ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

“ Η επίδραση της λήψης τροφής στους κιρκαδικούς ρυθμούς του οργανισμού μας ”

Πτυχιακή εργασία
(βιβλιογραφική)

Ζουμπούλη Μαρία-Ελένη
Α.Μ: 214124

Αθήνα, 2019

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κωνσταντίνος Τσίγκος (Επιβλέπων καθηγητής)
Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Νικόλαος Γιαννακούρης
Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Μερόπη Κοντογιάννη
Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Ζουμπούλη Μαρία-Ελένη,

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Τσίγκο Κωνσταντίνο για την εμπιστοσύνη και την καθοδήγησή του στη διεκπεραίωση αυτής της εργασίας.

Ευχαριστώ την οικογένεια μου, τους φίλους μου και τους ανθρώπους που ήταν δίπλα μου όλο αυτό το διάστημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά..... 7

Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)..... 8

Κατάλογος Εικόνων..... 9

Κατάλογος Πινάκων..... 10

Ορολογίες..... 11

Συντομογραφίες..... 13

Εισαγωγή..... 15

Α' ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Φυσιολογία του κιρκαδικού ρυθμού..... 16

1.1. Φυσιολογική σημασία των κιρκαδικών ρυθμών..... 16

1.2. Χαρακτηριστικά των κιρκαδικών ρυθμών..... 18

1.3. Φυσιολογία και μηχανισμός του κιρκαδικού συστήματος..... 19

1.3.1. Εισαγωγή..... 19

1.3.2. Κεντρικό ρολόι του κιρκαδικού συστήματος..... 20

1.3.3. Περιφερειακά ρολόγια..... 24

1.3.4. Κιρκαδικά γονίδια και μοριακός μηχανισμός 26

1.4. Βιολογικοί δείκτες κιρκαδικών ρυθμών..... 31

1.4.1. Μελατονίνη..... 32

1.4.2. Θερμοκρασία πυρήνα σώματος..... 33

1.4.3. Κορτιζόλη πλάσματος.....34

Κεφάλαιο 2: Συγχρονισμός και αποσυγχρονισμός του κιρκαδικού συστήματος.....36

2.1. Σημασία του συγχρονισμού στον άνθρωπο..... 36

2.2. Συγχρονισμός των κιρκαδικών ρυθμών..... 37
2.2.1. Κύκλος φωτός-σκοταδιού..... 39
2.2.2. Κύκλος ύπνου-αφύπνισης..... 40
2.2.3. Θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος..... 42
2.2.4. Διαθεσιμότητα της τροφής..... 44
2.3. Διαταραχές των κιρκαδικών ρυθμών..... 46
2.3.1. Ορισμός και αίτια της χρονοδιαταραχής..... 47
2.3.2. Χρήση ηλεκτρικού φωτός..... 48
2.3.3. Διαταραχές ύπνου-αφύπνισης..... 49
2.3.4. Διατροφικές συνήθειες..... 51
2.3.5. Εργασιακό ωράριο..... 53
2.3.6. Jet lag..... 55
2.3.7. Γήρανση..... 58
2.3.8. Επιπτώσεις αποσυγχρονισμού των κιρκαδικών ρολογιών..... 59

Β' ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3: Κιρκαδικό σύστημα και μεταβολισμός..... 62

3.1. Επίδραση της τροφής στον κιρκαδικό συγχρονισμό..... 62
3.2. Κιρκαδική ρύθμιση του μεταβολισμού..... 64
3.3. Food anticipatory activity..... 67
3.4. Ορμονική ρύθμιση και πρόσληψη τροφής..... 68
3.4.1. Γλυκοκορτικοειδή..... 69
3.4.2. Γκρελίνη και λεπτίνη..... 70
3.4.3. Γλυκαγόνη και Ινσουλίνη..... 72
3.4.4. Έκκριση μελατονίνης από το γαστρεντερικό σύστημα..... 74
3.4.5. Μελατονίνη και τρόφιμα..... 75

