αμφίδρομη σχέση, καθώς η διαταραχή του μοριακού ρολογιού αποδιοργανώνει τις ρυθμικές αλλαγές στην μικροχλωρίδα του εντέρου (Liang *et al.*, 2015) ενώ τα ποντίκια χωρίς μικροχλωρίδα παρουσιάζουν αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων του ρολογιού (Leone *et al.*, 2015). Το κιρκαδιανό σύστημα προωθεί, επίσης, την αποθήκευση υποστρώματος ενέργειας σε κατάλληλους ιστούς κατά τη διάρκεια της ημέρας. Επιπρόσθετα, η ευαισθησία στην ινσουλίνη έχει ημερήσια αιχμή κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης (Scheer *et al.*, 2009) ενώ η θερμογένεση που προκαλείται από την τροφή έχει επίσης κιρκαδιανό ρυθμό και κορυφώνεται το πρωί (Morris *et al.*, 2015). Τέλος, η όρεξη για τα περισσότερα τρόφιμα είναι ελεγχόμενη από το ρολόι και είναι, παραδόξως, η χαμηλότερη το πρωί, ίσως για να υπάρξει ενοποιημένος ύπνος παρά τη μειωμένη διαθεσιμότητα ενέργειας (Scheer *et al.*, 2013).

Επομένως, ο κιρκαδιανός ρυθμός ευνοεί την κατανάλωση τροφής κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης του οργανισμού, δηλαδή κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτή η πληροφορία υποστηρίζει ότι η κατανάλωση τροφής αργά τη νύχτα είναι πιθανός παράγοντας εμφάνισης παχυσαρκίας και ότι η κατανάλωση του υψηλότερου ποσοστού της διαιτητικής ενέργειας το πρωί είναι προτιμότερη και μπορεί να ενθαρρύνει ένα αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο και ενδεχομένως να βοηθήσει στη μείωση της μάζας σώματος.

3.2.1 Ευεργετικά αποτελέσματα κατανάλωσης των περισσότερων θερμίδων στην ενεργή φάση

Το συμπέρασμα ότι ο κιρκαδιανός ρυθμός ευνοεί την κατανάλωση ενέργειας στην ενεργή φάση του οργανισμού υποστηρίζεται από πολλαπλές έρευνες σε τρωκτικά και ανθρώπους που διερευνούν την κατανάλωση ή μη του πρωινού και του δείπνου. Για παράδειγμα, σε μία έρευνα σε ποντίκια η αύξηση του βάρους, η υπερινσουλιναμία και η υπερλεπτιναιμία κατεστάλη σε εκείνα που τρέφονταν με μεγαλύτερο πρωινό και μικρότερο δείπνο σε σύγκριση με ποντίκια που τρέφονταν *ad libitum* (Fuse *et al.*, 2012). Η πρόωμη νυκτερινή νηστεία αύξησε τη λιπογένεση και είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους σε ποντίκια (Yoshida *et al.*, 2012) ενώ η καθυστερημένη νυκτερινή νηστεία μείωσε την αύξηση σωματικού βάρους σε αρουραίους (Wu *et al.*, 2011). Ο χρόνος πρόσληψης τροφής επηρεάζει το σωματικό βάρος και τον κίνδυνο παχυσαρκίας και στον άνθρωπο (Garaulet *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2013). Οι Jakubowicz *et al.* (2013) διερεύνησαν την επίδραση της ανακατανομής της συνολικής πρόσληψης ενέργειας (TEI: Total Energy Intake) στην απώλεια βάρους σε δύο ομάδες με ισοθερμιδικές δίαιτες. Διαπιστώθηκε μεγαλύτερη βελτίωση σωματικού βάρους, γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης, τριγλυκεριδίων, τεστ ανοχής γλυκόζης χορηγούμενο από το στόμα, γκρελίνης, μέσων βαθμολογιών πείνας, βαθμολογίας κορεσμού και πολλών μεταβολικών δεικτών στην ομάδα που λάμβανε μεγαλύτερο πρωινό και μικρότερο δείπνο από ότι στη δεύτερη ομάδα που τα λάμβανε αντίθετα (Jakubowicz *et al.*, 2013). Παρομοίως, η κατανάλωση του μεσημεριανού νωρίτερα στην ημέρα συνδέεται με μεγαλύτερη απώλεια βάρους μετά από 20 εβδομάδες (Garau *et al.*, 2013). Καθώς η θερμογένεση που προκαλείται από τη διατροφή κορυφώνεται το πρωί και η κατανάλωση πρωινού σχετίζεται με υψηλότερη επακόλουθη θερμογένεση και ενεργειακή δαπάνη (Betts *et al.*, 2014), είναι εύλογο ότι αυτή η κατανομή των περισσότερων ημερήσιων ενεργειακών δαπανών το πρωί μπορεί να ενθαρρύνει μια αρνητική ενεργειακή ισορροπία και να βοηθήσει στη μείωση του σωματικού βάρους.



Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι τα γεύματα νωρίς στην ημέρα μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και LDL, στον ορό (Yoshizaki *et al.*, 2013). Επιπλέον, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ του τρόπου διατροφής και της παχυσαρκίας. Η συχνότητα του πρωινού συσχετίστηκε αντιστρόφως με την αύξηση βάρους σε μια ομάδα 2.226 εφήβων (Timlin *et al.*, 2008). Ομοίως, η παράλειψη του πρωινού αυξάνει την αναλογία πιθανοτήτων για την εμφάνιση παχυσαρκίας στους ενήλικες (Ma *et al.*, 2003), την εμφάνιση υπέρβαρων παιδιών (Veldhuis *et al.*, 2012) και την εμφάνιση σπλαχνικής παχυσαρκίας σε υπέρβαρους Λατίνους νεαρής ηλικίας (Alexander *et al.*, 2009). Εκτός από τη συχνότητα, ο γλυκαιμικός δείκτης του πρωινού μπορεί επίσης να επηρεάσει τον έλεγχο της όρεξης και των επιπέδων σακχάρου στο αίμα τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (Pereira *et al.*, 2011). Επιπλέον, το σύνδρομο νυχτερινής διατροφής (δείτε 2.2.5) που χαρακτηρίζεται από μια καθυστερημένη διατροφική μορφή συσχετίζεται θετικά με την αύξηση του σωματικού βάρους (Colles *et al.*, 2007). Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τα καθυστερημένα γεύματα και η παράλειψη του πρωινού οδηγούν σε αύξηση σωματικού βάρους και παχυσαρκία τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο.

Κατανάλωση πρωινού

Μέχρι στιγμής λίγες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν διερευνήσει τα αποτελέσματα της κατανάλωσης πρωινού στην υγεία και οι περισσότερες από αυτές σχετίζονται με αύξηση βάρους ή απώλεια βάρους (Pot, 2018). Τα στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές δείχνουν ότι η κατανάλωση πρωινού δεν παίζει μεγάλο ρόλο στην αύξηση βάρους ή στην απώλεια βάρους. Ωστόσο, συγκεκριμένες στρατηγικές πρωινού, όπως η κατανάλωση περισσότερης ενέργειας το πρωί σε σχέση με το βράδυ (Almoosawi *et al.*, 2013) και ορισμένοι τύποι πρωινού μπορεί να προκαλέσουν μεγαλύτερη απώλεια βάρους (Dhurandhar *et al.*, 2014). Μια ανασκόπηση των Timlin και Pereira το 2008, που περιελάμβανε τέσσερις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, είχε δείξει ότι η τακτική κατανάλωση γεύματος μπορεί δυνητικά να μειώσει τον κίνδυνο παχυσαρκίας και χρόνιων παθήσεων μέσω μηχανισμών που εμπλέκονται στην ενεργειακή ισορροπία και το μεταβολισμό, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης κορεσμού και της μειωμένης πρόσληψης ενέργειας.

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή συνέκρινε την κατανάλωση πρωινού με τη νηστεία έως το μεσημέρι σε είκοσι τρεις υπέρβαρους άνδρες και γυναίκες για περίοδο πάνω από 6 εβδομάδες και δεν έδειξε στοιχεία ότι η παράλειψη του πρωινού είχε επίδραση στο σωματικό βάρος (Chowdhury *et al.*, 2016). Η νηστεία το πρωί είχε ως αποτέλεσμα μερική ενεργειακή αποζημίωση, δηλαδή μεγαλύτερη πρόσληψη ενέργειας αργότερα μέσα στην ημέρα. Μια παρόμοια μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα σε είκοσι τρία άπαχα άτομα έδειξε ότι η καθημερινή κατανάλωση πρωινού συνδέεται με υψηλότερη θερμογένεση σωματικής δραστηριότητας με μεγαλύτερη συνολική πρόσληψη ενέργειας διατροφής στους καταναλωτές πρωινού και περιορισμένη επακόλουθη καταστολή της όρεξης (Betts *et al.*, 2014). Η ομάδα που κατανάλωνε τακτικά πρωινό διατήρησε μια πιο σταθερή απόκριση γλυκόζης το απόγευμα και το βράδυ (Betts *et al.*, 2014).

Μια πρόσφατη ανασκόπηση από τους St-Onge *et al.* το 2017 σχετικά με το χρονοισμό και τη συχνότητα των γευμάτων και τα αποτελέσματά τους στην πρόληψη της καρδιακής νόσου κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, βάσει των δεδομένων των επιδημιολογικών και κλινικών παρεμβάσεων, η



καθημερινή κατανάλωση πρωινού μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Επιπλέον, βρήκαν λίγα στοιχεία ότι η κατανάλωση πρωινού είναι αποτελεσματική ως στρατηγική απώλειας βάρους. Ωστόσο, η κατανάλωση πρωινού μπορεί να συμβάλει σε μια πιο υγιεινή διατροφή, η οποία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε καρδιο-μεταβολικές βελτιώσεις (St-Onge *et al.*, 2017).

Όσον αφορά τη σύνθεση του πρωινού, μια ανασκόπηση που διερεύνησε τις επιπτώσεις της κατανάλωσης πρωινού στην μεταβολική ευεξία έδειξε ότι η κατανάλωση τροφών πρωινού με υψηλή περιεκτικότητα σε δημητριακά και φυτικές ίνες, περιορίζοντας, όμως, τους ταχέως διαθέσιμους υδατάνθρακες, είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την προώθηση της μεταβολικής υγείας (Maki *et al.*, 2016). Μια άλλη πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση από τους Rosato *et al.* (2016) έδειξε ότι μελέτες σχετικά με τη σύνθεση θρεπτικών συστατικών του πρωινού για την πρόληψη της παχυσαρκίας και του κινδύνου χρόνιας νόσου έχουν δείξει ασυνεπή αποτελέσματα. Από τις οκτώ περιλαμβανόμενες μελέτες, τρεις μελέτες έδειξαν ότι η υψηλότερη ποσότητα υδατανθράκων και η χαμηλότερη ποσότητα λίπους σχετίζεται σημαντικά με το κανονικό βάρος σε ενήλικες. Δεδομένου ότι υπήρχαν μόνο λίγες και αρκετά ετερογενείς μελέτες, απαιτείται περισσότερη έρευνα.

Συνολικά, υπάρχει ακόμη πολλή συζήτηση σχετικά με την κατανάλωση πρωινού. Ωστόσο, οι περισσότερες έρευνες, συμπεριλαμβανομένων μακροπρόθεσμων μελετών κλινικής παρέμβασης, εξακολουθούν να δείχνουν την ευεργετική κατεύθυνση της κατανάλωσης πρωινού, ειδικά σε παιδιά και εφήβους.



3.2.2 Κατανάλωση γευμάτων σε αντίθεση με τον κιρκαδιανό ρυθμό

Παράλειψη πρωινού

Το πρωινό θεωρείται το πιο σημαντικό γεύμα της ημέρας και θεωρείται ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ποιότητα της διατροφής κατά το υπόλοιπο της ημέρας, στην υγεία και στις γνωστικές και ακαδημαϊκές επιδόσεις (Min *et al.*, 2011). Έχει αποδειχθεί ότι η παράλειψη του πρωινού αυξάνει τους κινδύνους για ανάπτυξη μεταβολικών συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας (Challet, 2019; Min *et al.*, 2011). Η παράλειψη του πρωινού δεν επηρεάζει μόνο τη γνωστική και ακαδημαϊκή απόδοση, αλλά επηρεάζει και την υγεία του μεταβολισμού, δηλαδή μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Maki *et al.*, 2016) και μπορεί να προκαλέσει αύξηση βάρους (Timlin & Pereira, 2008). Μια συστηματική ανασκόπηση δεκαέξι μελετών σε 57.481 παιδιά από τους Szajewska και Ruszczynski το 2010 έδειξε ότι τα παιδιά που παρέλειπαν το πρωινό είχαν υψηλότερο ΔΜΣ που υποδηλώνει ότι η κατανάλωση πρωινού σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για παχυσαρκία. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην τελευταία ανασκόπηση ήταν μελέτες παρατήρησης, οι οποίες παρά την παροχή χρήσιμων πληροφοριών δεν είναι σε θέση να αποδείξουν την αιτιότητα (Pot, 2018).

Σε παιδιά ηλικίας 44-56 μηνών η συσχέτιση μεταξύ της παράλειψης του πρωινού, του ΔΜΣ και του χρόνου κατανάλωσης ενέργειας εξετάστηκε στη Διαχρονική Μελέτη της Ανάπτυξης των Παιδιών στο Κεμπέκ (Quebec) (Dubois *et al.*, 2009). Η παράλειψη πρωινού ορίστηκε ως κατανάλωση πρωινού σε λιγότερο από 7 ημέρες την εβδομάδα. Οι διαφορές στην κατανάλωση ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών στο πρωινό, το πρωινό σνακ, το μεσημεριανό γεύμα, το απογευματινό σνακ, το δείπνο και το βραδινό σνακ, όπως εκτιμήθηκε με ανάκληση 24 ωρών, συγκρίθηκαν μεταξύ των παιδιών που παρέλειπαν και των παιδιών που έπαιρναν πρωινό. Συνολικά, τα παιδιά που παρέλειπαν το πρωινό τους βρέθηκαν να έχουν χαμηλότερη δαπάνη ενέργειας στο πρωινό και κατά τη διάρκεια της ημέρας ενώ υψηλότερη στο μεσημεριανό, το απογευματινό σνακ και το βραδινό σνακ. Επίσης, για την ίδια ομάδα παιδιών ανέφεραν ότι έχουν χαμηλότερη πρόσληψη ενέργειας από το κύριο γεύμα και μεγαλύτερη πρόσληψη ενέργειας μεταξύ των γευμάτων. Επιπλέον, το αυξημένο βάρος και η παχυσαρκία στην ομάδα παράλειψης πρωινού σχετίστηκε με υψηλότερη κατανάλωση ενέργειας και υδατανθράκων στο δείπνο (Dubois *et al.*, 2009).

Σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα παιδιών της Γαλλίας ηλικίας 3-11 ετών (748 παιδιά), συλλέχθηκαν διατροφικά στοιχεία 7 ημερών ως μέρος μιας έρευνας διατομής (LioRET *et al.*, 2008). Τα γεύματα κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες: πρωινό, μεσημεριανό και δείπνο (ως κύρια γεύματα) και σνακ (ως οποιαδήποτε περίπτωση φαγητού εκτός από το πρωινό και τα κύρια γεύματα). Το υπερβολικό βάρος, που ορίστηκε χρησιμοποιώντας τα σημεία αναφοράς της Διεθνούς Ομάδας Έρευνας Παχυσαρκίας (IOTF: International Obesity Task Force), συσχέτιστηκε με υψηλότερο ποσοστό ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας από τα κύρια γεύματα και τα σνακ (LioRET *et al.*, 2008), υποδηλώνοντας ότι το πρωινό δεν είναι υπεύθυνο για την αύξηση βάρους.

Σε μια μελέτη υπέρβαρων και παχύσαρκων ενηλίκων, η παράλειψη του πρωινού δεν επηρέασε τα αποτελέσματα από δίαιτες απώλειας βάρους (Dhurandhar *et al.*, 2014) ενώ μια μελέτη σε νεαρούς ενήλικες κανονικού βάρους διαπίστωσε ότι ένα από τα μόνα αποτελέσματα των έξι εβδομάδων



παράλειψης του πρωινού ήταν η αυξημένη γλυκαιμική μεταβλητότητα το απόγευμα (Betts *et al.*, 2014). Μεταγενέστερη έρευνα που χρησιμοποίησε το ίδιο πρωτόκολλο σε παχύσαρκους ενήλικες επίσης διαπίστωσε λίγες διαφορές μεταξύ των ομάδων, αν και η ευαισθησία στην ινσουλίνη ήταν υψηλότερη στην ομάδα που λάμβανε πρωινό (Chowdhury *et al.*, 2016). Ωστόσο, η παράλειψη του πρωινού άλλαξε το χρονικό διάστημα της μέγιστης ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Γεύματα αργά το βράδυ

Οι αρνητικές επιπτώσεις της σίτισης κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάπαυσης έχουν συσχετιστεί με μεταβολικές ανησυχίες για την υγεία (Arble *et al.*, 2010; Mattson *et al.*, 2014). Μελέτες έχουν δείξει ότι το φαγητό αργά το βράδυ σχετίζεται με αυξημένους κινδύνους παχυσαρκίας (Xiao *et al.*, 2019; Yoshida *et al.*, 2018; Kutsuma *et al.*, 2014; Beng *et al.*, 2009), δυσλιπιδαιμίας (Yoshida *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2019), υπεργλυκαιμίας (Nakajima & Suwa, 2015) και μεταβολικού συνδρόμου (Kutsuma *et al.*, 2014; Beng *et al.*, 2009). Αυτό είναι ένα αποδεδειγμένο γεγονός που βασίζεται σε πολλά πειράματα με ποντίκια. Για παράδειγμα, τα ποντίκια που ταΐστηκαν κατά τη διάρκεια της ημέρας, δηλαδή κατά τη συνήθη περίοδο ανάπαυσής τους, κατανάλωσαν περισσότερες θερμίδες και αύξησαν περισσότερο τη σωματική τους μάζα από εκείνα που ταΐστηκαν τη νύχτα. Παρόλο που τα πρώτα ποντίκια περιορίζονταν στην ίδια ποσότητα τροφής, εξακολουθούσαν να κερδίζουν περισσότερη σωματική μάζα από τα δεύτερα, το οποίο απορρέει από τη μειωμένη κατανάλωση ενέργειας της περιόδου που ταΐστηκαν. Επίσης, η προγραμματισμένη πρόσληψη τροφής με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (HFD), κατά τη διάρκεια μόνο της φωτεινής περιόδου (φάση ανάπαυσης τρωκτικών), προκάλεσε μεγαλύτερη αύξηση βάρους από την κατανάλωση τροφής τη νύχτα (Arble *et al.*, 2009). Ωστόσο, η αναδιάταξη της πρόσληψης τροφής κατά την φυσιολογική περίοδο σίτισης ανέτρεψε τις μεταβολικές συνέπειες της εσφαλμένης κατανάλωσης τροφής (Arble *et al.*, 2009; Challet, 2019).

Σε άλλες μελέτες τα ποντίκια που διατηρήθηκαν σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού κατά τη διάρκεια της νύχτας εμφάνισαν αυξημένη πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ως αποτέλεσμα, το σωματικό τους βάρος αυξήθηκε σε σύγκριση με τα ποντίκια που διατηρήθηκαν σε φυσιολογική κατάσταση φωτός/σκότους (Fonken *et al.*, 2010). Η κατανάλωση διαίτας HFD στο τέλος της σκοτεινής περιόδου προκάλεσε έντονη αύξηση βάρους, λιποθυμία, δυσανεξία στη γλυκόζη, υπερινσουλιναιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερλεπτιναιμία (Wu *et al.*, 2011; Bray *et al.*, 2013). Παρομοίως, τα ποντίκια που έτρωγαν πρωινό έδειξαν αύξηση σωματικού βάρους, υπερινσουλιναιμία, υπερλεπτιναιμία και μειωμένη έκφραση γονιδίων, που σχετίζονται με τη β-οξειδωση στον λιπώδη και τον ηπατικό ιστό, σε σύγκριση με τα ποντίκια που έτρωγαν μεγαλύτερο πρωινό και μικρότερο δείπνο (Fuse *et al.*, 2012).

Οι Baron *et al.* (2011) ανέφεραν ότι άτομα που κοιμούνται αργά το βράδυ (με μεσαίο σημείο ύπνου >5:30 π.μ.) κατανάλωναν περισσότερες θερμίδες στο δείπνο και μετά τις 8:00 μ.μ., και είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για παχυσαρκία από ότι άτομα με κανονικό ύπνο (μεσαίο σημείο ύπνου <5:30). Κλινικές μελέτες σε εργαστηριακό περιβάλλον έδειξαν ότι οι ενήλικες με ανεπαρκή ύπνο για 5 συνεχόμενες ημέρες παρουσίασαν αυξημένη συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη, αλλά η πρόσληψη ενέργειας μετά το δείπνο αυξήθηκε και υπερέβη την ενέργεια που απαιτείται για τη



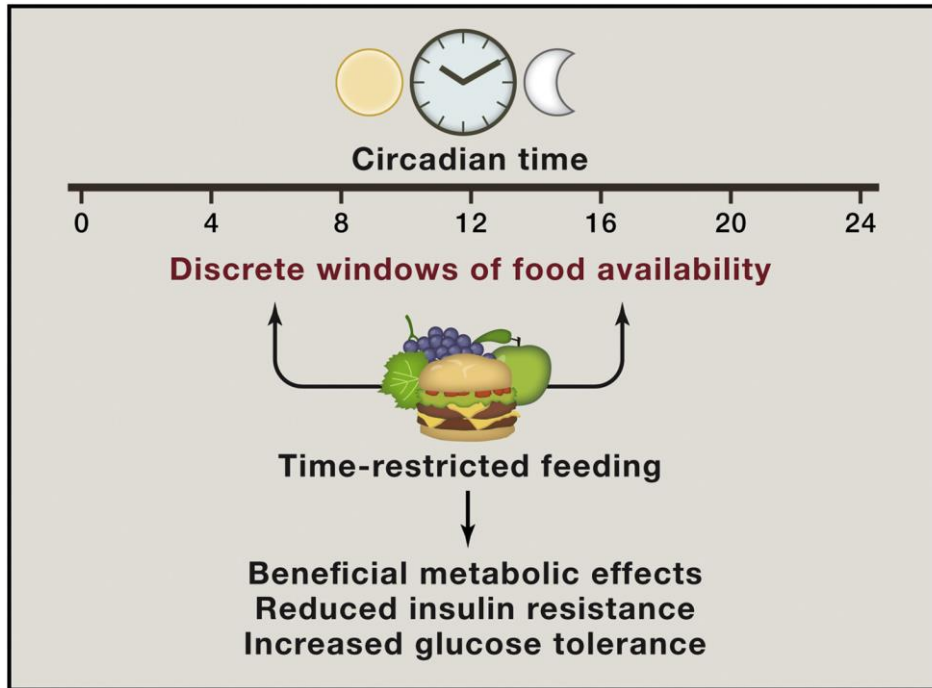
διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας (Markwald *et al.*, 2013). Επιπλέον, άνθρωποι και αρουραίοι επέλεξαν τρόφιμα με υψηλότερη περιεκτικότητα σε λιπαρά κατά την ώρα του δείπνου από ότι την ώρα του πρωινού (Westerterp-Plantenga *et al.*, 1996; Lax *et al.*, 1998), υποδηλώνοντας μια διατροφική προτίμηση που οδηγεί σε παχυσαρκία για την διατροφή αργά το βράδυ. Τέλος, το επαναλαμβανόμενο δείπνο αργά τη νύχτα συνδέεται στενά με αυξημένη σωματική μάζα σε άτομα που πάσχουν από σύνδρομο νυχτερινής διατροφής (O'Reardon *et al.*, 2004; Vander, 2012).

Συνολικά, αυτά τα ευρήματα έδειξαν ότι το δείπνο αργά το βράδυ ενέχει τον κίνδυνο παχυσαρκίας και περαιτέρω υποστηρίζει την κατανάλωση του μεγαλύτερου ποσοστού των ημερήσιων ενεργειακών αναγκών νωρίς στην ημέρα.

3.2.3 Χρονικά Περιορισμένη Σίτιση (TRF: Time-restricted feeding)

Η χρονικά περιορισμένη σίτιση (TRF: Time-restricted feeding) ορίζεται ως η κατανάλωση όσο το δυνατόν περισσότερων τροφίμων από ένα άτομο ή ζώο κατά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος, ακολουθούμενη από άρνηση της πρόσβασης σε τρόφιμα κατά τη διάρκεια της επόμενης περιόδου (Chaix *et al.*, 2014). Μια κοινή θεωρία για τα παρατηρούμενα οφέλη της TRF είναι ότι μιμείται τις φυσικές διατροφικές συνήθειες με βάση τους κιρκαδιανούς ρυθμούς, τον τρόπο με τον οποίο οι άνθρωποι έτρωγαν πριν τον τεχνητό φωτισμό και την πρόσβαση σε τρόφιμα υψηλής ενέργειας καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας (Kaczmarek *et al.*, 2017). Η TRF καταναλώνεται κατά τη φάση φωτός, όταν το σώμα βρίσκεται σε ενεργή κατάσταση, και όχι κατά τη διάρκεια της σκοτεινής φάσης, όταν το σώμα είναι έτοιμο να ξεκουραστεί και να επισκευαστεί. Έτσι το σώμα λαμβάνει την ενέργεια που χρειάζεται όταν είναι μεταβολικά ορθό και προετοιμάζεται για αυτό (Kaczmarek *et al.*, 2017). Η περιορισμένη σίτιση φαίνεται να δρα ως ισχυρός μεταβολικός zeitgeber στους περιφερειακούς ιστούς και στους πυρήνες υποθαλάμου (Stephan, 2002) ενώ άλλα στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχουν προστατευτικές επιδράσεις στο βάρος, στα λιπίδια του αίματος και στην ομοιόσταση της γλυκόζης μόνο μέσα σε ένα συγκεκριμένο παράθυρο της ημέρας (Rothschild *et al.*, 2014; Gill & Panda, 2015) καθιστώντας την TRF ωφέλιμη για τον οργανισμό, όπως θα αναλύσουμε παρακάτω (Εικόνα 3.1).

Εικόνα 3.1: Μερικές από τις ευεργετικές ιδιότητες της TRF



Εικόνα 3.1: Μερικές από τις ευεργετικές ιδιότητες της TRF. Τα τρόφιμα μπορούν να διατίθενται μόνο σε ξεχωριστά χρονικά διαστήματα εντός του ημερήσιου κύκλου. Ένας μεγάλος αριθμός στοιχείων δείχνει ότι η χρονικά περιορισμένη σίτιση είναι ευεργετική για έναν αριθμό μεταβολικών αποκρίσεων, μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξάνοντας την ανοχή στη γλυκόζη (Adamovich *et al.*, 2014; Hatori *et al.*, 2012; Sherman *et al.*, 2012; Chaix *et al.*, 2014). Αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε ανθρώπους, τα ευεργετικά αποτελέσματα της χρονικά περιορισμένης σίτισης πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη. Πηγή: Asher & Sassone-Corsi, 2015.

Μελέτες TRF σε ζώα

Μεγάλο μέρος της έρευνας σχετικά με την TRF έχει διεξαχθεί σε ζωικά μοντέλα, συνήθως μέσω της χρήσης ποντικών με παχυσαρκία (μέσω δίαιτας) και περιλαμβάνουν παρέμβαση διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (HFD) (Kaczmarek *et al.*, 2017). Όταν τα ποντίκια έχουν *ad libitum* πρόσβαση σε κανονική τροφή, η πρόσληψη πραγματοποιείται σχεδόν εξ' ολοκλήρου κατά τη διάρκεια της σκοτεινής φάσης και τα ποντίκια καταναλώνουν επαρκή ποσότητα ενέργειας για τις ανάγκες τους και διατηρούν φυσιολογικό σωματικό βάρος (Friedman & Halaas, 1998; Kohsaka *et al.*, 2007). Ωστόσο, όταν τα ποντίκια έχουν *ad libitum* πρόσβαση σε HFD, η τάση να τρώνε μόνο κατά τη διάρκεια της σκοτεινής φάσης εξαφανίζεται (Zarrinpar *et al.*, 2014; Kohsaka *et al.*, 2007; Hatori *et al.*, 2012). Σε αντίθεση με τον φυσικό τους ρυθμό, τα ποντίκια τρώνε όλο το 24ωρο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση παχυσαρκίας και μεταβολικής δυσλειτουργίας. Η εισαγωγή της TRF στα πλαίσια μίας HFD έχει αποδειχθεί ότι αντιστρέφει πολλές επιβλαβείς συνέπειες που προκαλούνται από την τελευταία, όπως παχυσαρκία και μεταβολικό παθήσεις (Chaix *et al.*, 2014; Hatori *et al.*, 2012). Αυτή η αξιοσημείωτη επίδραση της TRF μπορεί να οφείλεται στην καλή ρύθμιση των κιρκαδιανών ρολογιών. Η πρόσληψη HFD, *ad libitum*, μειώνει το εύρος των ρολογιών, ενώ η TRF το επαναφέρει.