Κεφάλαιο 4: Επίδραση της σύστασης τροφής και της ώρας γεύματος στους κιρκαδικούς ρυθμούς…….. 78

4.1. Χρονοδιατροφή…… 79

4.2. Επίδραση της σύστασης της τροφής στους κιρκαδικούς ρυθμούς…… 80

4.2.1. Nutrigenetics και Nutrigenomics…… 81

4.2.2. Επίδραση των θρεπτικών συστατικών στους κιρκαδικούς ρυθμούς…… 85

4.2.2.1. Γλυκόζη…… 86

4.2.2.2. Λιπαρά οξέα…… 87

4.2.3. Καφεΐνη…… 88

4.2.4. Αλκοόλ…… 89

4.2.5. Διατροφικά πρότυπα…… 90

4.2.6. Διατροφή και εντερικό μικροβίωμα…… 93

4.3. Επίδραση της ώρας γεύματος στους κιρκαδικούς ρυθμούς…… 95

4.3.1. Time-restricted feeding…… 97

4.3.2. Νυχτερινή πρόσληψη τροφής…… 99

4.3.3. Επίδραση πρωινού γεύματος…… 100

4.4. Συχνότητα διατροφικών επεισοδίων…… 102

Συμπεράσματα…… 104

Βιβλιογραφία…… 107

Περίληψη

Το κιρκαδικό σύστημα χρονισμού των ανθρώπων αναφέρεται σε φυσιολογικές, συμπεριφορικές και μοριακές αλλαγές σε έναν ημερήσιο κύκλο περίπου 24 ωρών, μέσω θετικών και αρνητικών αγκυλών μεταγραφικής-μεταφραστικής ανατροφοδότησης (TTFLs), που παράγονται ενδογενώς στον οργανισμό, ακόμη και απουσία εξωτερικών ερεθισμάτων. Αποτελείται από ένα κεντρικό ρολόι στον SCN του υποθαλάμου που συγχρονίζεται κυρίως από τον κύκλο φωτός-σκοταδιού και ελέγχει διάφορους φυσιολογικούς ρυθμούς, όπως τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης και τη θερμοκρασία του σώματος, αλλά και από περιφερειακά ρολόγια που βρίσκονται σε διάφορους ιστούς και όργανα και συγχρονίζονται από την πρόσληψη τροφής, καθώς και από περιοχές του εγκεφάλου εκτός του SCN. Τα περιφερειακά ρολόγια συγχρονίζονται κατά κύριο λόγο από τον SCN, αλλά η πρόσληψη τροφής μπορεί να καλύψει τη σηματοδότηση του SCN, οδηγώντας σε αποσυγχρονισμό του κεντρικού και των περιφερειακών ρολογιών. Άλλα σήματα συγχρονισμού κεντρικού και περιφερειακών ρολογιών αποτελούν η θερμοκρασία του σώματος, ο κύκλος του ύπνου-αφύπνισης και η διατροφική συμπεριφορά. Πράγματι, η εργασία κατά βάρδιες, οι διαταραχές του ύπνου και η εσφαλμένη ώρα κατανάλωσης φαγητού μπορούν να διαταράξουν το συγχρονισμό αυτό και να οδηγήσουν σε μεταβολικές διαταραχές. Η αξιολόγηση των κιρκαδικών ρυθμών γίνεται μέσω βιολογικών δεικτών, όπως η θερμοκρασία του σώματος, η συγκέντρωση της κορτιζόλης στο πλάσμα/σίελο και η συγκέντρωση μελατονίνης. Ακόμα, τα κιρκαδικά ρολόγια είναι ευαίσθητα στις μεταβολικές αλλαγές, ενώ ο μεταβολισμός καθοδηγείται από τους κιρκαδικούς ρυθμούς. Η χρονοδιατροφή και η nutrigenomics εξετάζουν τη σχέση μεταξύ της τροφής και του κιρκαδικού συστήματος και την επίδραση της διατροφής στο γονιδίωμα, αντίστοιχα. Διάφορα συστατικά της τροφής έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί συγχρονιστές των περιφερειακών ρολογιών, ενώ η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (HFD) και ο περιορισμός τη τροφής σε ένα χρονικό διάστημα (TRF) ενδέχεται να επηρεάσουν σημαντικά το κιρκαδικό σύστημα. Επιπλέον, η σύσταση της τροφής επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα των ανθρώπων, ενώ η ώρα και η συχνότητα κατανάλωσης του γεύματος συνδέονται με αλλαγές του σωματικού βάρους και των μεταβολικών δεικτών. Τέλος, η παράλειψη του πρωινού και η νυχτερινή κατανάλωση τροφής συνδέονται με μεταβολικές παθήσεις, όπως παχυσαρκία, διαβήτης και καρδιομεταβολικό σύνδρομο, πιθανότατα και μέσω της διαταραχής που επιφέρουν στο συγχρονισμό των κεντρικών και περιφερειακών ρολογιών του οργανισμού.

Λέξεις κλειδιά: κιρκαδικά ρολόγια; θρεπτικά συστατικά; ώρα κατανάλωσης γεύματος; χρονοδιατροφή; μεταβολισμός

Abstract

The human circadian timing system refers to physiological, behavioral and molecular changes within a cycle length of approximately 24 h, through positive and negative transcriptional-translational feedback loops, generated endogenously within the organism even in the absence of external time cues. The circadian system is composed of a master clock located in the SCN of hypothalamus and entrained mainly by the light-dark cycle, dominating physiological rhythms, such as sleep-wakeness cycle and core body temperature, many peripheral clocks located in peripheral tissues and entrained by feeding, but also of extra-SCN brain regions. Peripheral clocks are primarely entrained by SCN, but feeding could take over part of SCN signaling, leading to a desynchronization of the master clock and the peripheral clocks. Other entrainment signals are body temperature, sleep-wakeness cycle and feeding behavior. Thus, disruption of circadian rhythms caused by shift-work, sleep disturbances and mistimed feeding could lead to metabolic disorders. Assessment of circadian rhythms can be achieved through biological markers, such as body temperature, plasma/salivary cortisol and melatonin concentrations. Circadian rhythms and metabolism are closely interlinked. While metabolic physiology is driven by circadian clocks, these circadian clocks are themselves sensitive to metabolic change. Chrononutrition and nutrigenomics investigate the relationship between food and circadian system and the effect of nutrition on our genome, respectively. Various nutrient components have been identidied as important entrainable factors of peripheral circadian clocks, while high fat diet (HFD) and time-restricted feeding (TRF) could affect circadian rhythms. On the other hand, diet composition affects human gut microbiome, whereas meal timing and meal frequency is associated with changes in weight control and metabolic markers. Finally, skipping breakfast and nocturnal eating could generate metabolic diseases, such as obesity, diabetes and cardiometabolic syndrome, most probably by disrupting synchronization between central and periphera clocks.

Keywords: circadian clocks; nutrients; meal timing; chrononutrition; metabolism

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ.1. : Αρχιτεκτονική του κιρκαδικού συστήματος..... 20

Εικ.2. : Διαγραμματική απεικόνιση του κιρκαδικού συστήματος..... 23

Εικ.3. : Συγχρονισμός των περιφερειακών ρολογιών..... 26

Εικ.4. : Κιρκαδικός έλεγχος της φυσιολογίας σε μοριακό επίπεδο..... 31

Εικ.5. : Διαγραμματική απεικόνιση των βιολογικών δεικτών..... 35

Εικ.6. : Συγχρονισμός του κιρκαδικού συστήματος..... 39

Εικ.7. : Απεικόνιση των παραμέτρων που επηρεάζουν τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης..... 41