Πράγματι, δύο έρευνες πρότειναν ότι οι διατήρηση των ημερήσιων ωρών φαγητού στο ίδιο πρόγραμμα μπορεί να μειώσει την παχυσαρκία που προκαλείται από μια δίαιτα HFD. Η προγραμματισμένη σίτιση με HFD για 8 ώρες κατά τη διάρκεια της σκοτεινής περιόδου (Hatori *et al.*, 2012) ή για 4 ώρες κατά τη διάρκεια της φωτεινής περιόδου (Sherman *et al.*, 2012) σε ποντίκια χωρίς περιορισμό θερμίδων τα προστάτευσε από την παχυσαρκία, την υπερινσουλιναίμια, την ηπατική στεάτωση και την φλεγμονή, ακόμα και όταν κατανάλωναν ισοθερμιδικές και πανομοιότυπες δίαιτες με ποντίκια σε 24ωρη σίτιση. Πρότειναν, επίσης, ότι η ρύθμιση του χρονικού διαστήματος της πρόσληψης τροφής θα μπορούσε να βελτιώσει το πλάτος της φάσης του ρολογιού και των ρυθμισμένων με το ρολόι σχετικών μεταβολικών γονιδίων έκφρασης, τη χρήση των θρεπτικών συστατικών, την ενεργειακή δαπάνη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Η προγραμματισμένη πρόσβαση σε τρόφιμα ήταν επίσης χρήσιμη για την πρόληψη της παχυσαρκίας που προκαλείται από τις αλλαγές στους κιρκαδιανούς ρυθμούς λόγω της δουλειάς σε νυχτερινές βάρδιες σε αρουραίους και ποντίκια,. Εκτεταμένες επιδημιολογικές μελέτες εναλλασσόμενης δουλειάς με νυχτερινές βάρδιες έδειξαν ότι οι νοσοκόμες που εργάζονταν για μεγαλύτερες περιόδους κατά τη διάρκεια της βάρδιας τους εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 από τις νοσοκόμες που δούλευαν μικρότερες βάρδιες (Pan *et al.*, 2011). Σε ποντίκια, οι Karatsoreos *et al.* (2011) ανέφεραν ότι ένας κύκλος 20-ωρών φωτός/σκότους προκάλεσε παχυσαρκία, ακανόνιστη απελευθέρωση μεταβολικών ορμονών και απώλεια δενδριτικού μήκους στον προμελιακό προμετωπιαίο φλοιό. Για να αποφευχθούν αυτά τα φαινόμενα, η προγραμματισμένη σίτιση κατά τη διάρκεια της σκοτεινής περιόδου, με περιορισμένη διέγερση για 8 ώρες κατά τη διάρκεια της περιόδου φωτός, απέτρεψε την παχυσαρκία που προκαλείται κατά την σίτιση *ad libitum* (Salgado-Delgado *et al.*, 2010). Η προγραμματισμένη σίτιση κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής σκοτεινής φάσης σε ποντίκια με πρόγραμμα εργασίας σε νυχτερινές βάρδιες εμπόδισε τη δυσλειτουργία των ρυθμιστικά εκφρασμένων ηπατικών γονιδίων όπως έδειξε η ανάλυση μικροσυστοιχιών cRNA (Barclay *et al.*, 2012).

Εκτός από την παχυσαρκία, η εναλλασσόμενη εργασία σε νυχτερινές βάρδιες προκάλεσε υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου. Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη μεγάλης κλίμακας στην Ιαπωνία, υπήρξε σημαντική αύξηση του κινδύνου καρκίνου του προστάτη (Kubo *et al.*, 2006). Ο Διεθνής Οργανισμός για την Έρευνα για τον Καρκίνο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) διαπίστωσε το 2007 ότι η εναλλασσόμενη εργασία νυχτερινής βάρδιας είναι πιθανός παράγοντας για τον καρκίνο. Σε ποντίκια, το χρόνιο jet lag επιτάχυνε επίσης την κακοήγη ανάπτυξη (Filipski *et al.*, 2006). Είναι ενδιαφέρον ότι, με παρόμοιο τρόπο που σχετίζεται με την παχυσαρκία, οι προγραμματισμένες σιτίσεις είχαν τη δύναμη να μειώσουν την ταχύτητα ανάπτυξης του καρκίνου, ειδικά όταν δόθηκε τροφή κατά τη διάρκεια της περιόδου φωτός σε ποντίκια (Li *et al.*, 2010). Οι προγραμματισμένες τροφοδοσίες μπορούν να αλλάξουν, επίσης, το εύρος των κιρκαδιανών ρυθμών έκφρασης γονιδίων του ρολογιού και των ογκογονιδίων.

Τέλος, τα αποτελέσματα των Chaix *et al.* (2014) συνδέουν την TRF με 26%-62% χαμηλότερη μάζα λίπους, 60% χαμηλότερες συγκεντρώσεις μεταγευματικής γλυκόζης και 93% μείωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε 6μηνη TRF σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που λάμβανε τροφή *ad libitum* (Chaix *et al.*, 2014). Η ίδια ομάδα έδειξε ότι η TRF φαίνεται να είναι αποτελεσματική κατά της προϋπάρχουσας παχυσαρκίας, διατηρεί την επίδραση της μετά την διακοπή της ενώ παραμένει αποτελεσματική ακόμη και όταν εφαρμόζεται μόνο 5 ημέρες την εβδομάδα.



Επιπλέον, κατά τη νυχτερινή περιορισμένη σίτιση με κανονική τροφή σε άγριους ποντικούς, η περιεκτικότητα σε ηπατικά τριγλυκερίδια μειώνεται κατά 50%, ενώ η συνολική ημερήσια κατανάλωση θερμίδων δεν επηρεάζεται (Adamovich *et al.*, 2014).

Επομένως, η TRF είναι σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη της παχυσαρκίας είτε αυτή προκαλείται από διατροφή HFD, είτε από κατανάλωση τροφής κατά την φάση ανάπαυσης, είτε ως αποτέλεσμα της εργασίας σε νυχτερινές βάρδιες. Μπορεί ακόμα να μειώσει την ανάπτυξη του καρκίνου, τις συγκεντρώσεις μεταγευματικής γλυκόζης, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την περιεκτικότητα των ηπατικών τριγλυκεριδίων και γενικά να βελτιώσει το μεταβολικό προφίλ. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι εφόσον τα παραπάνω στοιχεία αφορούν τρωκτικά είναι πιθανόν να μην έχουμε τα ίδια αποτελέσματα σε ανθρώπους.

Μελέτες TRF σε ανθρώπους

Στους ανθρώπους, η TRF έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε μέτριες μειώσεις βάρους (1%-3%) όταν η πρόσληψη τροφής περιορίζεται σε ένα χρονικό διάστημα 10-12 ωρών; μικρές έως μέτριες (5%-31%) βελτιώσεις στις μετρήσεις λιπιδίων πλάσματος (LDL, HDL, τριγλυκερίδια και ολική χοληστερόλη) όταν η πρόσληψη τροφής περιορίζεται σε 7-8 ώρες ή 10-12 ώρες; και βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα νηστείας στις παρεμβάσεις με την πρόσληψη τροφής να περιορίζεται σε παράθυρα που κυμαίνονται από 4 ώρες έως 10-12 ώρες (Rothschild *et al.*, 2014). Πρόσφατα, μια μελέτη σε υγιείς, υπέρβαρους ενήλικες έδειξε ότι η μείωση του διαστήματος πρόσληψης τροφής από περίπου 14 ώρες την ημέρα σε 10-11 ώρες για μια περίοδο 16 εβδομάδων είχε ως αποτέλεσμα μια μέση απώλεια βάρους 3,27 kg (Gill & Panda, 2015). Ωστόσο, η τελευταία μελέτη είχε πολύ περιορισμένο δείγμα (n=8) για να θεωρηθεί αξιόπιστη. Τα αποτελέσματα των παραπάνω κλινικών μελετών συνοψίζονται στον Πίνακα 3.2 (Rothschild *et al.*, 2014; Gill & Panda, 2015). Τέλος, σε μία μελέτη TRF διάρκειας 8 εβδομάδων σε άνδρες, η ομάδα TRF έδειξε σημαντικά χαμηλότερη μάζα λίπους και επίπεδα λεπτίνης, τριγλυκεριδίων, ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1: Insulin-like growth factor-1) και ιντερλευκίνης-1β (IL-1β: Interleukin-1β) και υψηλότερα επίπεδα λιπονεκτίνης από ότι η ομάδα με κανονική διαίτα Moro *et al.* (2016). Μια άλλη δοκιμή, σε άνδρες, για τον προδιαβήτη έδειξε ότι η πρόωμη TRF έχει ευεργετική επίδραση στην καρδιομεταβολική υγεία λόγω της βελτιωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, της αρτηριακής πίεσης και του οξειδωτικού στρες. (Sutton *et al.*, 2018).

Οι μελέτες TRF σε ανθρώπους είναι λίγες και με μικρό αριθμό συμμετεχόντων ώστε τα αποτελέσματα να θεωρηθούν έγκυρα. Περαιτέρω μελέτες πρέπει να διεξαχθούν με μεγαλύτερο αριθμό ατόμων.

Πίνακας 3.0: Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες TRF.

Χρονική περίοδος σίτισης Αποτελέσματα	Βιβλιογραφία
4-ωρη περίοδος σίτισης ↑ ευαισθησίας στην ινσουλίνη	Rothschild et al., 2014



7-8ωρη περίοδος σίτισης ↑ευαισθησίας στην ινσουλίνη ↑HDL χοληστερόλης ↓LDL χοληστερόλης ↓τριγλυκεριδίων ↓ολικής χοληστερόλης	Rothschild et al., 2014
10-12ωρη περίοδος σίτισης ↓σωματικού βάρους ↑ευαισθησίας στην ινσουλίνη ↑HDL χοληστερόλης ↓LDL χοληστερόλης ↓τριγλυκεριδίων ↓ολικής χοληστερόλης	Rothschild et al., 2014
10-11ωρη περίοδος σίτισης ↓σωματικού βάρους	Gill et al., 2015
Πίνακας 3.0: Αποτελέσματα από κλινικές μελέτες TRF. Πηγή: Kaczmarek et al., 2017.	

Αμφιλεγόμενα αποτελέσματα

Σε αντίθεση με τις ευεργετικές επιδράσεις της TRF κατά τη διάρκεια της σίτισης HFD, η TRF μπορεί να μην προσφέρει τέτοια εντυπωσιακά μεταβολικά πλεονεκτήματα όταν τα ποντίκια τρέφονται με φυσιολογική τροφή (Hatori *et al.*, 2012). Το ίδιο ισχύει και για τους ανθρώπους κανονικού βάρους που καταναλώνουν τυπικές δίαιτες. Μεταξύ 15 υγιών νεαρών ενηλίκων, μια μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης (crossover study) διαπίστωσε ότι η βραδινή TRF αύξησε τη γλυκαιμία νηστείας και εξασθένησε την ανοχή στη γλυκόζη έναντι μιας ισοενεργειακής διατροφής που περιλαμβάνει τρία γεύματα όλη την ημέρα (Carlson *et al.*, 2007). Μια άλλη μελέτη του ίδιου σχεδιασμού συσχετίζει την TRF με αυξημένη πείνα, αρτηριακή πίεση και χοληστερόλη (Stote *et al.*, 2007). Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά μπορεί να συγχέονται με κιρκαδιανές παραλλαγές σε αυτές τις παραμέτρους, καθώς οι μετρήσεις έγιναν σε διαφορετικές ώρες της ημέρας.

Ο χρονισμός της TRF έχει σημασία

Ένας παράγοντας που μπορεί να σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της TRF είναι ο χρόνος γεύματος. Για παράδειγμα, τα ποντίκια που τρέφονταν με HFD κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης κέρδιζαν περισσότερη μάζα λίπους από τα ποντίκια που τρέφονταν με HFD κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης (Arble *et al.*, 2009). Παρομοίως, τα ποντίκια που έτρωγαν φυσιολογική τροφή κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης επίσης κέρδιζαν περισσότερη μάζα λίπους από τα ποντίκια που τρέφονταν κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης. Η TRF στην ανάπαυση άλλαξε, επίσης, τα προφίλ έκφρασης των γονιδίων του ρολογιού και των μεταβολικών γονιδίων σε περιφερειακούς ιστούς,



άμβλυνε τα πλάτη του ρυθμού της κορτικοστερόνης, μείωσε την ενεργειακή δαπάνη παρά τη παρόμοια κινητική δραστηριότητα και μείωσε την οξειδωση των λιπιδίων εντός 9 ημερών (Bray *et al.*, 2013). Είναι πιθανό ότι οι επιβλαβείς μεταβολικές επιδράσεις της TRF στην ανάπαυση σχετίζονται με εσφαλμένη ευθυγράμμιση μεταξύ της πρόσληψης ενέργειας και της ενεργειακής δαπάνης. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια του ρολογιού μεταβάλλουν τις περιόδους του κιρκαδιανού ρυθμού σε οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων (Toh *et al.*, 2001) και μια διαγονιδιακή μετάλλαξη στο hPER1 σε ποντίκια αυξάνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας μετατοπίζοντας την κορυφή του χρόνου σίτισης σε σχέση με την κορυφή της ημερήσιας δαπάνης ενέργειας. Παρόλα αυτά η χρήση της TRF για το συγχρονισμό της σίτισης με τις μέγιστες ενεργειακές δαπάνες μετριάζει την ανάπτυξη της παχυσαρκίας σε αυτά τα ζώα (Liu *et al.*, 2014).

Σε αντίθεση με την εμφάνιση παχυσαρκίας στις παραπάνω μελέτες σε ζώα, μελέτες σε ανθρώπους που ακολουθούσαν το Ραμαζάνι δείχνουν αντίθετα αποτελέσματα. Στο Ραμαζάνι (μουσουλμανική θρησκευτική εορτή νηστείας) η κατανάλωση φαγητού περιορίζεται κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης. Μία μετα-ανάλυση 35 μελετών παρατήρησης διαπίστωσε μία μέση μείωση της σωματικής μάζας κατά 1,24 κιλά κατά τη διάρκεια του Ραμαζανιού, με διαφορές μεταξύ εθνότητας και μεγαλύτερες μειώσεις στους άνδρες. Δεν παρατηρήθηκαν, όμως, επιδράσεις στις διατροφικές αναλογίες μακροθρεπτικών συστατικών και η διάρκεια της νηστείας δεν συσχετίστηκε με αλλαγές στη μάζα του σώματος (Sadeghirad *et al.*, 2014). Περαιτέρω μελέτες πρέπει να διεξαχθούν ώστε να καθοριστεί η επίδραση της TRF στη μάζα σώματος όταν εκτελείται κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης.

Τέλος, η κανονικότητα των γευμάτων, και όχι μόνο ο χρόνος, σε σχέση με τη δραστηριότητα, μπορεί να είναι σημαντικός για τα μεταβολικά οφέλη της TRF, σύμφωνα με τους Oike *et al.* (2015). Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα τακτικά προγράμματα διατροφής αντισταθμίζουν την παχυσαρκία σε αυτή τη μελέτη είναι, ωστόσο, ασαφείς και παρόμοιες μελέτες σε ανθρώπους είναι απαραίτητες για να καθοριστεί εάν αυτά τα ευρήματα ισχύουν για πληθυσμούς όπως οι εργαζόμενοι σε βάρδιες. Θα είναι επίσης ενδιαφέρον να διευκρινιστεί εάν η TRF πρέπει να εφαρμόζεται καθημερινά για να είναι επωφελής (ορισμένα στοιχεία δείχνουν διαφορετικά [Halberg *et al.*, 2005]).

Πολλές άλλες σημαντικές ερωτήσεις παραμένουν αναπάντητες, όπως ποια είναι η βέλτιστη περίοδος της TRF και ποια η βέλτιστη συχνότητα γεύματος και υπό ποιες συνθήκες. Είναι σαφές ότι περαιτέρω έρευνες θα πρέπει να διεξαχθούν ώστε να κατανοήσουμε πλήρως την επίδραση της TRF στον μεταβολισμό και την ευρύτερη υγεία του ανθρώπου.

3.3 Συχνότητα γευμάτων

Ορισμένα στοιχεία συνδέουν τις διαφορές στη συχνότητα διατροφής με ποικίλα αποτελέσματα στην υγεία του ανθρώπου (Πίνακας 3.1) (Metzner *et al.*, 1977; Chen *et al.*, 2016; Mekary *et al.*, 2012; Jenkins *et al.*, 1989; Raynor *et al.*, 2015; Kant, 2014). Τα αποτελέσματα από μια μελέτη σχεδόν 2000 ενηλίκων αποκάλυψαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και του αριθμού των γευμάτων μετά τον έλεγχο της πρόσληψης ενέργειας ανά κιλό ιδανικού σωματικού βάρους (Metzner *et al.*, 1977). Επιπλέον, οι αναλύσεις της National Health and Nutrition Examination Survey III της περιόδου 1988-1992, που ακολούθησε έως το 2006, αποκάλυψαν χαμηλότερο σχετικό στιγμιαίο κίνδυνο (HR=0,68) για τη θνησιμότητα που σχετίζεται με καρδιαγγειακές παθήσεις για όσους τρώνε



>6 γεύματα την ημέρα σε σύγκριση με 4 φορές την ημέρα (Chen *et al.*, 2016). Αυτή η σχέση ήταν ισχυρότερη για εκείνους που καταναλώνουν >2500 θερμίδες την ημέρα. Μια άλλη επιδημιολογική μελέτη (n=29) ανέφερε ότι οι άνδρες που παραλείπουν το πρωινό είχαν 21% υψηλότερο κίνδυνο για διαβήτη ενώ εκείνοι που έτρωγαν 1-2 γεύματα την ημέρα είχαν 25% υψηλότερο κίνδυνο για διαβήτη σε σύγκριση με εκείνους που κατανάλωναν 3 γεύματα την ημέρα (Mekary *et al.*, 2012).

Μια μικρή μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης (n=7) διερεύνησε τους δείκτες μεταβολικής υγείας στον ορό μετά από 2 ισοθερμικές παρεμβάσεις: 1) ένα μοτίβο με σνακ που αποτελείται από 17 μικρά γεύματα που τρώγονταν ανά 1 ώρα και 2) ένα μοτίβο 3 γευμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας (Jenkins *et al.*, 1989). Οι ερευνητές ανέφεραν ότι οι συμμετέχοντες στην ομάδα των σνακ είχαν μειώσεις κατά 8% -15% της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της απολιποπρωτεΐνης B και της ινσουλίνης ορού σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα προτύπου 3-γευμάτων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το χρονικό διάστημα διατροφής διέφερε μεταξύ των 2 θεραπειών - οι συμμετέχοντες στην ομάδα μοτίβων 3 γευμάτων, έτρωγαν σε περίοδο 11 ωρών, ενώ εκείνοι στο ωριαίο μοτίβο των σνακ έτρωγαν κατά τη διάρκεια περιόδου 17 ωρών. Όπως συζητήθηκε προηγουμένως, ο περιορισμός της πρόσληψης τροφής σε μικρότερο χρονικό διάστημα (όπως σε διατροφή TRF) σχετίζεται με βελτιώσεις στην υγεία του μεταβολισμού. Είναι, επομένως, ενδιαφέρον ότι η ομάδα των σνακ είχε βελτιωμένη μεταβολική υγεία παρά τη μεγαλύτερη διάρκεια φαγητού.

Ο Raynor *et al.* (2015) πραγματοποίησε μία συστηματική ανασκόπηση μελετών σε ανθρώπους και ζώα σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης και την κατάσταση βάρους και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση μεταξύ συχνότητας κατανάλωσης και βάρους είναι ασαφής καθώς πάνω από το 60% των μελετών που εξετάστηκαν δεν διαπίστωσαν καμία επίδραση της συχνότητας γεύματος στην κατανάλωση/πρόσληψη, στο σωματικό βάρος ή στον δείκτη μάζας σώματος. Προτείνεται ότι αυτή η ασυνέπεια ίσως οφείλεται σε αναληθή καταγραφή στοιχείων από τους συμμετέχοντες. Η ανεπαρκής αναφορά της κατανάλωσης τροφίμων και γευμάτων σε ενήλικες που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη σύνδεση μεταξύ λιγότερων γευμάτων και υψηλότερου βάρους (Kant, 2014; Bellisle *et al.*, 1997). Η ανασκόπηση από τον Kant (2014) για 4 προοπτικές μελέτες κοόρτης και 12 ελεγχόμενες δοκιμές συχνότητας διατροφής και σωματικού βάρους κατέληξε σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μεταξύ των μελετών κοόρτης η μία ανέφερε όφελος, δύο ανέφεραν ζημία και μία δεν έδειχνε αποτέλεσμα. Παράλληλα, η πλειονότητα των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών δεν βρήκε σχέση μεταξύ της συχνότητας κατανάλωσης και της απώλειας βάρους. Μόνο 1 μελέτη ανέφερε σημαντική διαφορά (απώλεια 0,6kg) στους συμμετέχοντες που κατανάλωναν 1 γεύμα την ημέρα για 8 εβδομάδες σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που κατανάλωναν 3 γεύματα την ημέρα για 8 εβδομάδες (αύξηση 0,8 kg) (Kant, 2014).

Πίνακας 3.1: Αποτελέσματα μελετών συχνότητας γευμάτων

Συχνότητα γευμάτων Αποτελέσματα	Βιβλιογραφία
↑ συχνότητα γευμάτων ↓ παχυσαρκίας	Metzner et al., 1977



>6 γευμ./ημ. αντί 4 γευμ./ημ. ↓θνησιμότητας καρδιαγγειακής νόσου	Chen et al., 2016
παράλειψη πρωινού ↑κινδύνου για διαβήτη τύπου 2	Mekary et al., 2012
1-2 γευμ./ημ. αντί 3 γευμ./ημ. ↑κινδύνου για διαβήτη τύπου 2	Mekary et al., 2012
17 γευμ./ημ. αντί 3 γευμ./ημ. ↓ολικής χοληστερόλης ↓LDL χοληστερόλης ↓β απολιποπρωτεΐνης ↓ινσουλίνης	Jenkins et al., 1989
1 γευμ./ημ. αντί 3 γευμ./ημ. ↑μείωση βάρους	Kant, 2014
Συχνότητα κατανάλωσης και κατάσταση βάρους καμία συσχέτιση	Raynor et al., 2015
<i>Πίνακας 3.1: Αποτελέσματα μελετών συχνότητας γευμάτων. Πηγή: Kaczmarek et al., 2017</i>	



3.4 Χρονοδιατροφή

3.4.1 Ορισμός Χρονοδιατροφής

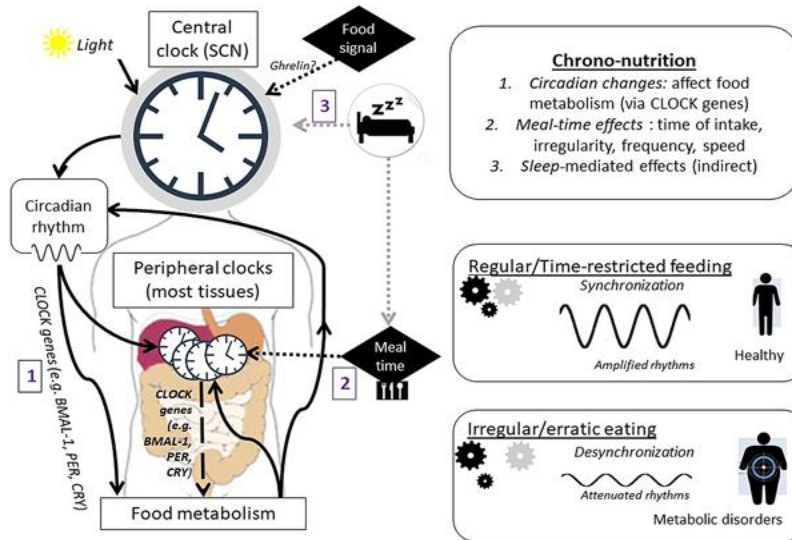
Τα τελευταία 15 χρόνια, υπήρξε αυξημένη αναγνώριση του τρόπου με τον οποίο η χρονοβιολογία επηρεάζει την υγεία και τις ασθένειες (Ruddick-Collins *et al.*, 2018). Τα γονίδια των ρολογιών αναγνωρίζονται πλέον για τον αδιαμφισβήτητο ρόλο τους στο συντονισμό σχεδόν όλων των βιολογικών και φυσιολογικών διαδικασιών του σώματος. Η κιρκαδιανή ρυθμικότητα επηρεάζει τις βασικές διεργασίες του μεταβολισμού και της ενεργειακής δαπάνης, με την ρυθμική έκφραση των γονιδίων του ρολογιού να εντοπίζονται σε ιστούς του εντέρου, του ήπατος, των ενδοκρινών οργάνων, του λιπώδους ιστού και του σκελετικού μυός (δείτε 1.1.3). Αυτά με τη σειρά τους ελέγχουν το χρονοδιάγραμμα της πέψης, της πρόσληψης και του μεταβολισμού των θρεπτικών ουσιών, της ρύθμισης των ορμονών και των μεταβολιτών, της όρεξης, της κατάποσης και της σωματικής δραστηριότητας (Bass, 2012; Jiang & Turek, 2017). Η σχέση μεταξύ κιρκαδιανών ρυθμών και μεταβολισμού περιλαμβάνει ένα σύνθετο σύστημα τροφοδοσίας και ανατροφοδότησης. Εκτός από τις μεταγευματικές αποκρίσεις που επηρεάζονται από τους κιρκαδιανούς ρυθμούς, η ίδια η πρόσληψη τροφής μπορεί να συγχρονίσει τα κιρκαδιανά ρολόγια σε ιστούς όπως το ήπαρ, τα έντερα και τον λιπώδη ιστό, διαμορφώνοντας τόσο τη γονιδιακή έκφραση όσο και τις φυσιολογικές λειτουργίες (Damiola *et al.*, 2000; Hara *et al.*, 2001; Froy *et al.*, 2005; Wehrens *et al.*, 2017).

Τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν τα τελευταία χρόνια υποδηλώνουν ότι ο χρόνος γεύματος μπορεί να επηρεάσει μια μεγάλη ποικιλία φυσιολογικών διαδικασιών, συμπεριλαμβανομένου του κύκλου ύπνου/αφύπνισης, της θερμοκρασίας του σώματος, της απόδοσης και της εγρήγορσης. Επιπλέον, φαίνεται ότι ο χρόνος σίτισης έχει δραματική επίδραση στην υγεία και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της παχυσαρκίας και διαφόρων άλλων μεταβολικών παθολογιών. Η «Χρονοδιατροφή» αναφέρεται στη χορήγηση τροφής σε συντονισμό με τους καθημερινούς ρυθμούς του σώματος (Asher & Sassone-Corsi, 2015). Αυτή η έννοια αντικατοπτρίζει τη βασική ιδέα ότι, εκτός από την ποσότητα και το περιεχόμενο της τροφής, ο χρόνος σίτισης είναι επίσης κρίσιμος για την ευημερία ενός οργανισμού (Asher & Sassone-Corsi, 2015) και ορίστηκε για πρώτη φορά από τον Alain Delabos το 1986 στη Γαλλία.

Πρόσφατα, ο όρος «Χρονοδιατροφή» έχει χρησιμοποιηθεί για να αναφέρεται στη μελέτη της σχέσης μεταξύ των τροφίμων και του συστήματος του κιρκαδιανού ρολογιού (Εικόνα 3.5). Έχει ονομαστεί με τρόπο παρόμοιο με τη «Χρονοφαρμακολογία», η οποία αφορά τον χρόνο χορήγησης ενός φαρμάκου όπως καθορίζεται από τις κιρκαδιανές αλλαγές στη στοχευμένη δραστηριότητα κάποιας κινάσης η οποία απαιτείται για την ενίσχυση της δραστηριότητας ή/και την απορρόφηση και την απέκκριση του φαρμάκου αυτού (Tahara & Shibata, 2013). Όπως και με τη «Χρονοφαρμακολογία», μπορούμε να υποθέσουμε τη βέλτιστη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής κατανοώντας τις κιρκαδιανές μεταβολές στο πεπτικό σύστημα ή στη μεταβολική δραστηριότητα για να διατηρήσουμε ή να βελτιώσουμε την υγεία του ανθρώπου. Επιπλέον, μπορούμε να αλλάξουμε το χρονοδιάγραμμα του εσωτερικού μας ρολογιού αλλάζοντας το χρονοδιάγραμμα της πρόσληψης τροφής. Κατά συνέπεια, η «Χρονοδιατροφή» περιλαμβάνει δύο πτυχές: (i) τον χρόνο πρόσληψης τροφής ή τα συστατικά τροφίμων που συμβάλλουν στη διατήρηση της υγείας και (ii) εκείνα που συμβάλλουν στις γρήγορες

αλλαγές στον επανασυγχρονισμό του συστήματος των εσωτερικών μας ρολογιών (Tahara & Shibata, 2013) (Εικόνα 3.2).

Εικόνα 3.2: Ο μηχανισμός της Χρονοδιατροφής



Εικόνα 3.2: Ο μηχανισμός της Χρονοδιατροφής. Προτεινόμενοι μηχανισμοί για το πώς η χρονοδιατροφή επηρεάζει την υγεία (προσαρμοσμένη από [Tahara & Shibata, 2013; Oike et al., 2014]). Τα γονίδια CLOCK περιλαμβάνουν BMAL1, PER, CRY.

Πηγή: Pot, 2018

3.4.2 Βήματα πρόληψης και καταπολέμησης την παχυσαρκίας με βάση τη Χρονοδιατροφή

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η παράλειψη του πρωινού είναι επιζήμια για την μεταβολική υγεία. Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους υποδηλώνουν ότι η παράλειψη του πρώτου γεύματος της ημέρας αυξάνει τις πιθανότητες ανάπτυξης παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών ασθενειών (Alexander *et al.*, 2009; Ma *et al.*, 2003; Pereira *et al.*, 2010). Οι αυξήσεις της σωματικής μάζας μπορεί να προκύψουν από τη διαταραχή του ρυθμισμού παραγωγής θερμότητας που προκαλείται από τη διατροφή, η οποία συνήθως φτάνει τα μέγιστα επίπεδα το πρωί (Romon *et al.*, 1993). Επιπλέον, μπορεί να επηρεαστεί το φυσιολογικό πρότυπο λιπιδικής σύνθεσης στο ήπαρ, οδηγώντας στην ανάπτυξη λιπώδους ήπατος (Feng *et al.*, 2011; Hems *et al.*, 1975).

Εκτός από τον ρυθμισμό του πρωινού, η σύνθεσή του μπορεί επίσης να συμβάλει στη διατήρηση της υγείας. Η κατανάλωση πρωινού πλούσιου σε πρωτεΐνες έχει συσχετιστεί με μείωση της όρεξης και μείωση κατανάλωσης θερμίδων κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού γεύματος οπότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια αποτελεσματική στρατηγική για τη μείωση της όρεξης το μεσημέρι (Leidy *et al.*, 2009). Επίσης, η κατανάλωση ενός μεγάλου πρωινού εμπλουτισμένου με πρωτεΐνη και λίπος (παρέχοντας το 33% της συνολικής ημερήσιας ενέργειας) είχε θετικές επιπτώσεις στον μεταβολισμό σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2, ενώ αυτό δεν συνέβη μετά την κατανάλωση ενός μικρού πρωινού πλούσιου σε υδατάνθρακες (παρέχοντας 12,5 % της συνολικής ημερήσιας ενέργειας) (Rabinovitz *et al.*, 2014).

Όσον αφορά το μεσημεριανό γεύμα, έρευνες δείχνουν ότι δεν πρέπει να αναβληθεί μέχρι αργά το απόγευμα. Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα που έτρωγαν το μεσημεριανό γεύμα αργότερα στην



ημέρα έχασαν σημαντικά λιγότερο βάρος σε σύγκριση με τα άτομα που έτρωγαν το μεσημεριανό νωρίτερα στην ημέρα, παρά την παρόμοια ενεργειακή πρόσληψη και τις ενεργειακές δαπάνες, τη διάρκεια ύπνου, τα επίπεδα ορμονών και την κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών (Garaulet *et al.*, 2013).

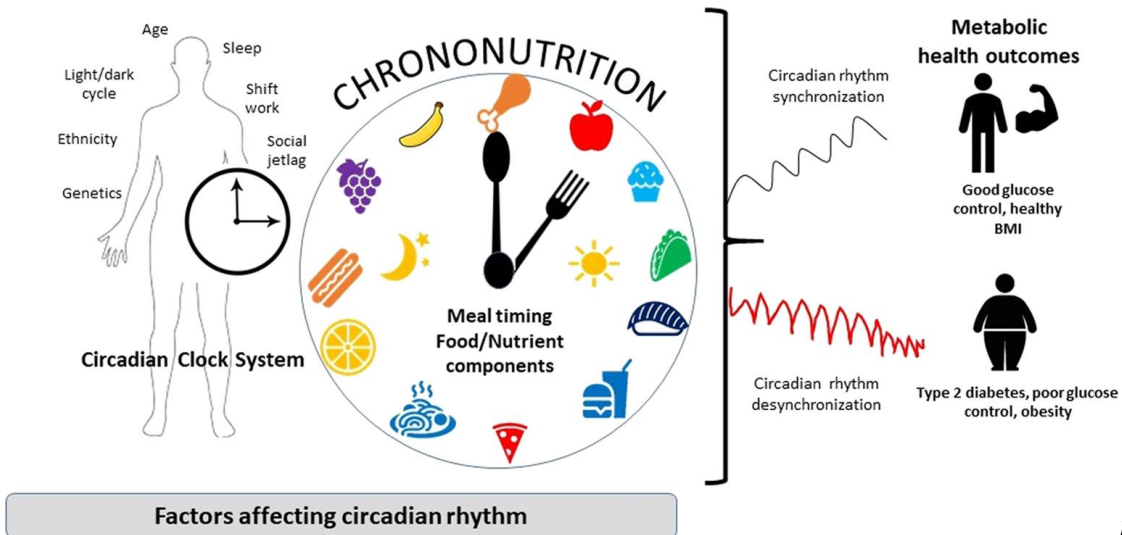
Έχει βρεθεί ότι τα γεύματα πολύ κοντά στην ώρα ύπνου αυξάνουν τα επίπεδα σακχάρου και ινσουλίνης στο αίμα και, καθώς το βράδυ είναι η φυσική περίοδος ανάπαυσης του ανθρώπου, το δείπνο πρέπει να καταναλώνεται τουλάχιστον 3 ώρες πριν τον ύπνο. Επιπλέον, οι υδατάνθρακες πρέπει να καταναλώνονται κατά το τελευταίο γεύμα της ημέρας όπως υποδηλώνουν οι παραπάνω μελέτες.

Φαίνεται ότι αυτές οι απλές παρεμβάσεις προκαλούν αλλαγές στα πρότυπα απελευθέρωσης των ορμονών λεπτίνης και γκρελίνης, οδηγώντας σε βελτιωμένο κορεσμό κατά τη διάρκεια της ημέρας (Sofer *et al.*, 2015) και κατ'επέκταση βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη μεταβολική και φλεγμονώδη κατάσταση (Laermans & Depoortere, 2016). Επομένως, καταλαβαίνουμε ότι ακόμη και μικρά βήματα συγχρονισμού των γευμάτων με τους φυσιολογικούς προς τον κιρκαδιανό ρυθμό χρόνους μπορούν να αποφέρουν σημαντικά ευεργετικά αποτελέσματα και να βοηθήσουν στην επιδημία της παχυσαρκίας.

3.4.3 Πρόληψη και καταπολέμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη II με βάση τη Χρονοδιατροφή

Όπως αναλύσαμε και στο 1ο Κεφάλαιο (δείτε 1.3.1) ο μεταβολισμός της γλυκόζης στους ανθρώπους ακολουθεί έναν κιρκαδιανό ρυθμό μέσω της ημερήσιας μεταβολής της ανοχής στη γλυκόζη που συνήθως κορυφώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας (συνήθης κατανάλωση τροφής) και μειώνεται τις νυχτερινές ώρες (συνήθης νηστεία) (Kalsbeek *et al.*, 2014). Παράλληλα, αρκετές ορμόνες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως η ινσουλίνη και η κορτιζόλη, εμφανίζουν επίσης κιρκαδιανή ταλάντωση (Froy, 2007; Czeisler & Klerman, 1999). Επομένως, η έκκριση και η ευαισθησία της ινσουλίνης ρυθμίζονται στενά από τον κιρκαδιανό έλεγχο και έχουν ισχυρές επιπτώσεις στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Οι ασυνήθιστοι χρόνοι γεύματος μπορεί να προκαλέσουν δυσανεξία στη γλυκόζη επηρεάζοντας τη σχέση φάσης μεταξύ του κεντρικού κιρκαδιανού ρολογιού (SCN) και των περιφερειακών ρολογιών στα κύτταρα του ήπατος και του παγκρέατος, σε τρωκτικά (Bandin *et al.*, 2015). Ομοίως στους ανθρώπους, η χρονικά προγραμματισμένη πρόσληψη γευμάτων καθοδηγείται επίσης από τον SCN και παίζει ρόλο στο συγχρονισμό των κιρκαδιανών ρυθμών στους περιφερειακούς ιστούς επηρεάζοντας έτσι το μεταβολισμό της γλυκόζης (Johnston, 2014; Oike *et al.*, 2014; Wehrens *et al.*, 2017). Οι επιδράσεις της διατροφής στην κιρκαδιανή ρυθμικότητα συνεπάγονται σαφώς μια σχέση μεταξύ παραγόντων όπως ο χρόνος γεύματος και τα θρεπτικά συστατικά (δηλ. χρονοδιατροφή), που μπορούν να συμβάλλουν στην διαταραχή του κιρκαδιανού ρολογιού και να επηρεάσουν την εκδήλωση μεταβολικών διαταραχών όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) (Henry *et al.*, 2020) (Εικόνα 3.6).

Εικόνα 3.3: Παράγοντες που επηρεάζουν τον κιρκαδιανό ρυθμό και προκαλούν ΣΔ2.



Εικόνα 3.3: Μια

σχηματική αναπαράσταση που περιγράφει τους παράγοντες που επηρεάζουν το σύστημα κιρκαδιανού ρολογιού. Χρονοδιάγραμμα γεύματος και διατροφικά συστατικά(chrononutrition) παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των κιρκαδικών ρολογιών, στην ενίσχυση της μεταβολικής υγείας και στη μείωση του κινδύνου διαβήτη τύπου 2. Πηγή: Henry et al., 2020

Ο χρονισμός της πρόσληψης των θρεπτικών συστατικών βοηθάει στον γλυκαιμικό έλεγχο

Υδατάνθρακες



Η ποσότητα, η ποιότητα και ο ρυθμός πέψης των υδατανθράκων είναι οι πρωταρχικοί καθοριστικοί παράγοντες των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης και της απόκρισης της ινσουλίνης (Thomas & Pfeiffer, 2012; Wolever, 2007). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση των γευμάτων που είναι πλούσια σε υδατάνθρακες στην αρχή της ημέρας έχει προστατευτικά οφέλη έναντι της ανάπτυξης του διαβήτη (Almoosawi *et al.*, 2013a, 2013b). Δοκιμές ανέφεραν ότι η αυξημένη απορρόφηση των υδατανθράκων, που συνέβη μετά από νυχτερινό γεύμα υψηλό σε υδατάνθρακες, οδήγησε σε υψηλότερο μεταγευματικό προφίλ γλυκόζης το επόμενο πρωί (Kessler *et al.*, 2017; Tsuchida *et al.*, 2013). Επομένως, η πρόσληψη των υδατανθράκων φαίνεται να είναι προτιμότερη κατά τις πρωινές ώρες και σταδιακά πιο επιζήμια προς τις νυχτερινές ώρες.

Λίπη

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η κατανάλωση περισσότερων υδατανθράκων από τα λίπη το πρωί αποτρέπει την ανάπτυξη διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου (Almoosawi *et al.*, 2013a, 2013b). Η επίδραση του χειρισμού των λιπών, καθώς και των υδατανθράκων, στα ημερήσια και νυχτερινά γεύματα για τον έλεγχο της μεταγευματικής γλυκαιμικής ανταπόκρισης έχει παρατηρηθεί σε μερικές πειραματικές μελέτες. Για παράδειγμα, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή crossover σε υγιείς άνδρες συνέκρινε εάν η κατανάλωση διαίτας με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες ή με διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά κατά τη διάρκεια διαφορετικών χρονικών διαστημάτων σε περίοδο 24 ωρών, θα προκαλούσε διαφορετικές αποκρίσεις γλυκόζης στο πλάσμα (Holmback *et al.*, 2002). Μια ταχύτερη αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα παρατηρήθηκε με τη διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες σε σύγκριση με τη διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Υπήρχε επίσης ένα κιρκαδιανό πρότυπο στη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα, με το κιρκαδιανό αποτέλεσμα να προέρχεται από την υψηλή κατανάλωση λίπους (Holmback *et al.*, 2002). Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη δοκιμή crossover που συνέκρινε δύο ισοθερμικά γεύματα, που διαφέρουν σε ολικό σάκχαρο και κορεσμένο λίπος, πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια μιας προσομοιωμένης εργασίας νυχτερινής βάρδιας σε υπέρβαρα αρσενικά με υψηλά επίπεδα λιπιδίων νηστείας (Bonham *et al.*, 2019). Αν και αυτή η μελέτη δεν οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στις εκφράσεις των κιρκαδιανών γονιδίων, η τροποποίηση ενός γεύματος μειώνοντας τα κορεσμένα λιπαρά και ενός βραδινού γεύματος ως προς τη ζάχαρη συσχετίστηκε με βελτιωμένη απόκριση γλυκόζης (Bonham *et al.*, 2019). Ενώ η ποιότητα των λιπών που καταναλώνονται είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό, υπάρχει έλλειψη ανανέωσης των στοιχείων σχετικά με τον βαθμό κορεσμού και το μήκος αλυσίδας των λιπαρών οξέων που επηρεάζουν τη μεταγευματική γλυκαιμία και τη λιπιδαιμία. Αυτό υπογραμμίζει περαιτέρω την ανάγκη διερεύνησης της χρονοβιολογίας της πρόσληψης διατροφικού λίπους στην ομοιοστάση της γλυκόζης.

Πρωτεΐνες

Μια πρόσφατη μελέτη crossover σε υγιείς συμμετέχοντες εξέτασε εάν ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες θα μπορούσε να εξασθενήσει τη μεταγευματική γλυκόζη το πρωί και τη νύχτα (Davis *et al.*, 2019). Η επίδραση του γεύματος αυτού έδειξε μια σημαντική ρύθμιση της



απόκρισης γλυκόζης τη νύχτα, με σημαντικά χαμηλότερη επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (iAUC: incremental Area Under the Curve) σε σύγκριση με ένα κανονικό γεύμα (Davis *et al.*, 2019). Δεν υπήρχαν διαφορές στη iAUC της γλυκόζης το πρωί μεταξύ του γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και των κανονικών γευμάτων. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές για την ανταπόκριση στην ινσουλίνη μεταξύ του τύπου γεύματος το πρωί ή τη νύχτα (Davis *et al.*, 2019). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η αύξηση της ποσότητας πρωτεϊνών σε ένα γεύμα μπορεί να μειώσει τη μεταγευματική γλυκόζη τη νύχτα. Αυτό μπορεί να είναι επωφελές σε άτομα που τρώνε αργά τη νύχτα, που έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για γλυκαιμικές μεταβολές και επομένως μπορούν, έτσι να μειώσουν τον κίνδυνο υπεργλυκαιμίας. Η ιδιότητα της πρωτεΐνης να εξασθενεί την επίδραση της γλυκόζης φαίνεται να επηρεάζεται επίσης και από το χρόνο κατανάλωσης. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένες μελέτες για να υποστηριχθεί αυτό και πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες σχετικά με το γλυκαιμικό και ινσουλιναιμικό αντίκτυπο της πρωτεΐνης στα γεύματα ανάλογα με το χρονοδιάγραμμα της ημέρας.

Συγχρονισμός λιπαρών και πρωτεϊνικών τροφών για μείωση της γλυκαιμικής απόκρισης των υδατανθράκων

Η κατανάλωση αμυλούχων τροφών υψηλού Γλυκαιμικού Δείκτη (ΓΔ), όπως το λευκό ρύζι και το άσπρο ψωμί, έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη του ΣΔ2. Ως εκ τούτου, η διερεύνηση του συγχρονισμού του λίπους και των πρωτεϊνών με τρόφιμα υδατανθράκων παραμένει μια νέα παρέμβαση για τη μείωση της γλυκαιμικής απόκρισης.

Για παράδειγμα, η κατανάλωση λίπους με τη μορφή ελαιολάδου, μισή ώρα πριν από ένα γεύμα με πατάτες, βρέθηκε να εξασθενεί τη μεταγευματική γλυκόζη και ινσουλίνη σε διαβητικούς τύπου 2 (Gentilcore *et al.*, 2006). Σε ένα άλλο παράδειγμα, η πρωτεΐνη γάλακτος που χορηγήθηκε πριν από την κατανάλωση ψωμιού, αντί να καταναλωθούν και τα δύο μαζί, βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τη μεταγευματική γλυκαιμία και την ινσουλιναιμία (Sun *et al.*, 2017). Το “Essence of chicken” (EOC), ένα εκχύλισμα κρέατος κοτόπουλου που είναι μια πλούσια πηγή πεπτιδίων και αμινοξέων, καταναλώνεται συνήθως σε ασιατικές χώρες και φαίνεται να βοηθάει στην μείωση την γλυκαιμικής απόκρισης. Μια μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση EOC με άσπρο ψωμί μείωνε την γλυκαιμική απόκριση του ψωμιού (Sun *et al.*, 2015). Επιπλέον, μία άλλη ομάδα διαπίστωσε ότι η πρόσληψη EOC 15 λεπτά πριν από την κατανάλωση λευκού ρυζιού προκάλεσε τη μεγαλύτερη μείωση της γλυκαιμίας (Soong *et al.*, 2015). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο χρόνος κατάποσης παίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση ινσουλίνης που με τη σειρά της επηρεάζει την ομοιοστάση της γλυκόζης.

Μια πιο πρόσφατη μελέτη εξέτασε επίσης την ακολουθία γεύματος ως σημαντικό ρυθμιστή της μεταγευματικής γλυκόζης. Η κατανάλωση λαχανικών, ακολουθούμενη από κρέας και στη συνέχεια ρύζι ήταν η καλύτερη ακολουθία για τη μείωση της γλυκαιμικής απόκρισης χωρίς αυξημένη ζήτηση ινσουλίνης, σε υγιείς ενήλικες (Sun *et al.*, 2019). Επομένως, η σειρά και ο χρόνος κατανάλωσης έχουν μεγάλη επίδραση στη ρύθμιση της γλυκαιμικής απόκρισης.

Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν την αλληλεπίδραση του χρονισμού γεύματος και της θρεπτικής σύνθεσης (υδατάνθρακες, λίπη και πρωτεΐνες) στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Η εφαρμογή αυτών των παρατηρήσεων περιλαμβάνει επίσης τη χρονική στιγμή κατά την οποία τα λιπαρά και πρωτεϊνικά



τρόφιμα καταναλώνονται κατά τη διάρκεια ενός γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες. Φαίνεται πως η ακολουθία της κατανάλωσης των τροφίμων μέσα σε ένα γεύμα μπορεί επίσης να επηρεάσει τη γλυκαιμική και ινσουλιναϊκή απόκριση.

Χρονισμός κατανάλωσης συστατικών τροφίμων για γλυκαιμικό έλεγχο

Ορισμένα συστατικά τροφίμων έχουν αναγνωριστεί ότι έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν τα κιρκαδιανά ρολόγια και να επηρεάζουν τον γλυκαιμικό έλεγχο, με πολλές τέτοιες μελέτες να διεξάγονται σε ζώα (Froy, 2007). Μερικές μελέτες σε ανθρώπους ανέφεραν το ρόλο των συστατικών των τροφίμων όταν καταναλώνονται σε συγκεκριμένους χρόνους. Οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού, όπως και οι κατεχίνες, έχουν αποδειχθεί ευεργετικές στη μείωση της γλυκόζης νηστείας και της μεταγευματικής γλυκόζης (Zheng *et al.*, 2013; Venables *et al.*, 2008). Πιο πρόσφατα, αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι η κατανάλωση πράσινου τσαγιού πλούσιου σε κατεχίνη το βράδυ μπόρεσε να μειώσει τις συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα μετά το γεύμα σε σύγκριση με το τσάι εικονικό-φαρμάκο (*placebo*) που δόθηκε ταυτόχρονα (Takahashi *et al.*, 2019). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει την προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης καφέ στην ανάπτυξη του διαβήτη (Van Dam & Feskens, 2002; Van Dam & Hu, 2005). Οι επιδράσεις του καφέ στη γλυκόζη μετά το γεύμα διαφέρουν όταν καταναλώνονται σε διαφορετικές ώρες της ημέρας, υποδηλώνοντας ότι ο χρόνος της πρόσληψης καφέ μπορεί να έχει προληπτική επίδραση στον κίνδυνο διαβήτη τύπου 2. Μια προοπτική μελέτη κούρτης ανέφερε συσχέτιση μεταξύ του καφέ με καφεΐνη και του καφέ χωρίς καφεΐνη και του μειωμένου κινδύνου διαβήτη τύπου 2, αλλά μόνο όταν ο καφές καταναλώθηκε κατά το μεσημεριανό γεύμα (Sartorelli *et al.*, 2010). Σε μια τυχαία δοκιμή crossover, ο καφές με καφεΐνη που καταναλώθηκε το πρωί προκάλεσε υψηλότερη μεταγευματική γλυκόζη και απόκριση ινσουλίνης σε ένα μεταγενέστερο γεύμα (Moisey *et al.*, 2010). Αυτά τα μικρά αλλά σημαντικά ευρήματα δείχνουν ότι τα κιρκαδιανά ρολόγια μπορούν να επηρεαστούν από τα συστατικά των τροφίμων, ανάλογα με το χρόνο που καταναλώνονται. Αυτή είναι μια προσέγγιση για τη διατήρηση της ομοιόστασης γλυκόζης που αξίζει περαιτέρω διερεύνηση.

Συνοπτικά, εκτός από την ποιότητα και την περιεκτικότητα των γευμάτων, οι οποίες ανέκαθεν ήταν σημαντικές για τη διατροφή των διαβητικών, ο χρονισμός πρόσληψης του γεύματος είναι εξίσου σημαντικός. Επιπλέον, η ακολουθία κατανάλωσης των τροφών με σειρά πχ. λαχανικά, κρέας, ρύζι (δηλ. υδατάνθρακες) φαίνεται ότι βοηθάει στην μείωση της γλυκαιμικής απόκρισης. Τέλος, στοιχεία από μελέτες των τελευταίων χρόνων δείχνουν ότι οι κατεχίνες του πράσινου τσαγιού και ο καφές μπορούν να μειώσουν την μεταγευματική γλυκόζη εφόσον καταναλώνονται σε συγκεκριμένο χρόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας.



Συμπεράσματα και Συζήτηση

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία αναλύσαμε την φυσιολογία και τη λειτουργία του κιρκαδιανού ρυθμού, τις παραμέτρους που τον επηρεάζουν και τη σημασία που έχει ο συγχρονισμός της διατροφής με αυτόν στην υγεία του μεταβολισμού συλλέγοντας πληροφορίες μέσω της μεθόδου της βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Στο 1^ο Κεφάλαιο έγινε η εισαγωγή της έννοιας του κιρκαδιανού ρυθμού εξηγώντας τον πολύπλοκο μηχανισμό μετάδοσης του χρονικού σήματος της ημέρας από το κεντρικό ρολόι (SCN) στα περιφερειακά ρολόγια των κυττάρων, των ιστών και των οργάνων μέσω γονιδίων, πεπτιδίων και παραγόντων μεταγραφής για την διατήρηση της ομοιόστασης. Οι “zeitgebers”, δηλαδή οι δωρητές χρόνου, όπως ο ήλιος και η τροφή, παίζουν πρωταρχικό ρόλο στον συγχρονισμό των ρολογιών τόσο μεταξύ τους όσο και με το περιβάλλον του οργανισμού. Ο SCN χρησιμοποιεί επίσης διάφορες νευρικές και ορμονικές οδούς για να ρυθμίσει τον εσωτερικό χρονοισμό. Οι νευρικές περιλαμβάνουν την χρήση των διάφορων νευρώνων και νευρικών συστημάτων (αυτόνομο, συμπαθητικό, κεντρικό) για την μεταφορά των χρονικών σημάτων και άλλων πληροφοριών ενώ οι ορμονικές περιλαμβάνουν τα γλυκοκορτικοειδή (κορτιζόλη), την μελατονίνη, την ωχρινοτρόπο ορμόνη, την ινσουλίνη, την γλυκαγόνη, την λεπτίνη και την γκρελίνη. Τα γλυκοκορτικοειδή, η μελατονίνη και η λεπτίνη των λιποκυττάρων, συμμετέχουν στον εσωτερικό συγχρονισμό του κύριου και των περιφερειακών ρολογιών, η παγκρεατική ινσουλίνη εμπλέκεται στον συγχρονισμό των περιφερειακών ρολογιών στον χρόνο σίτισης ενώ η γκρελίνη του στομάχου παρέχει χρονικά σήματα που ρυθμίζουν τη συμπεριφορική δραστηριότητα προσμονής γεύματος (FAA). Δεν εκπλήσσει, λοιπόν, το γεγονός ότι ο κιρκαδιανός ρυθμός παίζει σημαντικό ρόλο στους κύκλους σίτισης/νηστείας και ύπνου/αφύπνισης. Λόγω της παρουσίας του σε όλους τους ιστούς και τα όργανα ο κιρκαδιανός ρυθμός ρυθμίζει τον μεταβολισμό των μακροθρεπτικών συστατικών στον άνθρωπο. Ο μηχανισμός ελέγχου του μεταβολισμού της γλυκόζης αποτελείται από έξι ρολόγια: το κεντρικό ρολόι (SCN) (σηματοδότηση γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης), το ρολόι του εντέρου (διάσπαση και απορρόφηση), το ρολόι των μυών (ενεργειακή ομοιόσταση), το ρολόι του λιπώδους ιστού (θερμογένεση και αποθήκευση ενέργειας), το ρολόι του παγκρέατος (γλυκαιμική ομοιόσταση) και το ρολόι του ήπατος (σύνθεση και αποθήκευση ενέργειας). Στον μεταβολισμό των λιπιδίων το κιρκαδιανό ρολόι έχει άμεση και έμμεση επιρροή, συμπεριλαμβανομένης της λιπογένεσης, της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο αίμα και του μεταβολισμού των χολικών οξέων. Ομοίως για τις πρωτεΐνες, τα επίπεδα των αμινοξέων στο πλάσμα, των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας και της ουρίας δείχνουν κιρκαδιανούς ρυθμούς με την κορυφή των επιπέδων τους να είναι τη νύχτα.

Στο 2^ο Κεφάλαιο εστίασαμε στους παράγοντες που διαταράσσουν ή επηρεάζουν τον κιρκαδιανό ρυθμό και τις επιπτώσεις που αυτό επιφέρει στον οργανισμό και στη μεταβολική υγεία του ανθρώπου. Οι περισσότεροι παράγοντες που έχουν αρνητική επίδραση στον κιρκαδιανό ρυθμό απορρέουν από τον σύγχρονο τρόπο ζωής (καθιστική ζωή, 24ωρη διαθεσιμότητα γευμάτων, διατήρηση θερμοκρασίας σώματος μέσω συστημάτων θέρμανση και ψύξης) και ο πιο επιζήμιος φαίνεται να είναι η έκθεση σε τεχνητό φως το βράδυ, δηλαδή στη φυσιολογική περίοδο ανάπαυσης του ανθρώπου, προκαλώντας έλλειψη ευθυγράμμισης του συγχρονισμού του εσωτερικού ρολογιού με



την εξωτερική μέρα. Αυτό αποδεικνύεται από τις πολυάριθμες διαταραχές ύπνου του κιρκαδιανού ρυθμού που υπάρχουν οι οποίες είναι άμεσα συνδεδεμένες με τον κύκλο ύπνου/αφύπνισης του ρολογιού. Εφόσον υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο κιρκαδιανός ρυθμός επηρεάζει άμεσα τον μεταβολισμό, είναι επόμενο ότι η μη-ευθυγράμμισή του μέσω της διατάραξης του ύπνου επιφέρει σοβαρές μεταβολικές επιπτώσεις. Η βραχεία διάρκεια ύπνου ή η χρόνια μερική στέρηση ύπνου έχει βρεθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, επηρεάζουν τη λειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων, προκαλούν εμφάνιση προδιαβητικών χαρακτηριστικών, επιδεινώνουν τον ήδη υπάρχοντα διαβήτη και αποτελούν παράγοντες κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, ο ανεπαρκής ύπνος επηρεάζει την ικανότητα ορμονικής ρύθμισης του κιρκαδιανού ρυθμού προκαλώντας νευροενδοκρινικές αλλαγές και ακούσια αύξηση βάρους οδηγώντας στην παχυσαρκία. Εκτός από το φως, όμως, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορούν να διαταράξουν τον κιρκαδιανό ρυθμό. Η άσκηση, παρά τις γνωστές ευεργετικές τις ιδιότητες στον οργανισμό, μπορεί επίσης να επηρεάσει θετικά ή αρνητικά την φάση του κιρκαδιανού ρυθμού και του ρυθμού μελατονίνης πλάσματος ανάλογα την ένταση του φωτός και την ώρα που λαμβάνει χώρα μέσα στην ημέρα. Ένας πιο σημαντικός παράγοντας είναι η σίτιση. Ο χρόνος σίτισης επηρεάζει το καθημερινό μοτίβο γλυκοκορτικοειδών, την έκφραση των γονιδίων του ρολογιού και τα κιρκαδιανά ρολόγια σε λιπώδη ιστό, ήπαρ και πάγκρεας, όχι όμως τον SCN. Ο “λάθος” χρόνος σίτισης έχει βρεθεί ότι αυξάνει το σωματικό βάρος και αποσυγχρονίζει τα εσωτερικά ρολόγια σε τρωκτικά. Ομοίως σε ανθρώπους η αντιστροφή του κύκλου σίτισης/νήστείας μειώνει την ανοχή στη γλυκόζη ενώ η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι μεγαλύτερη στα νωρίτερα γεύματα. Η περιεκτικότητα των γευμάτων είναι επίσης ικανή να επηρεάσει το ρολόι. Γεύμα με συνδυασμό υδατανθράκων και πρωτεϊνών μπορεί να επαναφέρει το ρολόι του ήπατος. Ομοίως μία περιτοναϊκή ένεση γλυκόζης σε συνδυασμό με αμινοξέα έχει την ίδια επίδραση ενώ μία ένεση ινσουλίνης μπορεί να αλλάξει την έκφραση των γονιδίων του ρολογιού του ήπατος και να προκαλέσει μετατόπιση φάσης. Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά όπως η δίαιτα υψηλών λιπαρών (HFD) και η κετογονική δίαιτα μπορούν να επηρεάσουν τις φάσεις προόδου των ρολογιών του ήπατος και άλλων περιφερειακών ιστών και να επηρεάσουν την διατροφική συμπεριφορά, ακόμα και το κεντρικό ρολόι. Σε μικρότερη κλίμακα κάποια συστατικά διατροφής όπως ο καφές και το αλάτι μπορούν επίσης να μετατοπίσουν την φάση των ρολογιών.

Στο 3^ο Κεφάλαιο μελετήσαμε τη σημασία του χρονισμού των γευμάτων ώστε να συντονίζονται με τον κιρκαδιανό ρυθμό. Ο κιρκαδιανός ρυθμός φαίνεται να ορίζει τη ζήτηση, την πρόσληψη, την πέψη και την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι ο παραλληλισμός της διατροφής και του κιρκαδιανού ρυθμού όχι μόνο μπορεί να διατηρήσει τη μεταβολική υγεία αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως σημαντικό εργαλείο στην μείωση του σωματικού βάρους και στην καταπολέμηση μεταβολικών ασθενειών. Ο σωστός χρονισμός των γευμάτων ξεκινάει από την κατανάλωση του μεγαλύτερου ποσοστού των θερμίδων κατά την ενεργή φάση, δηλαδή κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως υποδηλώνει η ημερήσια αιχμή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και η προτίμηση του οργανισμού να αποθηκεύει τα υποστρώματα ενέργειας τις πρωινές ώρες. Τα παραπάνω υποστηρίζονται περαιτέρω από τις ευεργετικές επιδράσεις της κατανάλωσης πρωινού στην απώλεια βάρους, στην πρόληψη της παχυσαρκίας, στην καλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη και στις καλύτερες διατροφικές προτιμήσεις σε σχέση με την παράλειψή του. Επιπρόσθετα, τα



γεύματα αργά το βράδυ έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας και μεταβολικού συνδρόμου.

Μία μέθοδος εφαρμογής της παραπάνω οδηγίας είναι η χρονικά περιορισμένη σίτιση (TRF), η σίτιση δηλαδή σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα της ημέρας, όταν το σώμα είναι φυσιολογικά μεταβολικά ενεργό. Οι ευεργετικές επιδράσεις τις TRF είναι πολυάριθμες και πολύτιμες. Έχει βρεθεί ότι αντιστρέφει τα επιβλαβή αποτελέσματα της HFD, προστατεύει κατά της παχυσαρκίας, της υπερινσουλιναιμίας, της ηπατικής στεάτωσης και της φλεγμονής, βελτιώνει τη χρήση των θρεπτικών συστατικών και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, την συγκέντρωση της μεταγευματικής γλυκόζης ακόμα και την ταχύτητα ανάπτυξης καρκίνου. Τα παραπάνω αποτελέσματα όμως προέκυψαν από μελέτες σε ζώα. Οι μελέτες σε ανθρώπους είναι λίγες και με μικρό αριθμό συμμετεχόντων για να θεωρηθούν έγκυρες. Παρόλα αυτά ο σωστός χρονισμός της TRF είναι σημαντικός. Όταν η TRF καταναλώνεται στη φάση ανάπαυσης αυξάνει το σωματικό βάρος, αλλάζει το προφίλ έκφρασης των γονιδίων του ρολογιού και των μεταβολικών γονιδίων σε περιφερειακούς ιστούς ενώ αμβλύνει τα πλάτη του ρυθμού κορτικοστερόνης σε ποντίκια. Αντίθετα αποτελέσματα βρέθηκαν όμως σε ανθρώπους που ακολουθούσαν το Ραμαζάνι (σίτιση μόνο μετά την δύση). Σε αντιδιαστολή με την TRF έρχεται η συχνότητα των γευμάτων. Αποτελέσματα μελετών δείχνουν μία αντίστροφη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και του διαβήτη με τον αριθμό των γευμάτων καθώς και μειώσεις στην ολική χοληστερόλη, την LDL, την απολιποπρωτεΐνη Β και την ινσουλίνη ορού.

Η Χρονοδιατροφή είναι η μελέτη της σχέσης μεταξύ των τροφίμων και του συστήματος του κιρκαδιανού ρυθμού προκειμένου η σίτιση να είναι συντονισμένη με αυτόν για την καλύτερη ευημερία του οργανισμού και την καταπολέμηση μεταβολικών ασθενειών, όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης τύπου 2. Βήματα για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας αποτελούν η κατανάλωση πρωινού πλούσιου σε πρωτεΐνες για μείωση της όρεξης και κατανάλωσης των θερμίδων κατά το μεσημεριανό γεύμα το οποίο δεν θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι αργά το απόγευμα. Επίσης το δείπνο θα πρέπει να καταναλώνεται τουλάχιστον 3 ώρες πριν τον ύπνο προς αποφυγή της αύξησης των επιπέδων σακχάρων και ινσουλίνης. Για την καταπολέμηση του διαβήτη τύπου 2 έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση γευμάτων πλούσιων σε υδατάνθρακες στην αρχή της ημέρας έχει προστατευτικά οφέλη έναντι της ανάπτυξης του διαβήτη. Παράλληλα, η τροποποίηση ενός γεύματος μειώνοντας τα κορεσμένα λιπαρά του και ενός βραδινού γεύματος ως προς τη ζάχαρη έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη απόκριση γλυκόζης. Γεύματα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες τη νύχτα φαίνεται να ρυθμίζουν σημαντικά την απόκριση γλυκόζης σε σχέση με ένα γεύμα υψηλό σε υδατάνθρακες ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά το πρωί. Επιπλέον, σε συγκεκριμένα παραδείγματα η κατανάλωση λίπους ή πρωτεϊνούχων τροφίμων πριν την κατανάλωση υδατανθράκων εξασθένιζε την μεταγευματική γλυκόζη, τη γλυκαιμία και την ινσουλιναιμία δείχνοντας ότι ο χρόνος κατάποσης των τροφίμων είναι σημαντικός. Εξίσου σημαντική είναι και η ακολουθία των τροφίμων με την βέλτιστη να φαίνεται να είναι λαχανικά, κρέας, τρόφιμο υψηλό σε υδατάνθρακες. Τέλος, στοιχεία από μελέτες των τελευταίων χρόνων δείχνουν ότι οι κατεχίνες του πράσινου τσαγιού και ο καφές μπορούν να μειώσουν την μεταγευματική γλυκόζη εφόσον καταναλώνονται σε συγκεκριμένο χρόνο κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Είναι προφανές, λοιπόν, ότι ο κιρκαδιανός ρυθμός είναι ένα αναπόσπαστο κομμάτι του οργανισμού το οποίο είναι τόσο πολύπλοκο όσο είναι και απαραίτητο. Μέσω των διασυνδέσεών του σε όλο το



σώμα επικοινωνεί και μεταφέρει τα χρονικά σήματα καθοδηγώντας καθημερινά τις ενδοκρινικές, ορμονικές και μεταβολικές διεργασίες για την βέλτιστη λειτουργία και ευημερία του μεταβολισμού. Η παρουσία του σε όλους τους ιστούς και τα όργανα τους σώματος και ο έλεγχος που ασκεί στην έκκριση ορμονών και στον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών τον καθιστά πολύτιμο εργαλείο για την κατανόηση της λειτουργίας του μεταβολισμού και την πρόληψη και καταπολέμηση μεταβολικών, και όχι μόνο, ασθενειών. Λόγω της περιπλοκότητας του όμως η πλήρης κατανόηση του φαίνεται να απαιτεί αρκετή διερεύνηση ακόμα.

Παρατηρούμε, όμως, ότι αυτός ο περίτεχνος μηχανισμός επηρεάζεται και διαταράσσεται εύκολα τόσο από το απλό φως τη νύχτα, όσο και από την ίδια την διατροφή. Όπως αναλύσαμε στο 2^ο Κεφάλαιο υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορούν να διαταράξουν την ευθυγράμμιση του κιρκαδιανού ρυθμού με το περιβάλλον, με κυριότερο αυτόν του φωτός. Επομένως, είναι σημαντικό να αποφεύγουμε το τεχνητό φως το βράδυ, ιδιαίτερα σε υψηλή ένταση, προκειμένου να αποφύγουμε την διατάραξη του κιρκαδιανού ρυθμού αλλά και του ύπνου. Ο τελευταίος είναι άμεσα συνδεδεμένος και με το φως και με τον ίδιο τον κιρκαδιανό ρυθμό όπως καταλαβαίνουμε από τις ποικίλες διαταραχές ύπνου του κιρκαδιανού ρυθμού που αναφέρονται στην υποενότητα 2.2.1. Η πιο συχνή διαταραχή που μελετάται στην βιβλιογραφία είναι η εργασία σε νυχτερινές βάρδιες, ακριβώς μετά την απλή στέρηση ύπνου είτε βραχυχρόνια είτε μακροχρόνια. Τόσο η εργασία σε βάρδιες όσο και η στέρηση ύπνου επιφέρουν τις ίδιες μεταβολικές επιπτώσεις στον οργανισμό το εύρος των οποίων καλύπτει προβλήματα από την αντίσταση στην ινσουλίνη έως και τον αυξανόμενο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου. Η σημασία του σωστού χρονισμού και της επαρκούς διάρκειας ύπνου φαίνονται ξεκάθαροι. Αντίστοιχη σημασία φαίνεται να έχει και η άσκηση η οποία αν πραγματοποιηθεί αργά το βράδυ και με κάποια ένταση έχει τη δυνατότητα να αποσυγχρονίσει το ρολόι και να καθυστερήσει τη φάση ύπνου μέσω της καθυστέρησης της έκκρισης μελατονίνης. Επομένως η έντονη φυσική δραστηριότητα ή άσκηση είναι καλύτερο να εκτελείται κάποιες ώρες πριν την φάση ανάπαυσης.

Ο χρονισμός, η περιεκτικότητα ακόμη και κάποια συστατικά του γεύματος έχουν επίσης την δυνατότητα να διαταράσσουν την ευθυγράμμιση του ρολογιού. Ίσως δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι η διεγερτική επίδραση του καφέ προκαλεί καθυστέρηση φάσης του ρολογιού, εκπλήσσει όμως ότι το αλάτι και η ρεσβερατρόλη του κόκκινου κρασιού, τρόφιμα τα οποία χρησιμοποιούνται συχνά στα γεύματα, επηρεάζουν τον κιρκαδιανό ρυθμό. Το ίδιο ισχύει και για την περιεκτικότητα του γεύματος σε μακροθρεπτικά συστατικά, κάτι το οποίο φαίνεται σαν λεπτομέρεια σε σύγκριση με το φως ή τον ύπνο ως παράγοντες. Παρόλα αυτά οι δίαιτες υψηλές σε λιπαρά και οι κετογονικές δίαιτες, οι οποίες χρησιμοποιούνται ευρύτατα πλέον για την απώλεια βάρους, έχουν την δυνατότητα να μειώσουν το εύρος ρυθμού και την έκφραση των γονιδίων του ρολογιού ή να προκαλέσουν μία πρόοδο φάσης στους περιφερειακούς ιστούς προκαλώντας ερωτήματα για την ευεργετική επίδραση των δεύτερων στην μείωση του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας.

Ο χρονισμός των γευμάτων αναφέρθηκε στο 2^ο Κεφάλαιο (δείτε υπ. 2.3.1) και στη συνέχεια αναλύθηκε περαιτέρω στο 3^ο Κεφάλαιο (δείτε Εν. 3.2). Η επιρροή του στον κιρκαδιανό ρυθμό και η σημασία του στην μεταβολική υγεία φαίνεται να είναι μεγαλύτερης σημασίας από τους υπόλοιπους παράγοντες (εκτός του φωτός και του ύπνου). Η βιβλιογραφία πάνω στο θέμα τονίζει έντονα ότι ο σωστός χρονισμός των γευμάτων είναι κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης, δηλαδή την ημέρα. Αυτό υποστηρίζεται και από την έκκριση ορμονών, όπως τα γλυκοκορτικοειδή τα οποία ρυθμίζουν τον



μεταβολισμό της γλυκόζης και η κιρκαδιανή έκκρισή τους αρχίζει την αυγή. Επίσης το βράδυ αρχίζει η έκκριση της μελατονίνης η οποία έχει βρεθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα λεπτίνης, ορμόνη γνωστή για την καταστολή της πείνας. Επομένως, ο ίδιος ο οργανισμός και ο κιρκαδιανός ρυθμός προετοιμάζουν το σώμα για ανάπαυση και νηστεία. Οι πολυάριθμες μελέτες για την κατανάλωση ή μη του πρωινού και για την κατανάλωση γεύματος αργά την νύχτα επιβεβαιώνουν ότι η κατανάλωση τροφής την ημέρα έχει προστατευτικές και ευεργετικές ιδιότητες για τον οργανισμό, όπως διατήρηση φυσιολογικού βάρους και βοήθεια στην μείωση του περιττού βάρους, καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ, καλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη, καλύτερη μεταγευματική απάντηση γλυκόζης κ.α. Τα γεύματα αργά τη νύχτα έχουν συσχετιστεί με αύξηση βάρους, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ η κατανάλωση πρωινού ως το μεγαλύτερο γεύμα της ημέρας όχι μόνο προσδίδει τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματα αλλά μειώνει και την πιθανότητα κατανάλωσης ανθυγιεινών τροφίμων αργότερα στην ημέρα. Είναι προφανές ότι σχεδόν όλοι οι παράμετροι του κιρκαδιανού ρυθμού τείνουν στην κατανάλωση των γευμάτων τις πρωινές ώρες και ίσως ο συνδυασμός αυτής της αρχής με της ευεργετικές επιδράσεις της TRF να προσδίδουν το βέλτιστο μεταβολικό αποτέλεσμα.

Στα παραπάνω πλαίσια έχει αναδυθεί η έννοια της Χρονοδιατροφής η οποία, παρόλο που πρωτοαναφέρθηκε από τον Alain Delabos το 1986, η βιβλιογραφία σχετικά με αυτήν δεν φαίνεται να είναι όσο εκτενής θα περιμέναμε. Υπάρχουν κάποιες οδηγίες και προτάσεις πάνω στην Χρονοδιατροφή για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας και του διαβήτη οι οποίες είναι ενδιαφέρουσες και πολύτιμες για την Διατροφολογία (όπως και όλα τα παραπάνω), δεν βρέθηκε όμως ακριβές πλάνο με περισσότερες λεπτομέρειες που να παρουσιάζουν την ακριβή εικόνα της διατροφής σε πλήρη συντονισμό με το κιρκαδιανό ρολόι.

Δεν είναι όμως το μόνο σημείο που φέρει περεταίρω διερεύνησης ή/και ακριβέστερης επεξήγησης. Αρκετά σημεία στην σηματοδότηση και στην λειτουργία του κιρκαδιανού ρυθμού σε σχέση με τα περιφερειακά ρολόγια, τα νευρικά συστήματα και την έκκριση ορμονών χρειάζονται επιπλέον διερεύνηση. Το ίδιο ισχύει και με την TRF η οποία φαίνεται να έχει πολλαπλά ευεργετικά οφέλη όμως η βιβλιογραφία δεν προσδιορίζει σε τι χρονικό παράθυρο περιορίζεται η σίτιση, πόσο νωρίς ή αργά στην ημέρα ήταν ο περιορισμός αυτός, για πόσες ώρες και πόσο χρονικό διάστημα, ποια ήταν η ακριβής διατροφή των συμμετεχόντων και αν έχει σημασία η διατροφή ή τα αποτελέσματα είναι ανεξάρτητα αυτής. Προκειμένου να γίνει πλήρως αντιληπτός ο χρονισμός της σίτισης στην Χρονοδιατροφή, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση της περιεκτικότητας των γευμάτων σε μακροθρεπτικά καθώς και το πόσα άλλα συστατικά τροφίμων, και σε τι ποσότητες, έχουν την ιδιότητα να επηρεάσουν τον κιρκαδιανό ρυθμό. Ένα άλλο ερώτημα που τίθεται είναι τότε αρχίζει να επηρεάζεται ο κιρκαδιανός ρυθμός από την απώλεια ύπνου και σε τι βαθμό και αν ισχύει για όλους τους τύπους ανθρώπων. Επιπρόσθετα, η ηλικία δεν φάνηκε να αποτελεί μέτρο σύγκρισης στις μελέτες και ίσως να είναι ένα σημαντικό κομμάτι το οποίο θα πρέπει να εξεταστεί. Ενδιαφέροντα ερωτήματα είναι επίσης αν ο κιρκαδιανός ρυθμός λειτουργεί το ίδιο καλά σε όλες τις ηλικίες, τί διαφορές έχει και πώς επηρεάζεται ο μεταβολισμός.

Η μελέτη του κιρκαδιανού ρυθμού και της πανταχού παρουσίας του στον οργανισμό μας επεξηγεί πολλά για τις μεταβολικές διεργασίες και μας βοηθάει περεταίρω να καταλάβουμε τον μηχανισμό του μεταβολισμού. Η αναδυόμενη επιστήμη της Χρονοδιατροφής φαίνεται πολλά υποσχόμενη στην καταπολέμηση της πανδημίας της παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου και του διαβήτη, καθώς



Αικατερίνη Κρασσακοπούλου, Κιρκαδιανός ρυθμός και Χρονοδιατροφή: η σχέση τους και η επίδρασή τους στον μεταβολισμό

και άλλων πιθανόν ασθενειών, και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη από τους επιστήμονες Υγείας και πρωτίστως από τη διατροφολογική κοινότητα των Διαιτολόγων-Διατροφολόγων.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- Adamovich Y, Rousso-Noori L, Zwihaft Z, Neufeld-Cohen A, Golik M, Kraut-Cohen J, Wang M, Han X & Asher G. *Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides*. Cell Metab, 2014; **19**:319-330.
- Adolphus K, Lawton CL, Champ CL & Dye L. *The effects of breakfast and breakfast composition on cognition in children and adolescents: a systematic review*. Adv Nutr, 2016; **7**:590S-612S.
- Ahima RS, Prabakaran D & Flier JS. *Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function*. J Clin Invest, 1998; **101**(5):1020-1027.
- Ahlersová E, Ahlers I, Milárová R, Datelinka I & Toropila M. *Circadian oscillations of thyroid hormones, insulin and glucagon in the blood of laboratory rats in the course of the year*. Physiol Bohemoslov, 1984; **33**(4):309-319.
- Akashi M & Nishida E. *Involvement of the MAP kinase cascade in resetting of the mammalian circadian clock*. Genes Dev, 2000; **14**:645-649.
- Al-Disi D, Al-Daghri N, Khanam L, Al-Othman A, Al-Saif M, Sabico S & Chrousos G. *Subjective sleep duration and quality influence diet composition and circulating adipocytokines and ghrelin levels in teen-age girls*. Endocr J, 2010; **57**:915-23.
- Albrecht U. *Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks*. Neuron, 2012; **74**:246-260.
- Alexander KE, Ventura EE, Spruijt-Metz D, Weigensberg MJ, Goran MI & Davis JN. *Association of breakfast skipping with visceral fat and insulin indices in overweight Latino youth*. Obesity (Silver Spring), 2009; **17**(8):1528-33.
- Allaman-Pillet N, Roduit R, Oberson A, Abdelli S, Ruiz J, Beckmann JS, Schorderet DF & Bonny C. *Circadian regulation of islet genes involved in insulin production and secretion*. Mol Cell Endocrinol, 2004; **226**:59-66.
- Almoosawi S, Prynne C, Hardy R & Stephen A. *Time-of-day and nutrient composition of eating occasions: prospective association with the metabolic syndrome in the 1946 British birth cohort*. Int J Obes, 2013a; **37**:725.
- Almoosawi S, Prynne C, Hardy R & Stephen A. *Diurnal eating rhythms: association with long-term development of diabetes in the 1946 British birth cohort*. Nutr Metab Cardiovascular Dis, 2013b; **23**:1025-1030.
- Alonso-Vale MI, Andreotti S, Peres SB, Anhê GF, das Neves Borges-Silva C, Neto JC & Lima FB. *Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005; **288**(4):E805-12. doi:10.1152/ajpendo.00478.2004. PMID 15572654.



- Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY, Borges-Silva Cd, Peres SB, Cipolla-Neto J & Lima FB. *Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes*. J Pineal Res, 2008; **45**:422-429.
- American Academy of Sleep Medicine. *The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual (2nd ed)*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Amir S. *Intra-ventromedial hypothalamic injection of glutamate stimulates brown adipose tissue thermogenesis in the rat*. Brain Res, 1990; **511**:341-344.
- Anderson HA. *Breakfast: A history*. Plymouth:Rowman and Littlefield, 2013.
- Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, Kaneko S & Fujimura A. *Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue*. Endocrinology, 2005; **146**(12):5631-5636.
- Andrews JL, Zhang X, McCarthy JJ, McDearmon EL, Hornberger TA, Russell B, Campbell KS, Arbogast S, Reid MB, Walker JR, Hogenesch JB, Takahashi JS & Esser KA. *CLOCK and BMAL1 regulate MyoD and are necessary for maintenance of skeletal muscle phenotype and function*. Proc Natl Acad Sci USA, 2010; **107**(44):19090-19095.
- Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH & Turek FW. *Circadian timing of food intake contributes to weight gain*. Obesity (Silver Spring), 2009; **17**:2100-2102.
- Arble DM, Ramsey KM, Bass J & Turek FW. *Circadian disruption and metabolic disease: findings from animal models*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010; **24**:785-800.
- Archer SN, Viola AU, Kyriakopoulou V, Schantz vM & Dijk D-J. *Inter-individual differences in habitual sleep timing and entrained phase of endogenous circadian rhythms of BMAL1, PER2 and PER3 mRNA in human leukocytes*. Sleep, 2008; **31**:608-617.
- Arendt J & Skene DJ. *Melatonin as a chronobiotic*. Sleep Med Rev, 2005; **9**:25-39.
- Armstrong S. *A chronometric approach to the study of feeding behavior*. Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 1980; **4**:27-53.
- Asher G & Sassone-Corsi P. *Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock*. Cell, 2015; **161**(1): 84-92.
- Asher G & Schibler U. *Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals*. Cell Metab, 2011; **13**:125-137.
- Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, Mostoslavsky R, Alt FW & Schibler U. *SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation*. Cell, 2008; **134**(2):317-328.
- Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y & Oshinsky ML. *A neural circuit for circadian regulation of arousal*. Nature Neuroscience, 2001; **4**:732-778.



- Atger F, Gobet C, Marquis J, Martin E, Wang J, Weger B, Lefebvre G, Descombes P, Naef F & Gachon F. *Circadian and feeding rhythms differentially affect rhythmic mRNA transcription and translation in mouse liver*. Proc Natl Acad Sci USA, 2015; **112**:E6578-E6588.
- Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Patel S & Hu FB. *A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women*. Diabetes Care, 2003; **26**:380-4.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA & Gordon JL. *Host-bacterial mutualism in the human intestine*. Science, 2005; **307**(5717):1915-1920.
- Baggs JE, Price TS, DiTacchio L, Panda S, Fitzgerald GA & Hogenesch JB. *Network features of the mammalian circadian clock*. PLOS Biol, 2009; **7**: e52.
- Balakrishnan A, Stearns AT, Ashley SW, Tavakkolizadeh W & Rhoads DB. *Restricted feeding phase shifts clock gene and sodium glucose cotransporter 1 (SGLT1) expression in rats*. J Nutr, 2010; **140**:908-914.
- Balsalobre A, Damiola F & Schibler U. *A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells*. Cell. 1998; **93**:929-937.
- Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L, Tronche F, Kellendock C, Reichardt HM, Schutz G & Schibler U. *Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling*. Science, 2000; **289**:2344-2347.
- Bandín C, Scheer FAJL, Luque AJ, Ávila-Gandía V, Zamora S, Madrid JA, Gómez-Abellán P & Garaulet M. *Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial*. International Journal of Obesity, 2015; **39**:828-833.
- Barclay JL, Husse J, Bode B, Naujokat N, Meyer-Kovac J, Schmid SM, Lehnert H & Oster H. *Circadian desynchrony promotes metabolic disruption in a mouse model of shiftwork*. PLoS One, 2012; **7**:e37150.
- Barger LK, Wright KP Jr, Hughes RJ & Czeisler CA. *Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004; **286**:R1077-R1084.
- Baron KG, Reid KJ, Kern AS & Zee PC. *Role of sleep timing in caloric intake and BMI*. Obesity (Silver Spring), 2011; **19**:1374-1381.
- Bass J & Takahashi JS. *Circadian integration of metabolism and energetics*. Science, 2010; **330**(6009):1349-1354. Bibcode:2010PNAS..107.4813W. doi:10.1073/pnas.0909422107. PMC 2841945. PMID 20194735.
- Bass J. *Circadian topology of metabolism*. Nature, 2012; **491**:348-356.
- Beihl DA, Liese AD & Haffner SM. *Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort*. Ann Epidemiol, 2009; **19**(5):351-357.
- Bel S, Michels N, De Vriendt T, Patterson E, Cuenca-García M, Diethelm K, Gutin B, rammatikaki E, Manios Y, Leclercq C, Ortega FB, Moreno LA, Gottrand F, Gonzalez-



- Gross M, Widhalm K, Kafatos A, Garaulet M, Molnar D, Kaufman JM, Gilbert CC, Hallström L, Sjöström M, Marcos A, De Henauw S, Huybrechts I; HELENA Study Group. *Association between self-reported sleep duration and dietary quality in European adolescents*. British Journal of Nutrition, 2013; **110**(5):949-959.
- Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL & Zoran MJ. *Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms*. Nat Rev Genet, 2005; **6**:544-556, <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1633>.
 - Bellisle F, McDevitt R & Prentice AM. *Meal frequency and energy balance*. Br J Nutr, 1997; **77**(suppl 1):S57-S70.
 - Benedict C, Hallschmid M, Lassen A, Mahnke C, Schultes B, Schioth HB, Born J & Lange T. *Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men*. Am J Clin Nutr, 2011; **93**:1229-36.
 - Berg C, Lappas G, Wolk A, Strandhagen E, Toren K, Rosengren A, Thelle D & Lissner L. *Eating patterns and portion size associated with obesity in a Swedish population*. Appetite, 2009; **52**:21-26.
 - Betts JA, Richardson JD, Chowdhury EA, Holman GD, Tsintzas K & Thompson D. *The causal role of breakfast in energy balance and health: a randomized controlled trial in lean adults*. Am J Clin Nutr, 2014; **100**:539-547.
 - Bingham NC, Anderson KK, Reuter AL, Stallings NR & Parker KL. *Selective loss of leptin receptors in the ventromedial hypothalamic nucleus results in increased adiposity and a metabolic syndrome*. Endocrinology, 2008; **149**:2138-2148.
 - Birketvedt GS, Florholmen J, Sundsfjord J, Osterud B, Dinges DF, Bilker W & Stunkard A. *Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome*. JAMA, 1999; **282**(7):657-663.
 - Bjorkelund C, Bondyr-Carlsson D, Lapidus L, Lissner L, Mansson J, Skoog I & Bengtsson C. *Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence: the prospective population study of women in Gothenburg*. Diabetes Care, 2005; **28**:2739-44.
 - Boden G, Chen X, Urbain JL. *Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production*. Diabetes, 1996a; **45**(8):1044-1050.
 - Boden G, Ruiz J, Urbain JL & Chen X. *Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion*. Am J Physiol, 1996b; **271**:E246-E252.
 - Bodosi B, Gardi J, Hajdu I, Szentirmai E, Obal F Jr & Krueger JM. *Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004; **287**:R1071-R1079.
 - Boivin DB, James FO, Wu A, Cho-Park FP, Xiong & Sun SZ. *Circadian clock genes oscillate in human peripheral blood mononuclear cells*. Blood. 2003; **102**:4143-4145.
 - Bolli GB & Gerich JE. *The "dawn phenomenon"—a common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1984; **310**:746-50.



- Bolli GB, De FP, De CS, Perriello G, Ventura MM, Calcinaro F, Lolli C, Campbell P, Brunetti P & Gerich JE. *Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers*. Diabetes, 1984; **33**:1150-3.
- Bollig I, Mayer K, Mayer WE & Engelmann W. *Effects of cAMP, theophylline, imidazole, and 4-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-imidazolidone on the leaf movement rhythm of Trifolium repens—a test of the cAMP-hypothesis of circadian rhythms*. Planta, 1978; **141**(2):225-30. doi:10.1007/BF00387893.
- Bonham MP, Kaias E, Huggins CE, Davis R, Leung GW, Eikeleis N, Shaw E & Murgia C. *Effects of macronutrient manipulation on postprandial metabolic responses in overweight males with high fasting lipids during simulated shift work: a randomized crossover trial*. Clin Nutr, 2019; **39**:369-377.
- Bookout AL, de Groot MH, Owen BM, Lee S, Gautron L, Lawrence HL, Ding X, Elmquist JK, Takahashi JS, Mangelsdorf DJ & Kliewer SA. *FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system*. Nat Med, 2013; **19**(9):1147-1152.
- Bosy-Westphal A, Hinrichs S, Jauch-Chara K, Hitze B, Later W, Wilms B, Settler U, Peters A, Kiosz D & Muller MJ. *Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women*. Obes Facts, 2008; **1**:266-73.
- Boyle PJ, Avogaro A, Smith L, Bier DM, Pappu AS, Illingworth DR & Cryer PE. *Role of GH in regulating nocturnal rates of lipolysis and plasma mevalonate levels in normal and diabetic humans*. Am J Physiol, 1992; **263**:E168-72.
- Bray MS & Young ME. *Regulation of fatty acid metabolism by cell autonomous circadian clocks: time to fatten up on information?* J Biol Chem, 2011; **286**:11883-9.
- Bray MS, Ratcliffe WF, Grenett MH, Brewer RA, Gamble KL & Young ME. *Quantitative analysis of light-phase restricted feeding reveals metabolic dyssynchrony in mice*. Int J Obes (Lond), 2013; **37**:843-852.
- Brennan AM & Mantzoros CS. *Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology – emerging clinical applications*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006; **2**(6):318-27. doi:10.1038/ncpendmet0196. PMID 16932309.
- Briancçon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D & Polak J. *Impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms*. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2015; **7**:25.
- Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P & Davenne D. *Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men*. Am J Clin Nutr, 2010; **91**:1550-9.
- Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E, Tasali E & Brady MJ. *Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study*. Annals of Internal Medicine, 2012; **157**(8):549-557.
- Brown SA. *Circadian metabolism: from mechanisms to metabolomics and medicine*. Trends Endocrinol Metab, 2016; **27**:415-426.
- Brown SA & Azzi A. *Peripheral circadian oscillators in mammals*. Handb Exp Pharmacol, 2013; **217**:45-66.



- Brown SA, Zimbrunn G, Fleury-Olela F, Preitner N & Schibler U. *Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks*. Current Biology, 2002; **12**:1574-1583.
- Brown SA, Fleury-Olela F, Nagoshi E, Hauser C, Juge C, Meier AC, Chicheportiche R, Dayer J-M, Albrecht U & Schibler U. *The period length of fibroblast circadian gene expression varies widely among human individuals*. PLoS Biol. 2005; **3**: e338.
- Brown SA, Kowalska E & Dallmann R. *(Re)inventing the circadian feedback loop*. Dev Cell, 2012; **22**:477-487.
- Brunt EM. *Pathology of nonalcoholic fatty liver disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010; **7**(4):195-203.
- Bugge A, Feng D, Everett LJ, Briggs ER, Mullican SE, Wang F, Jager J & Lazar MA. *Rev-erba and Rev-erb β coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function*. Genes Dev, 2012; **26**(7):657-667.
- Buhr ED, Yoo SH & Takahashi JS. *Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators*. Science, 2010; **330**(6002):379-385.
- Buijs RM & Kalsbeek A. *Hypothalamic integration of central and peripheral clocks*. Nature Reviews Neuroscience, 2001; **2**:521-526.
- Buijs RM, Markman M, Nunes-Cardoso B, Hou YX & Shinn S. *Projections of the suprachiasmatic nucleus to stress-related areas in the rat hypothalamus: a light and electronmicroscopic study*. Journal of Comparative Neurology, 1993; **335**:42-54.
- Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD & Kalsbeek A. *The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system*. Journal of Endocrinology, 2003; **177**:17-26.
- Buijs RM, Wortel J & Hou YX. *Colocalization of gammaaminobutyric acid with vasopressin, vasoactive intestinal peptide, and somatostatin in the rat suprachiasmatic nucleus*. Journal of Comparative Neurology, 1995; **358**:343-352.
- Buxton OM & Marcelli E. *Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States*. Soc Sci Med, 2010; **71**:1027-36.
- Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, Czeisler CA & Shea SA. *Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption*. Sci Transl Med, 2012; **4**:129ra43.
- Buxton OM, Frank S, L'Hermite-Baleriaux M, Leproult R, Turek FW & van Cauter E. *Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003; **284**:R714-R724.
- Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC & Adler GK. *Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men*. Diabetes, 2010; **59**:2126-33.



- Cagampang FR & Bruce KD. *The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism*. Br J Nutr. 2012; **108**:381-392.
- Cajochen C, Krauchi K & Wirz-Justice A. *Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep*. J Neuroendocrinol, 2003; **15**:432-437.
- Caldelas I, Feillet CA, Dardente H, Eclancher F, Malan A, Gourmelen S, Pevet P & Challet E. *Timed hypocaloric feeding and melatonin synchronize the suprachiasmatic clockwork in rats, but with opposite timing of behavioral output*. Eur J Neurosci, 2005; **22**:921-929.
- Calogiuri G, Beldo S, Roveda E, Montaruli A, Carandente F & Weydhal A. *Training time and adaptation to lack of day light*. A pilot study. Sport Sci Health, 2009; **5**(1):37-41.
- Calogiuri G, Weydhal A, Beldo S & Montaruli A. *Morning or evening exercise: effects on the heart rate circadian rhythm above the Arctic Circle*. Sport Sci Health, 2010; **6**(1):9-16.
- Calvin AD, Carter RE, Adachi T, Macedo PG, Albuquerque FN, van der Walt C, Bukatyk J, Davison DE, Levine JA & Somers VK. *Effects of experimental sleep restriction on caloric intake and activity energy expenditure*. Chest, 2013; **144**(1):79-86.
- Cani PD & Delzenne NM. *The gut microbiome as therapeutic target*. Pharmacol Ther, 2011; **130**(2):202-212.
- Cannon B & Nedergaard J. *Brown adipose tissue: function and physiological significance*. Physiol Rev, 2004; **84**(1):277-359.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P & Miller MA. *Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Sleep, 2010a; **33**:585-92.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P & Miller MA. *Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care, 2010b; **33**:414-20.
- Carandente F, Montaruli A, Roveda E, Calogiuri G, Michielon G & La Torre A. *Morning or evening training: effect on heart rate circadian rhythm*. Sport Sci Health, 2006; **1**:113-117.
- Carlson O, Martin B, Stote KS, Golden E, Maudsley S, Najjar SS, Ferrucci L, Ingram DK, Longo DL, Rumpler WV, Baer DJ, Egan J & Mattson MP. *Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women*. Metabolism, 2007; **56**:1729-1734.
- Castel M & Morris JF. *Morphological heterogeneity of the GABAergic network in the suprachiasmatic nucleus, the brain's circadian pacemaker*. Journal of Anatomy, 2000; **196**:1-13.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Effect of Short Sleep Duration on Daily Activities-United States, 2005–2008*. Morb Mortal Wkly Rep, 2011; **60**:239-42.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Short Sleep Duration Among Workers-United States, 2010*. Morb Mortal Wkly Rep, 2012; **61**:281-5.



- Chaix A, Zarrinpar A, Miu P & Panda S. *Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges*. Cell Metab, 2014; **20**(6):991-1005.
- Chakir I, Dumont S, Pevet P, Ouarour A, Challet E & Vuillez P. *Pineal melatonin is a circadian time-giver for leptin a rhythm in Syrian hamsters*. Front Neurosci, 2015; **9**:190.
- Challet E, Solberg LC & Turek FW. *Entrainment in calorie-restricted mice: conflicting zeitgebers and free-running conditions*. Am J Physiol, 1998; **274**(6 Pt 2):R1751-61.
- Challet E. *Keeping circadian time with hormones*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2015; **17**(Suppl. 1):76-83.
- Challet E. *The circadian regulation of food intake*. Nat Rev Endocrinol, 2019; **15**:393-405.
- Chapman CD, Benedict C, Brooks SJ & Schioth HB. *Lifestyle determinants of the drive to eat: a meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2012; **96**:492-7.
- Chappuis S, Ripperger JA, Schnell A, et al. *Role of the circadian clock gene Per2 in adaptation to cold temperature*. Mol Metab, 2013; **2**(3):184-193.
- Chaput JP, Bouchard C, & Tremblay A. *Change in sleep duration and visceral fat accumulation over 6 years in adults*. Obesity, vol. **22**, no. 5, pp. E12-E12, 2014.
- Chaput JP, Despres JP, Bouchard C & Tremblay A. *Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance*. Diabetologia, 2007; **50**:2298-304.
- Chaves I, van der Horst GT, Schellevis R, Nijman RM, Koerkamp MG, Holstege FC, Smidt MP & Hoekman MF. *Insulin-FOXO3 signaling modulates circadian rhythms via regulation of clock transcription*. Curr Biol, 2014; **24**:1248-1255.
- Chen H-J, Wang Y & Cheskin LJ. *Relationship between frequency of eating and cardiovascular disease mortality in U.S. adults: the NHANES III follow-up study*. Ann Epidemiol, 2016; **26**:527-533.
- Chen HJ, Chuang SY, Chang HY & Pan WH. *Energy intake at different times of the day: Its association with elevated total and LDL cholesterol levels*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2019; **29**:390-397.
- Chen Z, Guo L, Zhang Y, Walzem RL, Pendergast JS, Printz RL, Morris LC, Matafonova E, Stien X, Kang L, Coulon D, McGuinness OP, Niswender KD & Davies SS. *Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity*. J Clin Invest, 2014; **124**(8):3391-3406.
- Chien KL, Chen PC, Hsu HC, Su TC, Sung FC, Chen MF & Lee YT. *Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort*. Sleep, 2010; **33**:177-84.
- Chin-Chance C, Polonsky KS & Schoeller DA. *Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake*. J Clin Endocrinol Metab, 2000; **85**(8):2685-91. doi:10.1210/jc.85.8.2685. PMID 10946866.



- Cho H, Zhao X, Hatori M, Yu RT, Barish GD, Lam MT, Chong LW, DiTacchio L, Atkins AR, Glass CK, Liddle C, Auwerx J, Downes M, Panda S & Evans RM. . *Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REVERB- β* . Nature, 2012; **485**(7396):123-127.
- Choi S, Wong LS, Yamat C & Dallman MF. *Hypothalamic ventromedial nuclei amplify circadian rhythms: do they contain a food-entrained endogenous oscillator?* Journal of Neuroscience, 1998; **18**:3843-3852.
- Choi Y, Fujikawa T, Lee J, Reuter A & Kim KW. Revisiting the Ventral Medial Nucleus of the Hypothalamus: The Roles of SF-1 Neurons in Energy Homeostasis. Front Neurosci, 2013; **7**:71.
- Chowdhury EA, Richardson JD, Holman GD, Tsinztas K, Thompson D & Betts JA . *The causal role of breakfast in energy balance and health: a randomized controlled trial in obese adults*. Am J Clin Nutr, 2016; **103**:747-756.
- Cirillo D, Rachiglio AM, la Montagna R, Giordano A & Normanno N. *Leptin signaling in breast cancer: an overview*. Journal of Cellular Biochemistry, 2008; **105**(4):956-64. doi:10.1002/jcb.21911. PMID 18821585.
- Clore JN, Nestler JE & Blackard WG. *Sleep-associated fall in glucose disposal and hepatic glucose output in normal humans. Putative signaling mechanism linking peripheral and hepatic events*. Diabetes, 1989; **38**:285-290.
- Colles SL, Dixon JB & O'Brien PE. *Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress*. Int J Obes (Lond), 2007; **31**(11):1722-30.
- Cooper BG, White JE, Ashworth LA, Alberti KG, Gibson GJ. *Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment*. Sleep, 1995; **18**:172-9.
- Copinschi G. *Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation*. Essential Psychopharmacology, 2005; **6**(6):341-47. PMID 16459757.
- Cuesta M, Cermakian N & Boivin DB. *Glucocorticoids entrain molecular clock components in human peripheral cells*. FASEB J, 2015; **29**:1360-1370.
- Cui LN, Coderre E & Renaud LP. *Glutamate and GABA mediate suprachiasmatic nucleus inputs to spinal-projecting paraventricular neurons*. American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2002; **281**:R1283.
- Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Franquet Elía E, Kessler SH, Kahn PA, English J, Chatman K, Trauger SA, Doria A & Kolodny GM. *Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist*. Cell Metab, 2015; **21**:33-38.
- Czeisler CA & Klerman EB. *Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans*. Recent Prog Horm Res, 1999; **54**:97-130.



- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ & Kronauer RE. *Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker*. Science, 1999; **284**:2177-81.
- Dallmann R, Viola AU, Tarokh L, Cajochen C & Brown SA. *The human circadian metabolome*. Proc Natl Acad Sci USA, 2012; **109**(7):2625-2629.
- Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F & Schibler U. *Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus*. Genes Dev, 2000; **14**(23):2950-2961.
- Darukhanavala A, Booth III JN, Bromley L, Whitmore H, Imperial J & Penev PD. *Changes in insulin secretion and action in adults with familial risk for type 2 diabetes who curtail their sleep*. Diabetes Care, 2011; **34**:2259-64.
- Davidson AJ, Stokkan KA, Yamazaki S & Menaker M. *Food-anticipatory activity and liver per1-luc activity in diabetic transgenic rats*. Physiol Behav, 2002; **76**:21-26.
- Davis R, Bonham MP, Nguo K & Huggins CE. *Glycaemic response at night is improved after eating a high protein meal compared with a standard meal: a cross-over study*. Clin Nutr, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.014> (in press).
- De BD, Van RM, Clays E, Kittel F, De BG & Braeckman L. *Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study*. Int J Epidemiol, 2009; **38**:848-54.
- De La Iglesia HO, Blaustein JD & Bittman EL. *The suprachiasmatic area in the female hamster projects to neurons containing estrogen receptors and GnRH*. Neuroreport, 1995; **6**:1715-1722.
- De Vries GJ, Buijs RM & Sluiter AA. *Gonadal hormone actions on the morphology of the vasopressinergic innervation of the adult rat brain*. Brain Res, 1984; **298**:141-145.
- Delaunay F, Thisse C, Marchand O, Laudet V & Thisse B. *An inherited functional circadian clock in zebrafish embryos*. Science. 2001; **289**:297-300.
- Delezie J, Dumont S, Dardente H, Oudart H, Gréchez-Cassiau A, Klosen P, Teboul M, Delaunay F, Pévet P & Challet E. *The nuclear receptor REV-ERB is required for the daily balance of carbohydrate and lipid metabolism*. FASEB J, 2012; **26**(8):3321-3335.
- Dhillon H, Zigman JM, Ye C, Lee CE, McGovern RA, Tang V, Kenny CD, Christiansen LM, White RD, Edelstein EA, Coppari R, Balthasar N, Cowley MA, Chua S Jr, Elmquist JK & Lowell BB. *Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis*. Neuron, 2006; **49**:191-203.
- Dhurandhar EJ, Dawson J, Alcorn A, Harsen LH, Thomas EA, Cardel M, Bourland AC, Astrup A, St-Onge Mp, Hill JO, Apovian CM, Shikany JM & Allison DB. *The effectiveness of breakfast recommendations on weight loss: A randomized controlled trial*. Am J Clin Nutr, 2014; **100**:507-513.
- Di Iorio F, Cesarelli M, Bifulco P, Fratini A, Roveda E & Ruffo M. *The effect of whole body vibration on oxygen uptake and electromyographic signal of the rectus femoris muscle during static and dynamic squat*. J Exerc Physiol, 2012; **15**(5):18-31.



- Dibner C & Schibler U. *Circadian timing of metabolism in animal models and humans*. Journal of Internal Medicine, 2015; **277**(5):513-527.
- Dibner C, Schibler U & Albrecht U. *The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks*. Annu Rev Physiol, 2010; **72**:517-549.
- Doi R, Oishi K & Ishida N. *CLOCK regulates circadian rhythms of hepatic glycogen synthesis through transcriptional activation of Gys2*. J Biol Chem, 2010; **285**(29):22114-22121. doi:10.1152/ajpendo.1997.273.3.E644. PMID 9316457.
- Donga E, van DM, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW, Corssmit EP & Romhin JA. *A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2010; **95**:2963-8.
- Dovio A, Roveda E, Sciolla C, Montaruli A, Raffaelli A, Saba A, Calogiuri G, De Francia S, Borriore P, Salvadori P, Carandente F & Angeli A. *Intense physical exercise increases systemic 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in healthy adult subjects*. Eur J Appl Physiol, 2010; **108**(4):681-687.
- Downs JL & Urbanski HF. *Aging-related sex-dependent loss of the circulating leptin 24-h rhythm in the rhesus monkey*. J Endocrinol, 2006; **190**(1):117-127.
- Dubois L, Girard M, Potvin Kent MP, Farmer A & Tatone-Tokuda F. *Breakfast skipping is associated with differences in meal patterns, macronutrient intakes and overweight among pre-school children*. Publ Health Nutr, 2009 **12**:19-28.
- Dubuc GR, Phinney SD, Stern JS & Havel PJ. *Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women*. Metab Clin Exp, 1999; **47**(4):429-34. doi:10.1016/S0026-0495(98)90055-5. PMID 9550541.
- Duez H, van der Veen JN, Duhem C, Pourcet B, Touvier T, Fontaine C, Derudas B, Baugé E, Havinga R, Bloks VW, Wolters H, van der Sluijs FH, Vennström B, Kuipers F & Staels B. *Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erb*. Gastroenterology, 2008; **135**(2):689-698.
- Dumont M, Lanctot V, Cadieux-Viau R & Paquet J. *Melatonin production and light exposure of rotating night workers*. Chronobiol Int, 2012; **29**:203-10.
- Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, Bienso RS, Tagliacruzchi GM, Patel VR, Forcato M, Paz MI, Gudiksen A, Solagna F, Albiero M, Eckel-Mahan KL, Baldi P, Sassone-Corsi P, Rizzuto R, Bicciano S, Pilegaard H, Blaaw B & Schiaffino S. *Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock*. Mol Metab. 2014; **3**(1):29-41.
- Eckel-Mahan K & Sassone-Corsi P. *Metabolism and the circadian clock converge*. Physiol Rev, 2013; **93**:107-135.
- Eckel-Mahan KL, Patel VR, de Mateo S, Orozco-Solis R, Ceglia NJ, Sahar S, Dilag-Penilla SA, Dyar KA, Baldi P & Sassone-Corsi P. *Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge*. Cell, 2013; **155**(7):1464-78. doi:10.1016/j.cell.2013.11.034.
- Edgar RS, Green EW, Zhao Y, van Ooijen G, Olmedo M, Qin X, Xu Y, Pan M, Valekunja UK, Feeney KA, Maywood ES, Hastings MH, Baliga NS, Merrow M, Millar AJ, Johnson CH,



- Kyriacou CP, O'Neill JS & Reddy AB. *Peroxi-redoxins are conserved markers of circadian rhythms*. *Nature*, 2012; **485**:459-464. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11088> .
- Edwards B, Waterhouse J, Atkinson G & Reilly T. *Exercise does not necessarily influence the phase of the circadian rhythm in temperature in healthy humans*. *J Sports Sci*, 2002; **20**:725-732.
 - Elias CF, Aschkenasi C, Lee C, Kelly J, Ahima RS, Bjorbaek C, Flier JS, Saper CB & Elmquist JK. *Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area*. *Neuron*, 1999; **23**(4):775-86. doi:10.1016/S0896-6273(01)80035-0. PMID 10482243.
 - Elimam A & Marcus C. *Meal timing, fasting and glucocorticoids interplay in serum leptin concentrations and diurnal profile*. *Eur J Endocrinol*, 2002; **147**:181-188.
 - Elmquist JK, Elias CF & Saper CB. *From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight*. *Neuron*, 1999; **22**(2):221-32. doi:10.1016/S0896-6273(00)81084-3. PMID 10069329.
 - Emery IF, Noveral JM, Jamison CF & Siwicki KK. *Rhythms of Drosophila period gene expression in culture*. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1997; **94**:4092-4096.
 - Eriksson AK, van den DM, Hilding A & Ostenson CG. *Work stress, sense of coherence, and risk of type 2 diabetes in a prospective study of middle-aged Swedish men and women*. *Diabetes Care*, 2013; **36**:2683-9.
 - Escobar C, Diaz-Munoz M, Encinas F & Aguilar-Roblero R. *Persistence of metabolic rhythmicity during fasting and its entrainment by restricted feeding schedules in rats*. *American Journal of Physiology*, 1998; **274**:R1309-R1316.
 - 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**:544-59.
 - Esquirol Y, Bongard V, Ferrieres J, Verdier H & Perret B. *Shiftwork and higher pancreatic secretion: early detection of an intermediate state of insulin resistance?* *Chronobiol Int*, 2012; **29**:1258-66.
 - Everett JW & Sawyer CH. *A 24-hour periodicity in the 'LH release apparatus' of female rats, disclosed by barbiturate sedation*. *Endocrinology*, 1950; **47**:198-218.
 - Facco FL, Grobman WA, Kramer J & Ho KH, Zee PC. *Self-reported short sleep duration and frequent snoring in pregnancy: impact on glucose metabolism*. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; **203**:142-5.
 - Fang B, Everett LJ, Jager J, Briggs E, Amour SM, Feng D, Roy A, Gerhart-Hines Z, Sun Z & Lazar MA. *Circadian enhancers coordinate multiple phases of rhythmic gene transcription in vivo*. *Cell*, 2014; **159**(5):1140-1152.
 - Fekete C, Légrádi G, Mihály E, Huang QH, Tatro JB, Rand WM, Emerson CH & Lechan RM. *Alpha-Melanocyte-stimulating hormone is contained in nerve terminals innervating thyrotropin-releasing hormone-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone gene*



- expression*. The Journal of Neuroscience, 2000; **20**(4):1550-58. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-04-01550.2000. PMC 6772359. PMID 10662844.
- Feldman JF. *Circadian periodicity a neurospora: alteration by inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase*. Science, 1975; **190**(4216):789-90.
 - Feng D, Liu T, Sun Z, Bugge A, Mullican SE, Alenghat T, Liu XS & Lazar MA. *A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism*. Science, 2011; **331**(6022):1315-1319.
 - Ferrie JE, Kivimaki M, Akbaraly TN, Singh-Manoux A, Miller MA, Gimeno D, Kumari M, Davey Smith G & Shipley MJ. *Associations between change in sleep duration and inflammation: findings on C-reactive protein and interleukin 6 in the Whitehall II Study*. Am J Epidemiol, 2013; **178**:956-61.
 - Filipski E, Li XM & Lévi F. *Disruption of circadian coordination and malignant growth*. Cancer Causes Control, 2006; **17**:509-514.
 - Fiorentini A, Valente R, Perciaccante A & Tubani L. *Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus*. Int J Cardiol. 2007; **114**:E50-2.
 - Fisher RB & Gardner ML. *A diurnal rhythm in the absorption of glucose and water by isolated rat small intestine*. J Physiol, 1976; **254**:821-825.
 - Flint J, Kothare SV, Zihlif M, Suarez E, Adams R, Legido A & De Luca F. *Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children*. J Pediatr, 2007; **150**:364-9.
 - Folkard S. *Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm*. Chronobiol Int, 2008; **25**:215-24.
 - Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A & Nelson RJ. *Light at night increases body mass by shifting the time of food intake*. Proc Natl Acad Sci USA, 2010; **107**:18664-18669.
 - Friedman JM & Halaas JL. *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature, 1998; **395**:763-770.
 - Froy O, Chapnik N & Miskin R. *Mouse intestinal cryptidins exhibit circadian oscillation*. FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2005; **19**:1920-2.
 - Froy O. *The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals*. Front Neuroendocrinol, 2007; **28**:61-71.
 - Froy O. *Metabolism and circadian rhythms-implications for obesity*. Endocr Rev, 2010; **31**:1-24.
 - Fukagawa K, Gou HM, Wolf R & Tso P. *Circadian rhythm of serum and lymph apolipoprotein AIV in ad libitum-fed and fasted rats*. Am J Physiol, 1994; **267**:R1385-R1390.



- Funabashi T, Shinohara K, Mitsushima D & Kimura F. *Estrogen increases argininevasopressin V1a receptor mRNA in the preoptic area of young but not of middle-aged female rats*. *Neurosci Lett*, 2000a; **285**:205-208.
- Funabashi T, Shinohara K, Mitsushima D & Kimura F. *Gonadotropin-releasing hormone exhibits circadian rhythm in phase with arginine-vasopressin in co-cultures of the female rat preoptic area and suprachiasmatic nucleus*. *J Neuroendocrinol*, 2000b; **12**:521-528.
- Fuse Y, Hirao A, Kuroda H, Otsuka M, Tahara Y & Shibata S. *Differential roles of breakfast only (one meal per day) and a bigger breakfast with a small dinner (two meals per day) in mice fed a highfat diet with regard to induced obesity and lipid metabolism*. *J Circadian Rhythms*, 2012; **10**(1):4.
- Gachon F, Nagoshi E, Brown SA, Ripperger J & Schibler U. *The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology*. *Chromosoma*, 2004; **113**(3):103-112.
- Gamble KL, Berry R, Frank SJ & Young ME. *Circadian clock control of endocrine factors*. *Nat Rev Endocrinol*, 2014; **10**:466-475.
- Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, Li L, Cao S, Dong X, Gong Y, Shi O, Deng J, Bi H & Lu Z. *Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies*. *Occup Environ Med*, 2015; **72**:72-8.
- Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B & Heymsfield SB. *Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I*. *Sleep*, 2005; **28**(10):1289-1296.
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK & Malaspina D. *Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample*. *Sleep*, 2007; **30**:1667-73.
- Garaulet M, Gomez-Abellan P, Alburquerque-Bejar JJ, Lee YC, Ordovas JM & Scheer FAJL. *Timing of food intake predicts weight loss effectiveness*. *Int J Obes (Lond)*, 2013; **37**(4):604-11.
- Gavrila 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):2838-2843.
- Gentilcore D, Chaikomin R, Jones KL, Russo A, Feinle-Bisset C, Wishart JM, Rayner CK & Horowitz M. *Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; **91**:2062-2067.
- Gerendai I, Toth E, Boldogkoi Z, MedveczkyI & Halasz B. *CNS structures presumably involved in vagal control of ovarian function*. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 2000; **80**:40-45.
- Gerhart-Hines Z & Lazar MA. *Circadian metabolism in the light of evolution*. *Endocrine Reviews*, 2015; **36**:289-304



- Gerhart-Hines Z, Feng D, Emmett MJ, Everett LJ, Loro E, Briggs ER, Bugge A, Hou C, Ferrara C, Seale P, Pryma DA, Khurana TS & Lazar MA. *The nuclear receptor Rev-erba controls circadian thermogenic plasticity*. Nature, 2013; **503**(7476):410-413.
- Giebultowicz JH & Hege DM. *Circadian clock in malpighian tubules*. Nature. 1997; **386**:664-665.
- Giebultowicz JM, Stanewsky R, Hall JC & Hege DM. *Transplanted Drosophila excretory tubules maintain circadian clock cycling out of phase with the host*. Curr Biol. 2000; **10**:107-110.
- Gill S & Panda S. *A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits*. Cell Metab, 2015; **22**:789-798.
- Gimble JM & Floyd ZE. *Fat circadian biology*. J Appl Physiol, (1985), 2009; **107**:1629-37.
- Goel N, Stunkard AJ, Rogers NL, Van Dongen HPA, Allison KC, O'Reardon JP, Ahima RS, Cummings DE, Heo M & Dinges DF. *Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome*. J Biol Rhythms, 2009; **24**(1):85-94.
- Gomez-Santos C, Gomez-Abellan P, Madrid JA, Hernandez-Morante JJ, Lujan AJ, Ordovas MJ & Garaulet M. *Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants*. Obesity. 2009; **17**:1481-1485.
- Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR & Pascoe-Gonzalez S. *Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects*. Diabetes Nutr Metab, 2000; **13**:80-3.
- Goo RH, Moore JG, Greenberg E & Alazraki NP. *Circadian variation in gastric emptying of meals in humans*. Gastroenterology, 1987; **93**:515-518.
- Goodenough JE & Bruce VG. *The Effects of Caffeine and Theophylline on the Phototactic Rhythm of Chlamydomonas-Reinhardtii*. Biol Bull, 1980; **159**(3):649-55. doi:10.2307/1540830.
- 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**:863-7.
- Grandin LD, Alloy LB & Abramson LY. *The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation*. Clinical Psychology Review. 2006; **26**:679-694.
- Grandner MA, Buxton OM, Jackson N, Sands-Lincoln M, Pandey A & Jean-Louis G. *Extreme sleep durations and increased C-reactive protein: effects of sex and ethnorracial group*. Sleep, 2013; **36**:769-79.
- Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM & Gehrman PR. *Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders*. J Sleep Res, 2012; **21**:427-433.
- Green CB, Douris N, Kojima S, Strayer CA, Fogerty J, Lourim D, Keller SR & Besharse JC. *Loss of Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity*. Proc Natl Acad Sci USA, 2007; **104**:9888-9893.



- Green CB, Takahashi JS & Bass J. *The meter of metabolism*. Cell, 2008; **134**:728-742.
- Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH, Granneman JG, Piomelli D, Leff T & Sassone-Corsi P. *PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR*. Cell Metab, 2010; **12**:509-520.
- Grundy A, Sanchez M, Richardson H, Tranmer J, Borugian M, Graham CH & Aronson KJ. *Light intensity exposure, sleep duration, physical activity, and biomarkers of melatonin among rotating shift nurses*. Chronobiol Int, 2009; **26**:1443-61.
- Guilleminault C, Powell NB, Martinez S, Kushida C, Raffray T, Palombini L & Phillip P. *Preliminary observations on the effects of sleep time in a sleep restriction paradigm*. Sleep Med. 2003; **4**:177-84.
- Gunapala KM, Gallardo CM, Hsu CT & Steele AD. *Single gene deletions of orexin, leptin, neuropeptide Y, and ghrelin do not appreciably alter food anticipatory activity in mice*. PLoS One, 2011; **6**:e18377.
- Gunduz B. *Daily rhythm in serum melatonin and leptin levels in the Syrian hamster (Mesocricetus auratus)*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2002; **132**:393-401.
- Guo Y, Liu Y, Huang X, Rong Y, He M, Wang Y, Yuan J, Wu T & Chen W. *The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers*. PLoS One, 2013; **8**:e71107.
- Gutman R, Barnea M, Haviv L, Chapnik N & Froy O. *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) activation advances locomotor activity and feeding daily rhythms in mice*. Int J Obes (Lond), 2012; **36**(8):1131-4. doi:10.1038/ijo.2011.215.
- Haack M, Sanchez E & Mullington JM. *Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers*. Sleep, 2007; **30**:1145-52.
- Hagström-Toft E, Bolinder J, Ungerstedt U & Arner P. *A circadian rhythm in lipid mobilization which is altered in IDDM*. Diabetologia, 1997; **40**(9):1070-1078.
- Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK & Friedman JM. *Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene*. Science, 1995; **269**(5223):543-546.
- Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P & Dela F. *Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men*. J Appl Physiol(1985), 2005; **99**:2128-2136.
- Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory JD & Manuck SB. *Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults*. Sleep, 2008; **31**:635-43.
- Halvorson I, Gregor L and Thornhill JA. *Brown adipose tissue thermogenesis is activated by electrical and chemical (L-glutamate) stimulation of the ventromedial hypothalamic nucleus in cold-acclimated rats*. Brain Res, 1990; **522**:76-82.



- Han SS, Zhang R, Jain R, Hong Shi, Zhang L, Zhou G, Sangwung P, Tugal D, Atkins BG, Prosdocimo DA, Lu Y, Han X, Tso P, Liao X, Epstein JA & Jain MK. *Circadian control of bile acid synthesis by a KLF15-Fgf15 axis*. Nat Commun, 2015; **6**:7231.
- Hara R, Wan K, Wakamatsu H, Aida R, Moriya T, Akiyama M & Shibata S. *Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus*. Genes Cells, 2001; **6**(3):269-278.
- Harfmann BD, Schroder EA & Esser KA. *Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle*. J Biol Rhythms, 2015; **30**:84-94.
- Hasan S, Santhi N, Lazar AS, Slak A, Lo J, Schantz vM, Archer NS, Johnston DJ & Dijk DJ. *Assessment of circadian rhythms in humans: comparison of real-time fibroblast reporter imaging with plasma melatonin*. FASEB J. 2012; **26**:2414-2423.
- Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, Leblanc M, Chaix A, Joens M, Fitzpatrick JA, Ellisman MH & Panda S. *Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet*. CellMetab, 2012; **15**(6):848-860.
- Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y, Okamura T, Tanaka T & Ueshima H. *Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study*. BMC Public Health, 2007; **7**:129.
- Hayes AL, Xu F, Babineau D & Patel SR. *Sleep duration and circulating adipokine levels*. Sleep, 2011; **34**:147-52.
- Hems DA, Rath EA & Verrinder TR. *Fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of normal and genetically obese (ob/ob) mice during the 24-hour cycle*. Biochem J, 1975; **150**:167-173.
- Henry CJ, Kaur B & Quek RYC. *Chrononutrition in the management of diabetes*. Nutrition and Diabetes, 2020; **10**:6
- Heptulla R, Smitten A, Teague B, Tamborlane WV, Ma YZ & Caprio S. *Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity*. J Clin Endocrinol Metab, 2001; **86**(1):90-96.
- Hermes ML, Ruijter JM, Klop A, Buijs RM & Renaud LP. *Vasopressin increases GABAergic inhibition of rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons in vitro*. Journal of Neurophysics, 2000; **83**:705-711.
- Hermes MLHJ, Coderre EM, Buijs RM & Renaud LP. *GABA and glutamate mediate rapid neurotransmission from suprachiasmatic nucleus to hypothalamic paraventricular nucleus in rat*. Journal of Physiology, 1996; **496**:749-757.
- Hirao A, Nagahama H, Tsuboi T, Hirao M, Tahara Y & Shibata S. *Combination of starvation interval and food volume determines the phase of liver circadian rhythm in Per2::Luc knock-in mice under two meals per day feeding*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010; **299**(5):G1045-53. doi:10.1152/ajpgi.00330.2010.



- Hirao A, Tahara Y, Kimura I & Shibata S. *A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock*. PLoS One, 2009; **4**(9):e6909. doi:10.1371/journal.pone.0006909.
- Holliday EG, Magee CA, Kritharides L, Banks E & Attia J. *Short sleep duration is associated with risk of future diabetes but not cardiovascular disease: a prospective study and meta-analysis*. PLoS One, 2013; **8**:e82305.
- Holmback U, Forslund A, Forslund J, Hambraeus L, Lennernas M, Lowden A, Stridsberg M & Akerstedt T. *Metabolic responses to nocturnal eating in men are affected by sources of dietary energy*. J Nutr, 2002; **132**:1892-1899.
- Holst Ev. *Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse*. Ergebn. Physiol. 1939; **42**:228-306.
- Honma K & Honma S. *A human phase response curve for bright light pulses*. Jap J Psychiatr Neurol, 1988; **42**:167-8.
- Hoogerwerf WA, Hellmich HL, Cornélissen G, Halberg F, Shahinian VB, Bostwick J, Savidge TC & Cassone VM. *Clock gene expression in the murine gastrointestinal tract: endogenous rhythmicity and effects of a feeding regimen*. Gastroenterology, 2007; **133**:1250-1260.
- Hoogerwerf WA, Shahinian VB, Cornélissen G, Halberg F, Bostwick J, Timm J, Bartell PA & Cassone VM. *Rhythmic changes in colonic motility are regulated by period genes*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010; **298**:G143-150.
- Hoogerwerf WA, Sinha M, Conesa A, Luxon BA, Shahinian VB, Cornélissen G, Halberg F, Bostwick J, Timm J & Cassone VM. *Transcriptional profiling of mRNA expression in the mouse distal colon*. Gastroenterology, 2008; **135**:2019-2029.
- Hoorneman EMD & Buijs RM. *Vasopressin fiber pathways in the rat brain following suprachiasmatic nucleus lesioning*. Brain Res, 1982; **243**:235-241.
- Horvath TL. *Suprachiasmatic efferents avoid peneperated capillaries but innervate neuroendocrine cells, including those producing dopamine*. Endocrinology, 1997; **138**:1312-1320.
- Houghton SG, Iqbal CW, Duenes JA, Fatima J, Kasperek MS & Sarr MG. *Coordinated, diurnal hexose transporter expression in rat small bowel: implications for small bowel resection*. Surgery, 2008; **143**:79-93.
- Howell MJ, Schenck CH & Crow SJ. *A review of nighttime eating disorders*. Sleep Med Rev, 2009; **13**(1):23-34.
- Hsu DS, Zhao X, Zhao S, Kazantsev A, Wang RP, Todo T, Wei YF & Sancar A. *Putative human blue-light photoreceptors hCRY1 and hCRY2 are flavoproteins*. Biochemistry. 1996; **35**:13871-13877.
- Huang W, Ramsey KM, Marcheva B & Bass J. *Circadian rhythms, sleep, and metabolism*. J Clin Invest, 2011; **121**(6):2133-2141.



- Hung HC, Yang YC, Ou HY, Wu JS, Lu FH & Chang CJ. *The Association between Self-Reported Sleep Quality and Metabolic Syndrome*. PLoS One, 2013a; **8**:e54304.
- Hung HC, Yang YC, Ou HY, Wu JS, Lu FH & Chang CJ. *The relationship between impaired fasting glucose and self-reported sleep quality in a Chinese population*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013b; **78**:518-24.
- Hussain MM & Pan X. *Circadian regulation of macronutrient absorption*. J Biol Rhythms, 2015; **30**:459-469.
- Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A & JACC Study Group. *Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study*. Sleep, 2009; **32**:295-301.
- Ishihara A, Matsumoto E, Horikawa K, Kudo T, Sakao E, Nemoto A, Iwase K, Sugiyama H, Tamura Y, Shibata S, Takiguchi M. *Multifactorial regulation of daily rhythms in expression of the metabolically responsive gene spot14 in the mouse liver*. J Biol Rhythms, 2007; **22**:324-334.
- Itokawa M, Hirao A, Nagahama H, Otsuka M, Ohtsu T, Furutani N, Hirao K, Hatta T & Shibata S. *Time-restricted feeding of rapidly digested starches causes stronger entrainment of the liver clock in PER2::LUCIFERASE knock-in mice*. Nutr Res, 2013; **33**(2):109-19. doi:10.1016/j.nutres.2012.12.004.
- Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J & Froy O. *High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women*. Obesity (Silver Spring), 2013; **21**(12):2504-12.
- Jenkins D, Wolever T, Vuksan V, Brighenti F, Cunnane SC, Rao V, Jenkins AL, Buckley G, Patten R, Singer W, Corey P & Josse R. *Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency*. N Engl J Med, 1989; **321**:929-934.
- Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ & Manuck SB. *Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome*. Sleep, 2007; **30**:219-23.
- Jeyaraj D, Scheer FAJL, Ripperger JA, Haldar SM, Lu Y, Prosdocimo DA, Eapen SJ, Eapen BL, Cui Y, Mahabeleshwar GH, Lee H, Smith MA, Casadesus G, Mintz EM, Sun H, Wang Y, Ramsey KM, Bass J, Shea SA, Albrecht U & Jain MK. *Klf15 Orchestrates Circadian Nitrogen Homeostasis*. Cell Metab, 2012; **15**:311-323.
- Jiang P & Turek FW. *Timing of meals: when is as critical as what and how much*. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 2017; **312**:E369-80.
- Jin X, Shearman LP, Weaver DR, Zylka MJ, De Vries GJ & Reppert SM (1999). *A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock*. Cell. 1999; **96**:57-68.
- Johnston JD. *Adipose circadian rhythms: translating cellular and animal studies to human physiology*. Mol Cell Endocrinol. 2012; **349**:45-50.
- Johnston JD. *Physiological responses to food intake throughout the day*. Nutr Res Rev, 2014; **27**(1):107-118.



- Jouffe C, Cretenet G, Symul L, Martin E, Atger F, Naef F & Gachon F. *The Circadian Clock Coordinates Ribosome Biogenesis*. PloS Biol, 2013; **11**(1):e1001455.
- Kaasik K, Kivimäe S, Allen JJ, Chalkley RJ, Huang Y, Baer K, Kissel H, Burlingame AL, Shokat KM, Ptáček Louis & Fu YH. *Glucose Sensor O-GlcNAcylation Coordinates with Phosphorylation to Regulate Circadian Clock*. Cell Metabolism, 2013; **17**(2):291-302.
- Kaczmarek JL, Thompson SV & Holscher HD. *Complex interactions of circadian rhythms, eating behaviors, and the gastrointestinal microbiota and their potential impact on health*. Nutrition Reviews, 2017; **75**(9):673-682.
- Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, Dube MG & Kalra PS. *Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity*. Regul Pept, 2003; **111**:1-11.
- Kalsbeek A, Drijfhout WJ, Westerink BHC, Vanheerikhuize JJ, Vanderwoude TP, Vandervliet J & Buijs RM. *GABA receptors in the region of the dorsomedial hypothalamus of rats are implicated in the control of melatonin and corticosterone release*. Neuroendocrinology, 1996a; **63**:69-78.
- Kalsbeek A, Vanheerikhuize JJ, Wortel J & Buijs RM. *A diurnal rhythm of stimulatory input to the hypothalamo– pituitary–adrenal system as revealed by timed intrahypothalamic administration of the vasopressin V-1 antagonist*. Journal of Neuroscience, 1996b; **16**:5555-5565.
- Kalsbeek A & Strubbe JH. *Circadian control of insulin secretion is independent of temporal distribution of feeding*. Physiology and Behaviour, 1998; **63**:553-560.
- Kalsbeek A, Garidou ML, Palm IF, Van der Vliet J, Simonneaux V, Pevet P & Buijs RM. *Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin*. European Journal of Neuroscience, 2000; **12**:3146-315.
- Kalsbeek A, Fliers E, Romijn JA, La Fleur SE, Wortel J, Bakker O, Endert E & Buijs RM. *The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels*. Endocrinology, 2001; **142**(6):2677-2685.
- Kalsbeek A, Perreau-Lenz S & Buijs RM. *A network of (autonomic) clock outputs*. Chronobiol Int, 2006; **23**:521-35.
- Kalsbeek A & Fliers E. *Daily regulation of hormone profiles*. Circadian Clocks, Handbook of experimental pharmacology, 2013; **217**. DOI 10.1007/978-3-642-25950-0_8.
- Kalsbeek A, la Fleur S & Fliers E. *Circadian control of glucose metabolism*. Molecular Metabolism, 2014; **3**:372-383
- Kant AK. *Evidence for efficacy and effectiveness of changes in eating frequency for body weight management*. Adv Nutr, 2014; **5**:822-828.



- Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB, Morrison JH & McEwen BS. *Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior*. Proc Natl Acad Sci USA, 2011; **108**:1657-1662.
- Karlsson B, Knutsson A & Lindahl B. *Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27.485 people*. Occupational and Environmental Medicine, 2001; **58**(11):747-752.
- 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**:424-30.
- Karlsson B, Alfredsson L, Knutsson A, Andersson E & Toren K. *Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952–2001*. Scand J Work Environ Health, 2005; **31**:30-5.
- Katayose Y, Tasaki M, Ogata H, Nakata Y, Tokuyama K & Satoh M. *Metabolic rate and fuel utilization during sleep assessed by whole-body indirect calorimetry*. Metabolism, 2009; **58**:920-6.
- 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**:3178-82.
- Kawada T & Otsuka T. *Effect of shift work on the development of metabolic syndrome after 3 years in Japanese male workers*. Arch Environ Occup Health, 2014; **69**:55-61.
- Kawakami N, Takatsuka N & Shimizu H. *Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004; **27**:282-3.
- Keim NL, Stern JS & Havel PJ. *Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women*. Am J Clin Nutr, 1998; **68**(4):794-801. doi:10.1093/ajcn/68.4.794. PMID 9771856.
- Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, Ruden D, Pietrobelli A, Barger JL, Fontaine KR, Wang C, Aronne LJ, Wright SM, Baskin M, Dhurandhar NV, Lijoi MC, Grilo CM, DeLuca M, Westfall AO & Allison DB. *Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled*. International Journal of Obesity, 2006; **30**(11):1585-1594.
- Kelley DE, Goodpaster BH & Storlien L. *Muscle triglyceride and insulin resistance*. Annu Rev Nutr, 2002; **22**:325-346.
- Kemp DM, Ubeda M & Habener JF. *Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling*. Mol Cell Endocrinol, 2002; **191**:157-166.
- Kennaway DJ, Owens JA, Voultzios A, Boden MJ & Varcoe TJ. *Metabolic homeostasis in mice with disrupted Clock gene expression in peripheral tissues*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007; **293**(4):R1528-R1537.



- Kennaway DJ, Varcoe TJ, Voultzios A & Boden MJ. *Global loss of *bmal1* expression alters adipose tissue hormones, gene expression and glucose metabolism.* PloS One, 2013; **8**(6):e65255.
- Kershaw EE & Flier JS. *Adipose tissue as an endocrine organ.* J Clin Endocrinol Metab, 2004; **89**(6):2548-2556.
- Kessler K, Hornemann S, Petzke KJ, Kemper M, Kramer A, Pfeiffer AFH, Pivovarov O & Rudovich N. *The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: a randomized controlled trial.* Sci Rep, 2017; **7**:44170.
- Khaldy H, Leon J, Escames G, Bikjdaouene L, Garcia JJ & Acuna-Castroviejo D. *Circadian rhythms of dopamine and dihydroxyphenyl acetic acid in the mouse striatum: effects of pinealectomy and of melatonin treatment.* Neuroendocrinology, 2002; **75**:201-208.
- Kida K, Nishio T, Yokozawa T, Nagai K, Matsuda H & Nakagawa H. *The circadian change of gluconeogenesis in the liver in vivo in fed rats.* J Biochem, 1980; **88**(4):1009-1013.
- Kim KJ. *The role of circadian clocks in metabolism.* Chronobiology in Medicine, 2019; **1**(3):107-110.
- Kim KW, Zhao L, Donato J, Donato Jr, Kohno D, Xu Y, Elias CF, Lee C, Parker KL & Elmquist JK. *Steroidogenic factor 1 directs programs regulating diet-induced thermogenesis and leptin action in the ventral medial hypothalamic nucleus.* Proc Natl Acad Sci USA, 2011; **108**:10673-10678.
- Kim KW, Donato J, Jr, Berglund ED, Choi YH, Kohno D, Elias CF, Depinho RA & Elmquist JK. *FOXO1 in the ventromedial hypothalamus regulates energy balance.* J Clin Invest, 2012; **122**:2578-2589.
- Kinsey AW, Eddy WR, Madzima TA, Panton BL, Arciero PJ, Kim JS & Ormsbee MJ. *Influence of night-time protein and carbohydrate intake on appetite and cardiometabolic risk in sedentary overweight and obese women.* Br J Nutr, 2014; **112**:320-327.
- Kita T, Yoshioka E, Satoh H, Saijo Y, Kawaharada M, Okada E & Kishi R. *Short sleep duration and poor sleep quality increase the risk of diabetes in Japanese workers with no family history of diabetes.* Diabetes Care, 2012; **35**:313-8.
- Klerman EB, Rimmer DW, Dijk DJ, Kronauer RE, Rizzo JF III & Czeisler CA. *Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker.* Am J Physiol, 1998; **274**:R991-R996.
- Klingenberg L, Chaput JP, Holmback U, Visby T, Jennum P, Nikolic M, Astrup A & Sjodin A. *Acute sleep restriction reduces insulin sensitivity in adolescent boys.* Sleep, 2013; **36**(7):1085-1090.
- Klöckener T, Hess S, Belgardt BF, Paeger L, Verhagen LAW, Husch A, Sohn J, - W, Hampel B, Dhillon H, Zigman JM, Lowell BB, Williams KW, Elmquist JK, Horvath TL, Kloppenburg P & Brüning JC. *High-fat feeding promotes obesity via insulin receptor/PI3K-dependent inhibition of SF-1 VMH neurons.* Nat Neurosci, 2011; **14**:911-918.



- Knutson KL, Ryden AM, Mander BA & Van CE. *Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 2006; **166**:1768-74.
- Knutson KL & van Cauter E. *Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008; **1129**:287-304.
- Knutson KL. *Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010; **24**:731-43.
- Knutson KL, Van CE, Zee P, Liu K & Lauderdale DS. *Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study*. Diabetes Care, 2011; **34**:1171-6.
- Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG & Orth-Gomer K. *Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers*. The Lancet, 1986; **2**(8498):89-92.
- Koeslag JH, Saunders PT & Terblanche E. *A reappraisal of the blood glucose homeostat which comprehensively explains the type 2 diabetes mellitus-syndrome X complex*. The Journal of Physiology, June 2003; **549**(Pt 2):333-46. doi:10.1113/jphysiol.2002.037895. PMC 2342944. PMID 12717005.
- Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, Turek FW & Bass J. *High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice*. Cell Metab, 2007; **6**(5):414-21. doi:10.1016/j.cmet.2007.09.006.
- Koike N, Yoo SH, Huang HC, Kumar V, Lee C, Kim TK & Takahashi JS. *Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals*. Science, 2012; **338**(6105):349-354.
- Konturek PC, Brzozowski T & Konturek SJ. *Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract*. J Physiol Pharmacol, 2011; **62**:139-150.
- Koren D, Levitt Katz LE, Brar PC, Gallagher PR, Berkowitz RI & Brooks LJ. *Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents*. Diabetes Care, 2011; **34**:2442-7.
- Koyanagi S, Okazawa S, Kuramoto Y, Ushijima K, Shimeno H, Soeda S, Okamura H & Ohdo S. *Chronic treatment with prednisolone represses the circadian oscillation of clock gene expression in mouse peripheral tissues*. Mol Endocrinol, 2006; **20**:573-583.
- Kräuchi K, Cajochen C, Werth E & Wirz-Justic A. *Alteration of internal circadian phase relationships after morning versus evening carbohydrate-rich meals in humans*. J Biol Rhythms, 2002; **17**:364-376.
- Kripke DF, Simons RN, Garfinkel L & Hammond EC. *Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated?* Arch Gen Psychiatry, 1979; **36**:103-16.
- Kroenke CH, Spiegelman D, Manson J, Schernhammer ES, Colditz GA & Kawachi I. *Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women*. American Journal of Epidemiology, 2007; **165**(2):175-183.
- Krueger PM & Friedman EM. *Sleep duration in the United States: a cross-sectional population-based study*. Am J Epidemiol, 2009; **169**:1052-63.



- Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, Miki T, Nakao M, Hayashi K, Suzuki K, Mori M, Washio M, Sakauchi F, Ito Y, Yoshimura T & Tamakoshi A. *Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study*. Am J Epidemiol, 2006; **164**:549-555.
- Kudo T, Akiyama M, Kuriyama K, Sudo M, Moriya T & Shibata S. *Night-time restricted feeding normalises clock genes and *Pai-1* gene expression in the db/db mouse liver*. Diabetologia, 2004; **47**(8):1425-1436.
- Kudo T, Tamagawa T, Kawashima M, Mito N & Shibata S. *Attenuating effect of clock mutation on triglyceride contents in the ICR mouse liver under a high-fat diet*. J Biol Rhythms, 2007; **22**(4):312-323.
- Kuhn E, Brodan V, Brodanova M & Rysanek K. *Metabolic reflection of sleep deprivation*. Act Nerv Super (Praha), 1969; **11**:165-74.
- Kumari M, Badrick E, Ferrie J, Perski A, Marmot M & Chandola T. *Self-reported sleep duration and sleep disturbance are independently associated with cortisol secretion in the Whitehall II study*. J Clin Endocrinol Metab, 2009; **94**:4801-9.
- Kuroda H, Tahara Y, Saito K, Ohnishi N, Kubo Y, Seo Y, Otsuka M, Fuse Y, Ohura Y, Hirao A & Shibata S. *Meal frequency patterns determine the phase of mouse peripheral circadian clocks*. Sci Rep, 2012; **2**:711. doi:10.1038/srep00711.
- Kus I, Sarsilmaz M, Colakoglu N, Kukne A, Ozen OA, Yilmaz B & Kelestimur H. *Pinealectomy increases and exogenous melatonin decreases leptin production in rat anterior pituitary cells: an immunohistochemical study*. Physiol Res, 2004; **53**(4):403-08. PMID 15311999.
- Kutsuma A, Nakajima K & Suwa K. *Potential Association between Breakfast Skipping and Concomitant Late-Night-Dinner Eating with Metabolic Syndrome and Proteinuria in the Japanese Population*. Scientifica (Cairo), 2014; **2014**:253581.
- La Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J & Buijs RM. *An SCN generated rhythm in basal glucose levels*. Journal of Neuroendocrinology, 1999; **11**:643-652.
- La Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML & Buijs RM. *A daily rhythm in glucose tolerance. A role for the suprachiasmatic nucleus*. Diabetes, 2001; **50**:1237-1243.
- Laermans J & Depoortere I. *Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic*. Obesity Reviews, 2016; **17**:108-125.
- Lamia KA, Storch KF & Weitz CJ. *Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock*. Proc Natl Acad Sci USA, 2008; **105**(39):15172-15177.
- Lamia KA & Evans RM. *Metabolism: tick, tock, a -cell clock*. Nature, 2010; **466**(7306):571-572.
- Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, Barish GD, Uhlentaut NH, Jonker JW, Downes M & Evans RM. *Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor*. Nature, 2011; **480**:552-556.



- Larsen PJ, Enquist LW & Card JP. *Characterization of the multisynaptic neuronal control of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing*. European Journal of Neuroscience. 1998; **10**:128-145.
- Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Rathouz PJ, Hulley SB, Sidney S & Liu K. *Objectively measured sleep characteristics among early-middle-aged adults: the CARDIA study*. Am J Epidemiol, 2006; **164**:5-16.
- Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kommann B, Lo Sasso G, Moschetta A & Schibler U. *REV-ERB participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis*. PLoS Biol, 2009; **7**(9):e1000181.
- Le Minh N, Damiola F, Tronche F, Schutz G & Schibler U. *Glucocorticoid hormones inhibit food-induced phase-shifting of peripheral circadian oscillators*. EMBO J, 2001; **20**:7128-7136.
- Lee J, Moulik M, Fang Z, Saha P, Zou F, Xu Y, Nelson DL, Ma K, Moore DDD & Yechoor VK. *Bmal1 and β -cell clock are required for adaptation to circadian disruption, and their loss of function leads to oxidative stress-induced β -cell failure in mice*. Mol Cell Biol, 2013; **33**(11):232-2338.
- Lee K, Loros JJ & Dunlap JC. *Interconnected feedback loops in the neurospora circadian system*. Science. 2000; **289**:107-110.
- Lefta M, Wolff G & Esser KA. *Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle*. Curr Top Dev Biol, 2011; **96**:231-271.
- Leidy HJ, Bossingham MJ, Mattes RD & Campbell WW. *Increased dietary protein consumed at breakfast leads to an initial and sustained feeling of fullness during energy restriction compared to other meal times*. Br J Nutr, 2009; **101**:798-803.
- Leone V, Gibbons SM, Martinez K, Hutchison AL, Huang EY, Cham CM, Pierre JF, Heneghan AF, Nadimpalli A, Hubert N, Zale E, Wang Y, Huang Y, Theriault B, Dinner AR, Musch MW, Kudsk KA, Prendergast BJ, Gilbert JA & Chang EB. *Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism*. Cell Host Microbe, 2015; **17**:681-689.
- 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):865-870.
- Leproult R & Van CE. *Effect of 1 week of sleep restriction on testosterone levels in young healthy men*. JAMA, 2011; **305**:2173-4.
- LeSauter J, Hoque N, Weintraub M, Pfaff DW & Silver R. *Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks*. Proc Natl Acad Sci USA, 2009; **106**:13582-13587.
- Levi F, Okyar A, Dulong S, Innominato PF & Clairambault J. *Circadian timing in cancer treatments*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2010; **50**:377-421.



- Li MD, Ruan HB, Hughes ME, Lee JS, Singh JP, Jones SP, Nitabach MN & Yang X. *O-GlcNAc Signaling Entrain the Circadian Clock by Inhibiting BMAL1/CLOCK Ubiquitination*. Cell Metab, 2013; **17**(2):303-310.
- Li S, Yu Q, Wang GX & Lin JD. *The biological clock is regulated by adrenergic signaling in brown fat but is dispensable for cold-induced thermogenesis*. PLoS One, 2013; **8**(8):e70109.
- Li XM, Delaunay F, Dulong S, Claustrat B, Zampera S, Fujii Y, Teboul M, Beau J & Lévi F. *Cancer inhibition through circadian reprogramming of tumor transcriptome with meal timing*. Cancer Res, 2010; **70**:3351-3360.
- Liang X, Bushman FD & FitzGerald GA. *Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock*. Proc Natl Acad Sci USA, 2015; **112**:10479-10484.
- Lin YC, Hsiao TJ & Chen PC. *Shift work aggravates metabolic syndrome development among early-middle-aged males with elevated ALT*. World J Gastroenterol, 2009; **15**:5654-61.
- Lioret S, Touvier M, Lafay L Volatier JL & Maire B. *Are eating occasions and their energy content related to child overweight and socioeconomic status?* Obesity (Silver Spring, Md), 2008; **16**:2518-2523.
- Liu Z, Huang M, Wu X, Shi G, Xing L, Dong Z, Qu Z, Yan J, Yang L, Panda S & Xu Y. *Per1 phosphorylation specifies feeding rhythm in mice*. Cell Rep, 2014; **7**:1509-1520.
- Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC & DeFrance R. *Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind*. J Clin Endocrinol Metab, 1997; **82**:3763-70.
- López M, Varela L, Vázquez MJ, Rodríguez-Cuenca S, González CR, Velagapudi VR, Morgan DA, Schoenmakers E, Agassandian K, Lage R, Martinez de Morentin PB, Tovar S, Noguieras R, Carling D, Lelliott C, Gallego R, Oresic M, Chatterjee K, Saha AK, Rahmouni K, Dieguez C & Vidal-Puig A. *Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance*. Nat Med, 2010; **16**:1001-1008.
- Loudon ASI. *Circadian biology: a 2.5 billion year old clock*. Curr Biol, 2012; **22**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.023>.
- Louvet JP, Harman SM & Ross GT. *Effects of human chorionic gonadotropin, human interstitial cell stimulating hormone and human follicle-stimulating hormone on ovarian weights in estrogen-primed hypophysectomized immature female rats*. Endocrinology, May 1875; **96**(5):1179-86. doi:10.1210/endo-96-5-1179. PMID 1122882.
- Lumeng JC, Somashekar D, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF & Bradley RH. *Shorter sleep duration is associated with increased risk for being overweight at ages 9 to 12 years*. Pediatrics, 2007; **120**(5):1020-1029.
- Lund J, Arendt J, Hampton SM, English J & Morgan LM. *Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica*. J Endocrinol, 2001; **171**:557-64.
- Lyssenko V, Nagorny CLF, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spégel P, Bugliani M, Saxena R, Fex M, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Nilsson P, Kuusisto J, Tuomilehto J, Boehnke M, Altshuler D, Sundler F, Eriksson JG, Jackson AU, Laakso M, Marchetti P, Watanabe RM, Mulder H, Groop L.



Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. Nature Genetics, 2009; **41**(1):82-88.

- Ma Y, Bertone ER, Stanek 3rd EJ, Reed GW, Hebert JR, Cohen NL, Merriam PA & Ockene IS. *Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population.* Am J Epidemiol, 2003; **158**(1):85-92.
- Magee CA, Huang X-F, Iverson DC & Caputi P. *Acute sleep restriction alters neuroendocrine hormones and appetite in healthy male adults.* Sleep Biol Rhythm, 2009; **7**:125-7.
- Maki KC, Phillips-Eakley AK & Smith KN. *The effects of breakfast consumption and composition on metabolic wellness with a focus on carbohydrate metabolism.* Adv Nutr, 2016; **7**:613S-621S.
- Malek ZS, Sage D, Pevet P & Raison S. *Daily rhythm of tryptophan hydroxylase-2 messenger ribonucleic acid within raphe neurons is induced by corticoid daily surge and modulated by enhanced locomotor activity.* Endocrinology, 2007; **148**:5165-5172.
- Mallon L, Broman JE & Hetta J. *High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population.* Diabetes Care, 2005; **28**(11):2762-2767.
- Manoogian ENC & Panda S. *Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging.* Ageing Res Rev, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.12.006>
- Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, Ivanova G, Omura C, Mo S, Vitaterna MH, Lopez JP, Philipson LH, Bradfield CA, Crosby SD, JeBailey L, Wang X, Takahashi JS & Bass J. *Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes.* Nature, 2010; **466**(7306): 627-631.
- Marcheva B, Ramsey KM & Bass J. *Circadian genes and insulin exocytosis.* Cell Logist, 2011; **1**(1):32-36.
- Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, Affinati A, Maury E & Bass J. *Circadian clocks and metabolism.* Handb Exp Pharmacol, 2013; **217**:127-55.
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG & Hill RA. *Leptin: a review of its peripheral actions and interactions.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2002; **26**(11):1407-33. doi:10.1038/sj.ijo.0802142. PMID 12439643.
- Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH & Wright KPJr. *Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain.* Proc Natl Acad Sci USA, 2013; **110**:5695-5700.
- Marmotti A, de Girolamo L, Bonasia DE, Bruzzone M, Mattia S, Rossi R, Montaruli A, Dettoni F, Castoldi F & Peretti G. *Bone marrow derived stem cells in joint and bone diseases: a concise review.* Int Orthop, 2014; **38**:1787-1801.
- Mars M, de Graaf C, de Groot CP, van Rossum CT & Kok FJ. *Fasting leptin and appetite responses induced by a 4-day 65%-energy-restricted diet.* International Journal of Obesity, 2006; **30**(1):122-28. doi:10.1038/sj.ijo.0803070. PMID 16158086.



- Martinez de Morentin PB, González-García I, Martins L, Lage R, Fernández-Mallo D, Moartínez-Sánchez N, Ruíz-Pino F, Liu J, Morgan DA, Pinilla L, Gallego R, Saha AK, Kalsbeek A, Fliers E, Bisschop PH, Dieguez C, Nogueiras R, Rahmouni K, Tena-Sempere M & Lopez M. *Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK*. Cell Metab, 2014; **20**:41-53.
- Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Gomez-Martinez S, Hill EE, Zapatera B, Veiga OL, Marcos A, AFINOS Study Group. *Sleep duration and emerging cardiometabolic risk markers in adolescents. The AFINOS study*. Sleep Med, 2011; **12**:997-1002.
- Martinez-Merlos MT, Angeles-Castellanos M, Diaz-Munoz M, Aguilar-Roblero R, Mendoza J & Escobar C. *Dissociation between adipose tissue signals, behavior and the food-entrained oscillator*. J Endocrinol, 2004; **181**:53-63.
- Masri S & Sassone-Corsi P. *The circadian clock: a framework linking metabolism, epigenetics and neuronal function*. Nat Rev Neurosci, 2013; **14**:69-75.
- Matalas A, Zampelas A, Stavrinou V & Wolinski I. (editors). *The Mediterranean Diet: Constituents and Health Promotion*. Florida: CRC Press, 2001; pp.389.
- Matthews KA, Dahl RE, Owens JF, Lee L & Hall M. *Sleep duration and insulin resistance in healthy black and white adolescents*. Sleep, 2012; **35**:1353-8.
- Mattson MP, Allison DB, Fontana L, Harvie M, Longo VD, Malaisse WJ, Mosley M, Notterpek L, Ravussin E, Sheer FAJL, Seyfried TN, Varady KA & Panda S. *Meal frequency and timing in health and disease*. Proc Natl Acad Sci USA, 2014; **111**:16647-16653.
- McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, Campbell KS, Barber BK, Miller JR, Walker JR, Hogenesch JB, Takahashi JS & Esser KA. *Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle*. Physiol Genomics, 2007; **31**(1):86-95.
- McDearmon EL, Patel KN, Ko CH, Walisser JA, Schook AC, Chong JL, Wilsbacher LD, Song EJ, Hong HK, Bradfield CA & Takahashi JS. *Dissecting the functions of the mammalian clock protein BMAL1 by tissue-specific rescue in mice*. Science, 2006; **314**(5803):1304-1308.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF & Mullington JM. *Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk*. Journal of the American College of Cardiology, 2004; **43**(4):678-683.
- Meisinger C, Heier M & Loewel H. *Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population*. Diabetologia. 2005; **48**(2):235-241.
- Mekary RA, Giovannucci E, Willett WC, van Dam RM & Hu FB. *Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking*. Am J Clin Nutr, 2012; **95**:1182-1189.
- Mendoza J, Graff C, Dardente H, Pevet P & Challet E. *Feeding cues alter clock gene oscillations and photic responses in the suprachiasmatic nuclei of mice exposed to a light/dark cycle*. J Neurosci, 2005; **25**(6):1514-1522.
- Mendoza J. *Circadian clocks: Setting time for food*. J Neuroendocrinol, 2007; **19**(2):127-137.



- Mesarwi O, Polak J, Jun J & Polotsky VY. *Sleep disorders and the development of insulin resistance and obesity*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013; **42**:617-634.
- Metzner HL, Lamphiear DE, Wheeler NC & Larkin FA. *The relationship between frequency of eating and adiposity in adult men and women in the Tecumseh Community Health Study*. *Am J Clin Nutr*, 1977; **30**:712-715.
- Mikuni E, Ohoshi T, Hayashi K & Miyamura K. *Glucose intolerance in an employed population*. *Tohoku J Exp Med*, 1983; **141**(Suppl):251-6.
- Miller BH, Olson SL, Levine JE, Turek FW, Horton TH & Takahashi JS. *Vasopressin regulation of the proestrous luteinizing hormone surge in wild-type and clock mutant mice*. *Biol Reprod*, 2006; **75**:778-78.
- Miller MA, Kandala NB, Kivimaki M, Kumari M, Brunner EJ, Lowe GD, Marmot MG & Cappuccio FP. *Gender differences in the cross-sectional relationships between sleep duration and markers of inflammation: Whitehall II study*. *Sleep*, 2009; **32**:857-64.
- Miller MA & Cappuccio FP. *Biomarkers of cardiovascular risk in sleep-deprived people*. *J Hum Hypertens*, 2013; **27**:583-8.
- Min C, Noh H, Kang YS, Sim HJ, Baik HW, Song WO, Yoon J, Park YH & Joung H. *Skipping breakfast is associated with diet quality and metabolic syndrome risk factors of adults*. *Nutr Res Pract*, 2011; **5**:455-463.
- Minors DS, Waterhouse JM & Wirtz-Justice A. *A human phase-response curve to light*. *Neurosci Lett*, 1991; **133**:36-40.
- Mistleberger RE. *Food-anticipatory circadian rhythms: concepts and methods*. *Eur J Neurosci*, 2009; **30**(9):1718-1729.
- Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S, Honma S & Honma K. 2001. *Phase advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001; **281**:R197-R205.
- Mohawk JA, Green CB & Takahashi JS. *Central and peripheral circadian clocks in mammals*. *Annu Rev Neurosci*, 2012; **35**:445-462.
- Moisey LL, Robinson LE & Graham TE. *Consumption of caffeinated coffee and a high carbohydrate meal affects postprandial metabolism of a subsequent oral glucose tolerance test in young, healthy males*. *Br J Nutr*, 2010; **103**:833-841.
- Monk TH & Buysse DJ. *Exposure to shift work as a risk factor for diabetes*. *J Biol Rhythms*, 2013; **28**:356-9.
- Montaruli A, Roveda E, Calogiuri G, La Torre A & Carandente F. *Moderate physical activity does not modify the heart rate circadian synchronization*. *Active lifestyles: the impact of education and sport*. *MH Edic*, 2005; **?**:175-182.
- Morgan L, Arendt J, Owens D, Folkard S, Hampton S, Deacon S, English J, Ribeiro D & Taylor K. *Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism*. *J Endocrinol*, 1998; **157**:443-451.



- 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**:179-83.
- Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y & Nogawa K. *Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters*. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 2007; **33**(1):45-50.
- Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, Palma A, Gentil P, Neri M & Paoli A. *Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males*. J Transl Med, 2016; **14**:290.
- Morris CJ, Aeschbach D & Scheer FA. *Circadian system, sleep and endocrinology*. Mol Cell Endocrinol, 2012; **349**:91-104.
- Morris CJ, Garcia JJ, Myers S, Yang JN, Trienekens N & Scheer FAJL. *The human circadian system has a dominating role in causing the morning/evening difference in diet-induced thermogenesis*. Obesity (Silver Spring), 2015; **23**:2053-2058.
- Morrison SF, Madden CJ & Tupone D. *Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure*. Cell Metab, 2014; **19**:741-756.
- Morselli LL, Guyon A & Spiegel K. *Sleep and metabolic function*. Pflugers Arch, 2012; **463**:139-60.
- Mühlbauer E, Wolgast S, Finckh U, Peschke D & Peschke E. *Indication of circadian oscillations in the rat pancreas*. FEBS Lett, 2004; **564**:91-96.
- Mukherji A, Kobiita A, Ye T & Chambon P. *Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs*. Cell, 2013; **153**(4):812-827.
- Nader N, Chrousos GP & Kino T. *Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis*. Trends Endocrinol Metab, 2010; **21**:277-286.
- 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**:562-8.
- Najafian J, Mohamadifard N, Siadat ZD, Sadri G & Rahmati MR. *Association between sleep duration and diabetes mellitus: Isfahan Healthy Heart Program*. Niger J Clin Pract, 2013; **16**:59-62.
- Nakagawa H. *Bilateral lesions of the SCN abolish lipolytic and hyperphagic responses to 2DG*. Physiology and Behaviour, 1984; **32**:1017-1020.
- Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M & SassoneCorsi P. *Circadian control of the NAD salvage pathway by CLOCK-SIRT1*. Science, 2009; **324**(5927):654-657.
- Nakajima H, Kaneita Y, Yokoyama E, Harano S, Tamaki T, Ibuka E, Kaneko A, Takahashi I, Umeda T, Nakaji S & Ohida T. *Association between sleep duration and hemoglobin A1c level*. Sleep Med, 2008; **9**:745-52.



- Nakajima K & Suwa K. *Association of hyperglycemia in a general Japanese population with late-night-dinner eating alone, but not breakfast skipping alone.* J Diabetes Metab Disord, 2015; **14**:16.
- Nakanishi-Minami T, Kishida K, Funahashi T & Shimomura I. *Sleep-wake cycle irregularities in type 2 diabetics.* Diabetol Metab Syndr, 2012; **4**:18.
- Nam D, Guo B, Chatterjee S, Chen MH, Nelson D, Yechoor VK & Ma K. *The adipocyte clock controls brown adipogenesis through TGF- β and BMP signaling pathway.* J Cell Sci, 2015; **128**(9):1835-1847.
- National Sleep Foundation: 2012 Bedroom Poll. <http://sleepfoundation.org/sleep-polls> (2012).
- Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J & Penev PD. *Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance.* J Clin Endocrinol Metab, 2009a; **94**:3242–50.
- Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA & Penev PD. *Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks.* Am J Clin Nutr, 2009b; **89**:126-33.
- Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA & Penev PD. *Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity.* Ann Intern Med, 2010; **153**:435-41.
- 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**:625-33.
- 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**:2464-9.
- Nosek TM. *Essentials of Human Physiology.* 1998; Section 5/5ch9/s5ch9_5
- Nurminen M & Karjalainen A. *Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland.* Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 2001; **27**(3):161-213.
- O'Reardon JP, Ringel BL, Dinges DF, Allison KC, Rogers NL, Martino NS & Stunkard AJ. *Circadian eating and sleeping patterns in the night eating syndrome.* Obes Res, 2004; **12**(11):1789-1796.
- Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Kikuchi Y, Ogata S, Idewaki Y, Ide H, Doi Y, Hirakawa Y, Nakamura U & Kitazono T. *Impact of sleep duration on obesity and the glycemic level in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry.* Diabetes Care, 2013; **36**:611-7.
- Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, Idewaki Y, Jodai T, Hirakawa Y, Nakamura U & Kitazono T. *U-shaped association of sleep duration with metabolic syndrome and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry.* Metabolism: Clinical and Experimental, 2014; **634**:484-491.
- Oike H & Kobori M. *Resveratrol regulates circadian clock genes in Rat-1 fibroblast cells.* Biosci Biotechnol Biochem, 2008; **72**(11):3038-40.



- Oike H, Nagai K, Fukushima T, Ishida N & Kobori M. *High-salt diet advances molecular circadian rhythms in mouse peripheral tissues*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010; **402**(1):7–13. doi:10.1016/j.bbrc.2010.09.072.
- Oike H, Nagai K, Fukushima T, Ishida N & Kobori M. *Feeding cues and injected nutrients induce acute expression of multiple clock genes in the mouse liver*. *PLoS One*, 2011a; **6**(8):e23709. doi:10.1371/journal.pone.0023709.
- Oike H, Kobori M, Suzuki T & Ishida N. *Caffeine lengthens circadian rhythms in mice*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011b; **410**(3):654-8. doi:10.1016/j.bbrc.2011.06.049.
- Oike H, Oishi K & Kobori M. *Nutrients, clock genes, and chrononutrition*. *Curr Nutr Rep*, 2014; **3**:204-212.
- Oike H, Sakurai M, Ippoushi K & Kobori M. *Time-fixed feeding prevents obesity induced by chronic advances of light/dark cycles in mouse models of jet-lag/shift work*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015; **465**:556-561.
- Oishi K, Amagai N, Shirai H, Kadota K, Ohkura N & Ishida N. *Genome-wide expression analysis reveals 100 adrenal gland-dependent circadian genes in the mouse liver*. *DNA Res*, 2005; **12**:191-202.
- Oishi K, Uchida D, Ohkura N, Doi R, Ishida N, Kadota K & Horie S. *Ketogenic diet disrupts the circadian clock and increases hypofibrinolytic risk by inducing expression of plasminogen activator inhibitor-1*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009; **29**(10):1571-7. doi:10.1161/ATVBAHA.109.190140.
- Okun ML, Coussons-Read M & Hall M. *Disturbed sleep is associated with increased C-reactive protein in young women*. *Brain Behav Immun*, 2009; **23**:351-4.
- Olds W. *Sleep, Circadian Rhythms, and Metabolism: The Rhythm of Life*. Apple Academic Press. 2015. [ISBN 978-1771880626](#).
- Omisade A, Buxton OM & Rusak B. *Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women*. *Physiol Behav*, 2010; **99**:651-6.
- Onishi Y, Oishi K, Kawano Y & Yamazaki Y. *The harmala alkaloid harmine is a modulator of circadian Bmal1 transcription*. *Biosci Rep*, 2012; **32**(1):45-52. doi:10.1042/BSR20110002.
- Ormsbee MJ, Kinsey AW, Eddy WR, Madzima TA, Arciero PJ, Figueroa A & Panton BL. *The influence of nighttime feeding of carbohydrate or protein combined with exercise training on appetite and cardiometabolic risk in young obese women*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2014; **40**:37-45.
- Orsay J (2014). *Biology 1: Molecules*. Examcrackers Inc. p. 77. ISBN 978-1-893858-70-1.
- Ostrowski NL, Lolait SJ & Young WS. *Cellular localization of vasopressin V1a receptor messenger ribonucleic acid in adult male rat brain, pineal, and brain vasculature*. *Endocrinology*, 1994; **135**:1511-1528.
- Otway DT, Frost G & Johnston JD. *Circadian rhythmicity in murine pre-adipocyte and adipocyte cells*. *Chronobiol Int*, 2009; **26**:1340-1354.



- Otway DT, Mantele S, Bretschneider S, Wright J, Trayhurn P, Skene JD, Robertson MD & Johnston DJ. *Rhythmic diurnal gene expression in human adipose tissue from individuals who are lean, overweight, and type 2 diabetic*. Diabetes. 2011; **60**:1577-1581.
- 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**:344-52.
- Palm IF, Van Der Beek EM, Wiegant VM, Buijs RM & Kalsbeek A. *Vasopressin induces an LH surge in ovariectomized, estradiol-treated rats with lesion of the suprachiasmatic nucleus*. Neuroscience, 1999; **93**:659-666.
- Palm IF, Van Der Beek EM, Wiegant VM, Buijs RM & Kalsbeek A. *The stimulatory effect of vasopressin on the luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats is timedependent*. Brain Res, 2001; **901**: 109–116.
- Pan A, Schernhammer ES, Sun Q & Hu FB. *Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women*. PLoS Med, 2011; **8**(12):e1001141.
- Pan H, Guo J & Su Z. *Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity*. Physiology & Behavior, May 2004; **130**:157-69.
- Pan X, Terada T, Okuda M & Inui K. *The diurnal rhythm of the intestinal transporters SGLT1 and PEPT1 is regulated by the feeding conditions in rats*. J Nutr, 2004; **134**:2211-2215.
- Pan X & Hussain MM. *Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice*. J Lipid Res, 2009; **50**:1800-1813.
- Pan X, Zhang Y, Wang L & Hussain MM. *Diurnal regulation of MTP and plasma triglyceride by CLOCK is mediated by SHP*. Cell Metab, 2010; **12**:174-86.
- Panda S, Hogenesch JB & Kay SA. *Circadian rhythms from flies to human*. Nature. 2002; **417**.
- Panda S. *Circadian physiology of metabolism*. Science, 2016; **354**(6315):1008-1015.
- Paschos GK, Ibrahim S, Song WL, Kunieda T, Grant G, Reyes TM, Bradfield CA, Vaughan CH, Eiden M, Masoodi M, Griffin JL, Wang Fm Lawson JA & Fitzgerald GA. *Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component Arntl*. Nat Med, 2012; **18**(12):1768-1777.
- Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R & Redline S. *Sleep duration and biomarkers of inflammation*. Sleep, 2009; **32**:200-4.
- Patton DF & Mistlberger RE. *Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms*. Front Neurosci, 2013a; **7**:185.
- Patton DF, Parfyonov M, Gourmelen S, Opiol H, Pavlovski I, Marchant EG, Challet E & Mistlberger RE. *Photic and pineal modulation of food anticipatory circadian activity rhythms in rodents*. PLoS One, 2013b; **8**:e81588.
- Peek CB, Ramsey KM, Marcheva B & Bass J. *Nutrient sensing and the circadian clock*. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2012; **23**(7):312-318.



- Peek CB, Affinati AH, Ramsey KM, Kuo HY, Yu W, Sena LA, Ikayeva O, Marcheva B, Kobayashi Y, Omura C, Levine DC, Bacsik DJ, Gius D, Newgard CB, Goetzman E, Chandel NS, Denu JM, Mrksich M & Bass J. *Circadian clock NAD cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice*. Science, 2013; **342**(6158):1243417.
- Pendergast JS, Branecky KL, Yang W, Ellacott KL, Niswender KD & Yamazaki S. *High-fat diet acutely affects circadian organisation and eating behavior*. Eur J Neurosci, 2013; **37**(8):1350-6. doi:10.1111/ejn.12133.
- Penev PD, Kolker DE, Zee PC & Turek FW. *Chronic circadian desynchronization decreases the survival of animals with cardiomyopathic heart disease*. American Journal of Physiology, 1998; **275**(6):H2334-H2337.
- Pereira MA, Erickson E, McKee P, Schrankler K, Raatz SK, Lytle LA & Pellegrini AD. *Breakfast frequency and quality may affect glycemia and appetite in adults and children*. J Nutr, 2011; **141**(1):163-8.
- Peret J, Macaire I & Chanez M. *Schedule of protein ingestion, nitrogen and energy utilization and circadian rhythm of hepatic glycogen, plasma corticosterone and insulin in rats*. Journal of Nutrition, 1973; **103**:866-874.
- Peschke E & Peschke D. *Evidence for a circadian rhythm of insulin release from perfused rat pancreatic islets*. Diabetologia, 1998; **41**(9):1085-1092.
- Peschke E, Bahr I & Muhlbauer E. *Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon*. Int J Mol Sci, 2013; **14**:6981-7015.
- Pevet P. *Melatonin: from seasonal to circadian signal*. J Neuroendocrinol, 2003; **15**:422-42.
- Pevet P & Challet E. *Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network*. J Physiol Paris, 2011; **105**:170-182.
- Pezuk P, Mohawk JA, Wang LA & Menaker M. *Glucocorticoids as entraining signals for peripheral circadian oscillators*. Endocrinology, 2012; **153**:4775-4783.
- Pietroiusti A, Neri A, Somma G, Coppeta L, Iavicoli I, Bergamaschi A & Magrini A. *Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers*. Occup Environ Med, 2010; **67**:54-7.
- Pittendrigh CS. *Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher*. Annu Rev Physiol. 1993; **55**:16-54.
- Pizarro A, Hayer K, Lahens NF & Hogenesch JB. *CircaDB: a database of mammalian circadian gene expression profiles*. Nucleic Acids Res, 2013; **41**:D1009-D1013.
- Plautz JD, Kaneko M, Hall JC & Kay SA. *Independent photoreceptive circadian clocks throughout drosophila*. Science. 1997; **278**:1632-1635.
- Polidarová L, Soták M, Sládek M, Pacha J & Sumová A. *Temporal gradient in the clock gene and cell-cycle checkpoint kinase Wee1 expression along the gut*. Chronobiol Int, 2009; **26**:607-620.



- Pot GK, Hardy R & Stephen AM. *Irregular consumption of energy intake in meals is associated with a higher cardio-metabolic risk in adults of a British birth cohort*. Int J Obes, 2014; **38**:1518-1524.
- Pot GK. *Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition*. Proceeding of the Nutrition Society, 2018; **77**:189-198.
- Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C & Ravussin E. *Plasma leptin responses to fasting in Pima Indians*. Am J Physiol, 1997; **273**(3Pt1):E644-49.
- Prendergast BJ, Cable EJ, Patel PN, Pyter LM, Onishi KG, Stevenson TJ, Ruby NF & Bradley SP. *Impaired leukocyte trafficking and skin inflammatory responses in hamsters lacking a functional circadian system*. Brain Behav Immun, 2013; **32**:94-104.
- Prosser RA & Bergeron HE. *Leptin phase-advances the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro*. Neurosci Lett, 2003; **336**:139-142.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML & Samet JM. *Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study*. PLoS Med, 2009; **6**:e1000132.
- Puttonen S, Viitasalo K & Harma M. *The relationship between current and former shift work and the metabolic syndrome*. Scand J Work Environ Health, 2012; **38**:343-8.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Dore J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD & Wang J. *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing*. Nature, 2010; **464**(7285):59-65.
- Qiu C, Enquobahrie D, Frederick IO, Abetew D & Williams MA. *Glucose intolerance and gestational diabetes risk in relation to sleep duration and snoring during pregnancy: a pilot study*. BMC Womens Health, 2010; **10**:17.
- Rabinovitz HR, Boaz M, Ganz T, Jakubowicz D, Matas Z, Madar Z & Wainstein J. *Big breakfast rich in protein and fat improves glycemic control in type 2 diabetics*. Obesity (Silver Spring), 2014; **22**:E46-54.
- Ralph MR, Foster RG, Davis FC & Menaker M. *Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period*. Science. 1990; **247**:975-978. [PubMed: 2305266]
- Ramadori CL, Bennet BJ, He A, Guan B, Lusk AJ, Reue K & Vergnes L. *Zbtb16 has a role in brown adipocyte bioenergetics*. Nutr Diabetes, 2011; **14**:301-312.
- Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, Hong HK, Chong JL, Buhr ED, Lee C, Takahashi JS, Imai S & Bass J. *Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD biosynthesis*. Science, 2009; **324**(5927):651-654.



- Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R & Ackerson K. *Ambulatory 24-h colonic manometry in healthy humans*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001; **280**:G629-G639.
- Raynor HA, Goff MR, Poole SA & Chen G. *Eating frequency, food intake, and weight: a systematic review of human and animal experimental studies*. Front Nutr, 2015; **2**:38.
- Redlin U, Nuesslein B & Schmidt I. *Circadian changes of brown adipose tissue thermogenesis in juvenile rats*. Am J Physiol, 1992; **262**:R504-R508.
- Redlin U. *Neural basis and biological function of masking by light in mammals: suppression of melatonin and locomotor activity*. Chronobiol Int, 2001; **18**:737-758.
- Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V & Newman A. *The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture*. Arch Intern Med, 2004; **164**:406-18.
- Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A & Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. *Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study*. British Medical Journal, 2005; **330**(7504):1357-1359.
- Reutrakul S, Zaidi N, Wroblewski K, Kay HH, Ismail M, Ehrmann DA & Van Cauter E. *Sleep disturbances and their relationship to glucose tolerance in pregnancy*. Diabetes Care, 2011; **34**:2454-7.
- Reynolds AC, Dorrian J, Liu PY, Van Dongen HP, Wittert GA, Harmer LJ & Banks S. *Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men*. PLoS ONE, 2012; **7**(7):e41218.
- Ribas-Latre A & Eckel-Mahan K. *Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health*. Molecular Metabolism, 2016; **5**:133-152.
- Robertson MD, Russell-Jones D, Umpleby AM & Dijk DJ. *Effects of three weeks of mild sleep restriction implemented in the home environment on multiple metabolic and endocrine markers in healthy young men*. Metabolism: Clinical and Experimental, 2013; **62**(2):204-211.
- Robles MS, Cox J & Mann M. *In-Vivo Quantitative Proteomics Reveals a Key Contribution of Post-Transcriptional Mechanisms to the Circadian Regulation of Liver Metabolism*. PLoS Genet, 2014; **10**(1):e1004047.
- Roden M, Koller M, Pirich K, Vierhapper H & Waldhauser F. *The circadian melatonin and cortisol secretion pattern in permanent night shift workers*. Am J Physiol, 1993; **265**:R261-7.
- Roenneberg T, Allebrandt KV, Meroow M & Vetter C. *Social jetlag and obesity*. Curr Biol, 2012; **22**(10):939-943.
- Roenneberg T & Meroow M. *The Circadian Clock and Human Health*. Current Biology. 2016; **26**:R432-R443. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>
- Romijn HJ, Sluiter AA, Pool CW, Wortel J & Buijs RM. *Evidence from confocal fluorescence microscopy for a dense, reciprocal innervation between AVP-, somatostatin-, VIP/PHI-, GRP-, and VIP/PHI/GRP-immunoreactive neurons in the rat suprachiasmatic nucleus*. European Journal of Neuroscience, 1997; **9**:2613-2623.



- Romon M, Edme JL, Boulenguez C, Lescroart JL & Frimat P. *Circadian variation of diet-induced thermogenesis*. Am J Clin Nutr, 1993; **57**:476-480.
- Rosato V, Edefonti V, Parpinel M, Milani GP, Mazzocchi A, Decarli A, Agostoni C & Ferraroni M. *Energy contribution and nutrient composition of breakfast and their relations to overweight in free-living individuals: a systematic review*. Adv Nutr, 2016; **7**:455-465.
- Rosbach M. *The implications of multiple circadian clock origins*. PloS Biol. Mar 17 2009; **7**(3):e62. [PubMed: 19296723]
- Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P & Varady KA. *Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies*. Nutr Rev, 2014; **72**:308-318.
- Ruddick-Collins LC, Johnston JD, Morgan PJ & Johnstone AM. *The big breakfast study: Chrono-nutrition influence on energy expenditure and body weight*. Nutrition Bulletin, 2018; **43**:174-183.
- Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB & Fitzgerald GA. *BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis*. PLoS Biol, 2004; **2**(11):e377.
- Ruiter M, La Fleur SE, Van Heijningen C, Van Der Vliet J, Kalsbeek A & Buijs RM. *The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and feeding behaviour*. Diabetes, 2003; **52**:1709-1715.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV & Zhdanova IV. *Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders*. Sleep, 2007a; **30**(11):1460-1483.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP Jr, Vitiello MV & Zhdanova IV. *Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm*. Sleep, 2007b; **30**(11):1484-1501.
- Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B & Weitz CJ. *An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice*. Diabetologia, 2011; **54**(1):120-124.
- Sadeghirad B, Motaghipisheh S, Kolahehdooz F, Zahedi MJ & Haghdoost AA. *Islamic fasting and weight loss: A systematic review and meta-analysis*. Public Health Nutr, 2014; **17**:396-406.
- Sahar S & Sassone-Corsi P. *Metabolism and cancer: the circadian clock connection*. Nat Rev Cancer, 2009; **9**(12):886-896.
- Saini C, Suter DM, Liani A, Gos P & Schibler U. *The mammalian circadian timing system: synchronization of peripheral clocks*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2011; **76**:39-47.
- Saini C, Morf J, Stratmann M, Gos P & Schibler U. *Simulated body temperature rhythms reveal the phase-shifting behavior and plasticity of mammalian circadian oscillators*. Genes Dev, 2012; **26**(6):567-580.



- Sakamoto K, Nagase T, Fukui H *et al.* *Multitissue circadian expression of rat period homolog (rPer2) mRNA is governed by the mammalian circadian clock, the suprachiasmatic nucleus in the brain.* J Biol Chem. 1998; **273**:27039-27042.
- Salas-Salvado J, Huetos-Solano MD, Garcia-Lorda P & Bullo M. *Diet and dietetics in al-Andalus.* Br J Nutr, 2006; **96**(S1):S100-S104.
- Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs RM & Escobar C. *Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work.* Endocrinology, 2010; **151**:1019-1029.
- Sartorelli DS, Fagherazzi G, Balkau B, Touillaud MS, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B & Clavel-Chapelon F. *Differential effects of coffee on the risk of type 2 diabetes according to meal consumption in a French cohort of women: the E3N/EPIC cohort study.* Am J Clin Nutr, 2010; **91**:1002-1012.
- Satoh Y. *Time-restricted feeding entrains daily rhythms of energy metabolism in mice.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006; **290**(5):R1276-R1283.
- Scheen AJ, Byrne MM, Plat L, Leproult R & Van Cauter E. *Relationships between sleep quality and glucose regulation in normal humans.* American Journal of Physiology, 1996; **271**(2):E261-E270.
- Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS & Shea SA. *Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment.* Proc Natl Acad Sci USA, 2009; **106**(11):4453-4458.
- Scheer FAJL, Chan JL, Fagnoli J, Chamberland J, Arampatzi K, Shea SA, Blackburn GL & Mantzoros CS. *Day/night variations of high-molecular-weight adiponectin and lipocalin-2 in healthy men studied under fed and fasted conditions.* Diabetologia, 2010; **53**(11):2401-2405.
- Scheer FAJL, Morris CJ & Shea SA. *The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors.* Obesity (Silver Spring), 2013; **21**:421-423.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G & Lodish HF. *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes.* J Biol Chem, 1995; **270**(45):26746-26749.
- Scheving LA. *Biological clocks and the digestive system.* Gastroenterology, 2000; **119**:536-549.
- Schibler U. *Circadian clocks: heartfelt enlightenment.* Nature. 2000; **404**:25-28.
- Schibler U, Gotic I, Saini C, Gos P, Curie T, Emmenegger Y, Sinturel F, Gosselin P, Gerber A, Fleury-Olela F, Rando G, Demarque M & Franken P. *Clock-talk: interactions between central and peripheral circadian oscillators in mammals.* Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2015; **80**:223-232.
- Schlierf G & Dorow E. *Diurnal patterns of triglycerides, free fatty acids, blood sugar, and insulin during carbohydrate-induction in man and their modification by nocturnal suppression of lipolysis.* J Clin Invest, 1973; **52**:732-740.



- Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J & Schultes B. *A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men.* J Sleep Res, 2008; **17**:331-4.
- Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, Born J & Schultes B. *Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men.* Am J Clin Nutr, 2009; **90**:1476-82.
- 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**:371-7.
- Schoenborn CA & Adams PE. *Health behaviors of adults: United States, 2005–2007.* Vital Health Stat 10, 2010; **245**:1-132.
- Schroder EA & Esser KA. *Circadian rhythms, skeletal muscle molecular clocks, and exercise.* Exerc Sport Sci Rev, 2013; **41**(4):224-229.
- Schwartz WJ & Gainer H. *Suprachiasmatic nucleus: use of 14C-labeled deoxyglucose uptake as a functional marker.* Science, 1977; **197**:1089-1091.
- Segall LA, Perrin JS, Walker CD, Stewart J & Amir S. *Glucocorticoid rhythms control the rhythm of expression of the clock protein, period2, in oval nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis and central nucleus of the amygdala in rats.* Neuroscience, 2006; **140**:753-757.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC & Finlay BB. *Gut microbiota in health and disease.* Physiol Rev, 2010; **90**(3):859-904.
- Seron-Ferre M, Mendez N, Abarzua-Catalan L, **Vilches N, Valenzuela FJ, Reynolds HE, Llanos AJ, Rojas A, Valenzuela GJ & Torres-Farfan C.** *Circadian rhythms in the fetus.* Mol Cell Endocrinol, 2012; **349**:68-75.
- Shankar A, Koh WP, Yuan JM, Lee HP & Yu MC. *Sleep duration and coronary heart disease mortality among Chinese adults in Singapore: a population-based cohort study.* Am J Epidemiol, 2008; **168**:1367-73.
- Sharma S & Kavuru M. *Sleep and metabolism: an overview.* International Journal of Endocrinology, 2010; **2010**:12 pages.
- Shea SA, Hilton MF, Orlova C, Ayers RT & Mantzoros CS. *Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans.* J Clin Endocrinol Metab, 2005; **90**:2537-2544
- Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP & Dinges DF. *Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001; **107**(1):165-170.
- Sherman H, Genzer Y, Cohen R, *Chapnik N, Madar Z & Froy O.* *Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity.* FASEB J, 2012; **26**:3493-3502.



- Shibata S, Liou SY, Ueki S & Oomura Y. *Inhibitory action of insulin on suprachiasmatic nucleus neurons in rat hypothalamic slice preparations*. *Physiol Behav* 1986; **36**:79-81.
- Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M, Wada T, Aoyagi T & Tezuka M. *Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; **102**:12071-12076.
- Shirai H, Oishi K, Kudo T, Shibata S & Ishida N. *PPARalpha is a potential therapeutic target of drugs to treat circadian rhythm sleep disorders*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007; **357**(3):679-82.
- Shostak A, Meyer-Kovac J & Oster H. *Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues*. *Diabetes*, 2013; **62**(7):2195-2203.
- Siegel JM. *Why we sleep*. *Scientific American*, 2003; **289**(5):92-97.
- Silver R, LeSauter J, Tresco PA & Lehman MN. *A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms*. *Nature*. 1996; **382**:810-813. [PubMed: 8752274].
- Simon C, Gronfier C, Schlienger JL & Brandenberger G. *Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; **83**:1893-1899.
- Simons MJ. *The evolution of the cyanobacterial posttranslational clock from a primitive “phoscillator”*. *J Biol Rhythms*. 2009; **24**(3):175-182.
- Simpson NS, Banks S & Dinges DF. *Sleep restriction is associated with increased morning plasma leptin concentrations, especially in women*. *Biol Res Nurs*, 2010; **12**:47-53.
- Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C & Caro JF. *Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects*. *J Clin Invest*, 1996; **97**(5):1344-1347.
- Smith MR & Eastman CI. *Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment*. *Nat Sci Sleep*, 2012; **4**:111-32.
- Snell EK, Adam EK & Duncan GJ. *Sleep and the body mass index and overweight status of children and adolescents*. *Child Development*, 2007; **78**(1):309-323.
- Södersten P, Henning M, Melin P & Ludin S. *Vasopressin alters female sexual behaviour by acting on the brain independently of alterations in blood pressure*. *Nature*, 1983; **301**:608-610.
- Södersten P, De Vries GJ, Buijs RM & Melin P. *A daily rhythm in behavioral vasopressin sensitivity and brain vasopressin concentrations*. *Neurosci Lett*, 1985; **58**:37-41.
- Södersten P, Boer GJ, De Vries GJ, Buijs RM & Melin P. *Effects of vasopressin on female sexual behavior in male rat*. *Neurosci Lett*, 1986; **69**:188-191.
- Sofer S, Stark AH & Madar Z. *Nutrition targeting by foodtiming: time-related dietary approaches to combat obesity and met-abolic syndrome*. *Adv Nutr*, 2015; **6**:214-223.



- Song Y, Ye X, Ye L, Li B, Wang L & Hua Y. *Disturbed subjective sleep in chinese females with type 2 diabetes on insulin therapy*. PLoS One, 2013; **8**:e54951.
- Sonksen P & Sonksen J. *Insulin: understanding its action in health and disease*. British Journal of Anaesthesia, July 2000; **85**(1):69-79. doi:10.1093/bja/85.1.69. PMID 10927996.
- Soong YY, Lim J, Sun L & Henry CJ. *Effect of co-ingestion of amino acids with rice on glycaemic and insulinaemic response*. Br J Nutr, 2015; **114**:1845-1851.
- Spiegel K, Leproult R & Van Cauter E. *Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function*. Lancet, 1999; **354**(9188):1435-1439.
- Spiegel K, Leproult R, Colecchia EF, L'hermite-Baleriaux M, Nie Z, Copinschi G & Van Cauter E. *Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000; **279**:R874-83.
- 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*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004a; **89**(11):5762-5771.
- Spiegel K, Tasali E, Penev P & Van Cauter E. *Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite*. Annals of Internal Medicine, 2004b; **141**(11):846-850.
- Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E & Van Cauter E. *Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes*. Journal of Applied Physiology, 2005; **99**(5):2008-2019.
- Spiegel K, Tasali E, Leproult R & Van Cauter E. *Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk*. Nat Rev Endocrinol, 2009; **5**:253-261.
- St-Onge MP, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O'Keeffe M, RoyChoudhury A & Jones PJ. *Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals*. Am J Clin Nutr, 2011; **94**:410-6.
- St-Onge MP, O'Keeffe M, Roberts AL, RoyChoudhury A & Laferrere B. *Short sleep duration, glucose dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women*. Sleep, 2012; **35**(11):1503-1510.
- St-Onge M-P, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P & Varady K. *Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2017; **135**:e96-e121.
- Stamenkovic JA, Olsson AH, Nagorny CL, Malmgren S, Dekker-Nitert M, Ling C & Mulder H. *Regulation of core clock genes in human islets*. Metabolism. 2012; **61**:978-985.
- Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Ashley SW & Tavakkolizadeh A. *Diurnal rhythmicity in the transcription of jejunal drug transporters*. J Pharmacol Sci, 2008; **108**:144-148.
- Stephan FK. *The "other" circadian system: food as a Zeitgeber*. J Biol Rhythms, 2002; **17**:284-292.



- Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS & Lazar MA. *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature, 2001; **409**(6818):307-312.
- Stevenson NR & Fierstein JS. *Circadian rhythms of intestinal sucrase and glucose transport: cued by time of feeding*. Am J Physiol, 1976; **230**:731-735.
- Stickgold R & Walker MP. *Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation 113*. Sleep Med, 2007; **8**:331-43.
- Stokkan K, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y & Menaker M. *Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding*. Science, 2001; **291**(5503):490-493.
- Stote KS, Baer DJ, Spears K, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, Strycula P, Najjar S, Ferrucci L, Ingram DK, Longo DL & Mattson MP. *A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults*. Am J Clin Nutr, 2007; **85**:981-988.
- Stryer L (1995). *Biochemistry* (Fourth ed.). New York: W.H. Freeman and Company. pp.773-74. ISBN 0-7167-2009-4.
- Su Y, van der Spek R, Foppen E, Kwakkel J, Fliers E & Kalsbeek A. *Effects of adrenalectomy on daily gene expression rhythms in the rat suprachiasmatic and paraventricular hypothalamic nuclei and in white adipose tissue*. Chronobiol Int, 2015; **32**:211-224.
- Sugimori H, Yoshida K, Izuno T, Miyakawa M, Suka M, Sekine M, Yamagami T & Kagamimori S. *Analysis of factors that influence body mass index from ages 3 to 6 years: a study based on the Toyama Cohort Study*. Pediatrics International, 2004, **46**(3):302-310.
- Sun L, Wei Jie Tan K. & Jeyakumar Henry C. *Co-ingestion of essence of chicken to moderate glycaemic response of bread*. Int J Food Sci Nutr, 2015; **66**:931-935.
- Sun L, Tan KWJ, Han CMS, Leow MKS & Henry CJ. *Impact of preloading either dairy or soy milk on postprandial glycemia, insulinemia and gastric emptying in healthy adults*. Eur J Nutr, 2017; **56**:77-87.
- Sun L, Goh HJ, Govindharajulu P, Leow MKS & Henry CJ. *Postprandial glucose, insulin and incretin responses differ by test meal macronutrient ingestion sequence (PATTERN study)*. Clin Nutr, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.001> (in press).
- Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E & Peterson CM. *Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes*. Cell Metab, 2018; **27**:1212-1221.
- 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**:455-61.
- Suwazono Y, Dochi M, Sakata K, Okubo Y, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Kido T & Nogawa K. *A longitudinal study on the effect of shift work on weight gain in male Japanese workers*. Obesity (Silver Spring), 2008; **16**:1887-93.



- Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E & Sakata K. *Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers*. Chronobiol Int, 2009; **26**(5):926-941.
- Suwazono Y, Uetani M, Oishi M, Tanaka K, Morimoto H & Sakata K. *Calculation of the benchmark duration of shift work associated with the development of impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers*. Occup Environ Med, 2010; **67**:532-7.
- Suzuki K, Jayasena CN & Bloom SR. *Obesity and appetite control*. Exp Diabetes Res, 2012; **2012**:824305.
- Szajewska H & Rusczyński M. *Systematic review demonstrating that breakfast consumption influences body weight outcomes in children and adolescents in Europe*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2010; **50**:113-119.
- Tahara Y, Otsuka M, Fuse Y, Hirao A & Shibata S. *Refeeding after fasting elicits insulin-dependent regulation of Per2 and Rev-erb α with shifts in the liver clock*. J Biol Rhythms, 2011; **26**(3):230-40. doi:10.1177/0748730411405958.
- Tahara Y & Shibata S. *Chronobiology and Nutrition*. Neuroscience, 2013; **253**:78-88.
- Taheri S, Lin L, Austin D, Young T & Mignot E. *Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index*. PLoS Med, 2004; **1**:e62.
- Takahashi M, Ozaki M, Miyashita M, Fukazawa M, Nakaoka T, Wakisaka T, Matsui Y, Hibi M, Osaki N & Shibata S. *Effects of timing of acute catechin-rich green tea ingestion on postprandial glucose metabolism in healthy men*. J Nutritional Biochem, 2019; **73**:108221.
- Tamakoshi A & Ohno Y. *Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan*. Sleep, 2004; **27**:51-4.
- Tavakkolizadeh A, Ramsanahie A, Levitsky LL, Zinner MJ, Whang EE, Ashley SW & Rhoads DB. *Differential role of vagus nerve in maintaining diurnal gene expression rhythms in the proximal small intestine*. J Surg Res, 2005; **129**:73-78.
- Teclmariam Mesbah R, Kalsbeek A, Buijs RM & Pøvet P. *Oxytocin innervation of spinal preganglionic neurons projecting to the superior cervical ganglion in the rat*. Cell and Tissue Research, 1997; **287**:481-486.
- Teclmariam Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J & Buijs RM. *Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus–pineal pathway*. Journal of Comparative Neurology, 1999; **406**:171-182.
- Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, Abramson L, Katz MN, Korem T, Zmora N, Kuperman Y, Biton I, Gillad S, Harmelin A, Shapiro H, Halpern Z, Segal E & Elinav E. *Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis*. Cell, 2014; **159**(3):514-529.
- Thiebaut D, Jacot E, DeFronzo RA, Maeder E, Jequier E & Felber JP. *The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation, and glucose storage in man*. Diabetes, 1982; **31**(11):957-963.



- Thomas T & Pfeiffer AFH. *Foods for the prevention of diabetes: how do they work?* Diabetes/Metab Res Rev, 2012; **28**:25-49.
- Timlin MT, Pereira MA, Story M & Neumark-Sztainer D. *Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: Project EAT (Eating Among Teens)*. Pediatrics, 2008; **121**(3):e638-45.
- Timlin MT & Pereira MA. *Breakfast frequency and quality in the etiology of adult obesity and chronic diseases*. Nutr Rev, 2008; **65**:268-281.
- Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinze WA, Virshup DM, Ptacek LJ & Fu YH. *An hper2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome*. Science, 2001; **291**:1040-1043.
- Tosini G & Menaker M. *Circadian rhythms in cultured mammalian retina*. Science. 1996; **272**:419-421.
- Tsuchida Y, Hata S & Sone Y. *Effects of a late supper on digestion and the absorption of dietary carbohydrates in the following morning*. J Physiological Anthropol, 2013; **32**:9.
- Tuchsén F, Hannerz H & Burr H. *A 12 year prospective study of circulatory disease among Danish shift workers*. Occupational and Environmental Medicine, 2006; **63**(7):451-455.
- Tuomilehto H, Peltonen M, Partinen M, Seppä J, Saaristo T, Korpi-Hyövalti E, Oksa H, Puolijoki H, Saltevo J, Vanhala M & Tuomilehto J. *Sleep duration is associated with an increased risk for the prevalence of type 2 diabetes in middle-aged women-The FIN-D2D survey*. Sleep Med, 2008; **9**:221-7.
- Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS & Bass J. *Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice*. Science, 2005; **308**(5724):1043-1045.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER & Gordon JI. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. Nature, 2006; **444**(7122):1027-1031.
- Uz T, Akhisaroglu M, Ahmed R & Manev H. *The pineal gland is critical for circadian Period1 expression in the striatum and for circadian cocaine sensitization in mice*. Neuropsychopharmacology, 2003; **28**:2117-2123.
- Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A, Van Onderbergen A, Thorner MO & Copinschi G. *A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1992; **74**(6):1441-1450.
- Van Cauter E & Turek FW. *Endocrine and other biological rhythms*. Endocrinology, 1994; 2487-2548.
- Van Cauter E, Polonsky KS & Scheen AJ. *Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation*. Endocrine Reviews, 1997; **18**(5):716-738.
- Van Dam RM & Feskens EJ. *Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus*. Lancet, 2002; **360**:1477-1478.



- Van Dam RM & Hu FB. *Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review*. JAMA, 2005; **294**:97-104.
- Van Den Pol A & Powley T. *A fine-grained anatomical analysis of the role of the rat suprachiasmatic nucleus in circadian rhythms of feeding and drinking*. Brain Research, 1979; **160**:307-326.
- Van der Beek EM, Horvath TL, Wiegant VM, Van Den Hurk R & Buijs RM. *Evidence for a direct neuronal pathway from the suprachiasmatic nucleus to the gonadotropin-releasing hormone system: combined tracing and light and electron microscopic immunocytochemical studies*. Journal of Comparative Neurology, 1997; **384**:569-579.
- Van der Horst GT, Muijtjens M, Kobayashi K, Takano R, Kanno S, Takao M, de Wit J, Verkerk A, Eker AP, van Leenen D, Buijs R, Bootsma D, Hoeijmakers JH & Yasui A. *Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms*. Nature. 1999; **398**:627-630.
- Van der Spek R, Kreier F, Fliers E & Kalsbeek A. *Circadian rhythms in white adipose tissue*. Prog Brain Res, 2012; **199**:183-201.
- Van der Veen DR, Shao J, Chapman S, Leevy WM & Duffield GE. *A diurnal rhythm in glucose uptake in brown adipose tissue revealed by in vivo PET-FDG imaging*. Obesity (Silver Spring), 2012; **20**(7):1527-1529.
- Van Leeuwen WM, Hublin C, Sallinen M, Harma M, Hirvonen A & Porkka-Heiskanen T. *Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men*. Int J Endocrinol, 2010; **2010**:108641.
- Vander Wal JS. *Night eating syndrome: a critical review of the literature*. Clin Psychol Rev, 2012; **32**:49-59.
- VanHelder T, Symons JD & Radomski MW. *Effects of sleep deprivation and exercise on glucose tolerance*. Aviat Space Environ Med, 1993; **64**:487-92.
- Veldhuis L, Vogel I, Renders CM, van Rossem L, Oenema A, HiraSing RA & Raat H. *Behavioral risk factors for overweight in early childhood; the 'Be active, eat right' study*. Int J Behav Nutr Phys Act, 2012; **9**:74.
- Venables, M. C., Hulston, C. J., Cox, H. R. & Jeukendrup, A. E. *Green tea extract ingestion, fat oxidation, and glucose tolerance in healthy humans*. Am J Clin Nutr, 2008; **87**:778-784.
- Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follet H, Kales A & Chrousos GP. *Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004; **89**(5):2119-2126.
- Vieira E, Marroquí L, Batista TM, Caballero-Garrido E, Carneiro EM, Boschero AC, Nadal A & Quesada I. *The clock gene Rev-erb regulates pancreatic β -cell function: modulation by leptin and high-fat diet*. Endocrinology, 2012; **153**(2):592-601.



- Vieira E, Marroquí L, Figueroa AL, Merino B, Fernandez-Ruiz R, Nadal A, Burris TP, Gomis R, Quesada I. *Involvement of the clock gene Rev-erb in the regulation of glucagon secretion in pancreatic β -cells*. PLoS One, 2013; **8**(7):e69939.
- Vitale JA, Bonato M, Galasso L, La Torre A, Merati G, Montaruli A, Roveda E & Carandente F. *Sleep quality and high intensity interval training at two different times of day: a crossover study on the influence of the chronotype in male collegiate soccer players*. Chronobiol Int, 2017; **34**(2):260-268.
- Vitaterna MH, Takahashi JS & Turek FW. *Overview of circadian rhythms*. Alcohol Res Health, 2001; **25**:85-93.
- Voet D & Voet JG (2011). *Biochemistry* (4th ed.). New York: Wiley.
- Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Mutlu E, Engen P, Vitaterna MH, Turek FW & Keshavarzian A. *Circadian disorganization alters intestinal microbiota*. PLoS One, 2014; **9**(5):e97500.
- Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthy SR, Le HD & Panda S. *Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009; **106**(50):21453-8. doi:10.1073/pnas.0909591106..
- Von Kries R, Toschke AM, Wurmser H, Sauerwald T & Koletzko B. *Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-y-old children by duration of sleep—a cross-sectional study*. International Journal of Obesity, 2002; **26**(5):710-716.
- Von RA, Weikert C, Fietze I & Boeing H. *Association of sleep duration with chronic diseases in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study*. PLoS One, 2012; **7**:e30972.
- Vondra K, Brodan V, Bass A, Kuhn E, Teisinger J, Andel M Veselkova A. *Effects of sleep deprivation on the activity of selected metabolic enzymes in skeletal muscle*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1981; **47**:41-6.
- Wadden TA, Considine RV, Foster GD, Anderson DA, Sarwer DB & Caro JS. *Short- and long-term changes in serum leptin dieting obese women: effects of caloric restriction and weight loss*. J. Clin. Endocrinol. Metab, 1998; **83**(1):214-18. doi:10.1210/jcem.83.1.4494. PMID 9435444.
- Walker MP. *The role of sleep in cognition and emotion*. Ann N Y Acad Sci, 2009; **1156**:168-97.
- Wang JB, Patterson RE, Ang A, Emond JA, Shetty N & Arab L. *Timing of energy intake during the day is associated with the risk of obesity in adults*. J Hum Nutr Diet, 2013.
- Wang MY, Chen L, Clark GO, Lee Y, Stevens RD, Ilkayeva OR, Wenner BR, Bain JR, Charron MJ, Newgard CB & Unger RH. *Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes*. Proc Natl Acad Sci USA, 2010; **107**(11):4813-19.
- Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, Key TJ & Travis RC. *Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence*. Occup Med, 2011; **61**(2):78-89.



- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, DuGar B, Feldstein AE, Britt EB, Fu X, Chung YM, Wu Y, Schauer P, Smith JD, Allaye H, Wilson Tang WH, DiDonato JA, Lusis AJ & Hazen SL. *Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease*. Nature, 2011; **472**(7341):57-63.
- Watson RE, Langub MC, Engle MG & Maley BE. *Estrogen-receptive neurons in the anteroventral periventricular nucleus are synaptic targets of the suprachiasmatic nucleus and peri-suprachiasmatic region*. Brain Res, 1995; **689**:254-264.
- Wehrens SM, Hampton SM, Finn RE & Skene DJ. *Effect of total sleep deprivation on postprandial metabolic and insulin responses in shift workers and non-shift workers*. J Endocrinol, 2010; **206**:205-15.
- Wehrens SM, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, Skene DJ & Johnston JD. *Meal timing regulates the human circadian system*. Current Biology, 2017; **27**:1768-75.
- Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR & Kuijper JL. *Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels*. J Clin Endocrinol Metab, 1997; **82**(2):561-65. doi:10.1210/jc.82.2.561. Hdl:1773/4373. PMID 9024254.
- Weitzman, ED, Czeisler, CA, Coleman, RM, Spielman AJ, Zimmerman JC, Dement W, Richardson G & Pollak CP. *Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia*. Archives of General Psychiatry, 1981; **38**:737-46.
- Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. *Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties*. Annu Rev Physiol, 2010; **72**:551-577.
- Westerterp-Plantenga MS, Ijeda MJ & Wijckmans-Duijsens NE. *The role of macronutrient selection in determining patterns of food intake in obese and non-obese women*. Eur J Clin Nutr, 1996; **50**:580-591.
- Whitehead K, Pan M, Masumura KI, Bonneau R & Baliga NS. *Diurnally entrained anticipatory behavior in archaea*. PLoS One, 2009; **4** <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0005485>.
- Whitmore D, Foulkes NS & Sassone-Corsi P. *Light acts directly on organs and cells in culture to set the vertebrate circadian clock*. Nature. 2000; **404**:87-91.
- Woldt E, Sebt Y, Solt LA, Duhem C, Lancel S, Eeckhoutte J, Hesselink MK, Paquet C, Delhaye S, Shin Y, Kamenecka TM, Schaart G, Lefebvre P, Nevriere R, Burris TP, Schrauwen P, Staels B & Duez H. *Rev-erb- modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy*. Nat Med, 2013; **19**:1039-1046.
- Wolever TMS. *Dietary carbohydrates and insulin action in humans*. Br J Nutr, 2007; **83**(S1):S97-S102.
- Wu MN, Ho K, Crocker A, Yue Z, Koh K & Sehgal A. *The effects of caffeine on sleep in Drosophila require PKA activity, but not the adenosine receptor*. J Neurosci, 2009; **29**(35):11029-37. doi:10.1523/JNEUROSCI.1653-09.2009.



- Wu T, Ni Y, Kato H & Fu Z. *Feeding-induced rapid resetting of the hepatic circadian clock is associated with acute induction of Per2 and Dec1 transcription in rats*. Chronobiol Int, 2010; **27**(1):1-18. doi:10.3109/07420520903398625.
- Wu T, Sun L, ZhuGe F, Guo X, Zhao Z, Tang R, Chen Q, Chen L, Kato H & Fu Z. *Differential roles of breakfast and supper in rats of a daily three-meal schedule upon circadian regulation and physiology*. Chronobiol Int, 2011; **28**(10):890-903.
- Xiao Q, Garaulet M & Scheer F. *Meal timing and obesity: Interactions with macronutrient intake and chronotype*. Int J Obes, 2019; **43**:1701-1711.
- Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, Klemenhagen KC, Tanaka KF, Gingrich JA, Guo XE, Tecott LH, Hen R, Horvath TL & Karsenty G. *A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite and energy expenditure*. Cell, 2009; **138**:976-989.
- Yaggi HK, Araujo AB & McKinlay JB. *Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2006; **29**(3):657-661.
- Yamajuku D, Inagaki T, Haruma T, Okubo S, Kataoka Y, Kobayashi S, Ikegami K, Laurent T, Kojima T, Noutomi K, Hashimoto S & Oda H. *Real-time monitoring in three-dimensional hepatocytes reveals that insulin acts as a synchronizer for liver clock*. Sci Rep, 2012; **2**:439. doi:10.1038/srep00439.
- Yamamoto H, Nagai K & Nakagawa H. *Role of the SCN in daily rhythms in plasma glucose, FFA, insulin and glucagon*. Chronobiology International, 1987; **4**:483-491.
- Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide S, Honma S & Honma K. *Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010; **298**:R681-R691.
- Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide SY, Honma S & Honma K. *Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014; **307**:R546-R557.
- Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, Block GD, Sakaki Y, Menaker M & Tei H. *Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats*. Science, 2000; **288**:682-685.
- Yang YL, Shen ZL, Tang Y, Wang N & Sun B. *Simultaneous telemetric analyzing of the temporal relationship for the changes of the circadian rhythms of brown adipose tissue thermogenesis and core temperature in the rat [in Chinese]*. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2011; **27**(3):348-352.
- Yannielli PC, Molyneux PC, Harrington ME & Golombek DA. *Ghrelin effects on the circadian system of mice*. J Neurosci, 2007; **27**:2890-2895.
- Yanovski JA, Rosenwasser AM, Levine JD & Adler NT. *The circadian activity rhythms of rats with mid- and parasagittal 'split-SCN' knife cuts and pinealectomy*. Brain Res, 1990; **537**:216-226.



- Yi CX, Challet E, Pevet P, Kalsbeek A, Escobar C & Buijs RM. *A circulating ghrelin mimetic attenuates light-induced phase delay of mice and light-induced Fos expression in the suprachiasmatic nucleus of rats*. Eur J Neurosci, 2008; **27**:1965-1972.
- Yin L, Wang J, Klein PS & Lazar MA. *Nuclear Receptor Rev-erba Is a Critical Lithium-Sensitive Component of the Circadian Clock*. Science, 2006; **311**:1002-1005.
- Yoshida C, Shikata N, Seki S, Koyama N & Noguchi Y. *Early nocturnal meal skipping alters the peripheral clock and increases lipogenesis in mice*. Nutr Metab (Lond), 2012; **9**(1):78.
- Yoshida J, Eguchi E, Nagaoka K, Ito T & Ogino K. *Association of night eating habits with metabolic syndrome and its components: A longitudinal study*. BMC Public Health, 2018; **18**:1366.
- Yoshizaki T, Tada Y, Hida A, Sunami A, Yokoyama Y, Yasuda J, Nakai A, Togo F & Kawano Y. *Effects of feeding schedule changes on the circadian phase of the cardiac autonomic nervous system and serum lipid levels*. Eur J Appl Physiol, 2013; **113**(10):2603-11.
- Young MW & Kay SA. *Time zones: A comparative genetics of circadian clocks*. Nat Rev Genet. 2001; **2**:702-715.
- Zachary G-H & Mitchell AL. *Circadian Metabolism in the Light of Evolution*. Endocrine Reviews. June 2015; **36**(3):289-304. doi: 10.1210/er.2015-1007.
- Zambon AC, McDearmon EL, Salomonis N, Vranizan KM, Johansen KL, Adey D, Takahashi JS, Schambelan M & Conklin BR. *Time and exercise-dependent gene regulation in human skeletal muscle*. Genome Biol, 2003; **4**(10):R61.
- Zani F, Breasson L, Becattini B, Vukolic A, Montani JP, Albrecht U, Provenzani A, Ripperger JA & Solinas G. *PER2 promotes glucose storage to liver glycogen during feeding and acute fasting by inducing Gys2 PTG and G L expression*. Mol Metab, 2013; **2**(3):292-305.
- Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S & Panda S. *Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome*. Cell Metab, 2014; **20**(6):1006-1017.
- Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, Nusinow DA, Sun X, Landais S, Kodama Y, Brenner DA, Montminy M & Kay SA. *Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis*. Nat Med, 2010; **16**(10):1152-1156.
- Zhang R, Dhillon H, Yin H, Yoshimura A, Lowell BB, Maratos-Flier E & Flier JS. *Selective inactivation of Socs3 in SF1 neurons improves glucose homeostasis without affecting body weight*. Endocrinology, 2008; **149**:5654-5661.
- Zhang X, Dube TJ & Esser KA. *Working around the clock: circadian rhythms and skeletal muscle*. J Appl Physiol, 2009; **107**:1647-1654.
- Zhao Y, Zhang Y, Zhou M, Wang S, Hua Z & Zhang J. *Loss of mPer2 increases plasma insulin levels by enhanced glucose-stimulated insulin secretion and impaired insulin clearance in mice*. FEBS Lett, 2012; **586**(9):1306-1311.



- Zheng XX, Xu YL, Li SH, Hui R, Wu YJ & Huang XH. *Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Clin Nutr, 2013; **97**:750-762.
- Zoccoli G, Cianci T, Lenzi P & Franzini C. *Shivering during sleep: relationship between muscle blood flow and fiber type composition*. Experientia, 1992; **48**:228-30.
- Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, Scott LK, Floyd ZE, Kilroy G, Wu X, Goh BC, Mynatt RL & Gimble JM. *Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues*. Diabetes, 2006; **55**:962-970.
- Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR & Reppert SM. Three period homologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. Neuron. 1998; **20**:1103-1110.
- Καρκαλούσος Π. Παρουσίαση: Θεωρία μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ενότητα 2: Εισαγωγή στο ορμονικό σύστημα άνδρα και γυναίκας. Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας. <https://slideplayer.gr/slide/17059309/>
- Παρασκευά Ε. Παρουσίαση: Θερμορύθμιση και ρύθμιση των ορμονών από τον υποθάλαμο. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Τμήμα Ιατρικής, 2018. <https://docplayer.gr/79416829-Ypothalauos-o-theruorhythuisi-o-rythuisi-ton-oruonon-apo-ton-ypothalauo-2-5-18-e-paraskeya-erg-fysiologias-tuiua-iatrikis-p-th.html>