Εικ.8. : Κιρκαδικός ρυθμός και ομοιοστατικός μηχανισμός της θερμοκρασίας σώματος..... 44

Εικ.9. : Απεικόνιση κιρκαδικού συγχρονισμού και αποσυγχρονισμού..... 47

Εικ.10.: Επιδράσεις του αστικού περιβάλλλοντος στη χρονοδιαταραχή..... 52

Εικ.11.: Το μοντέλο των χρονοδιαταραχών της εργασίας κατά βάρδιες..... 55

Εικ.12.: Ωρολογιακές ζώνες..... 57

Εικ.13.: Αίτια και επιπτώσεις των κιρκαδικών διαταραχών..... 61

Εικ.14.: Συγχρονισμός κιρκαδικών ρολογιών από τα γλυκοκορτικοειδή..... 70

Εικ.15.: Διαχωρισμός συμπεριφορικών και μεταβολικών διαδικασιών..... 77

Εικ.16.: Συγχρονισμός περιφερειακών ρολογιών μέσω των θρεπτικών συστατικών..... 79

Εικ.17.: Επίδραση της χρονοδιαταραχής στο κιρκαδικό σύστημα..... 80

Εικ.18.: Επίδραση των ακανόνιστων γευμάτων μέσα στην ημέρα..... 96

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν.1: Δομικές και λειτουργικές ιδιότητες των κιρκαδικών γονιδίων…….…….... 27

Πίν.2: Ρόλος των κιρκαδικών γονιδίων…….…….…….…….…….…….... 29

Πίν.3: Μεταλλάξεις γονιδιακών ρολογιών και οι μεταβολικές επιπτώσεις στον άνθρωπο……. 67

Πίν.4: Διαφορές και ομοιότητες της γκρελίνης και λεπτίνης…….…….…… 71

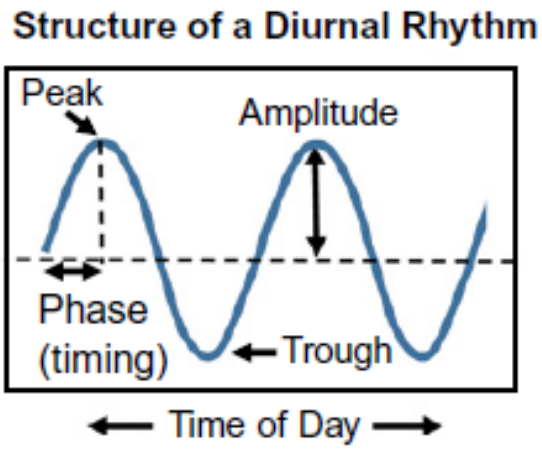
Πίν.5: Διαφορές γλυκαγόνης και ινσουλίνης…….…….…….…….…….…….…… 73

Πίν.6: Συγκεντρώσεις μελατονίνης σε διαφορετικά τρόφιμα (δεδομένα μελετών)……. 76

Πίν.7: Συσχέτιση/Αλληλεπίδραση SNPs και επιπτώσεων στην υγεία και πιθανές λύσεις…… 84

Ορολογίες

1. **Ημερήσιος ρυθμός (Diurnal Rhythm):** Οποιοσδήποτε φυσιολογικός, συμπεριφοριακός ή άλλος ρυθμός επαναλαμβάνεται περίπου κάθε 24 ώρες.
2. **Κιρκαδικός ρυθμός (Circadian Rhythm):** Οποιοσδήποτε ημερήσιος ρυθμός παράγεται ενδογενώς από έναν οργανισμό και διατηρείται ακόμα και απουσία του φωτός ή κάποιου άλλου εξωτερικού ερεθίσματος.
3. **Mesor:** Η μέση γραμμή ή το μέσο του ρυθμού
4. **Μέγιστο σημείο (Peak):** Η υψηλότερη τιμή ενός ρυθμού
5. **Ελάχιστο σημείο (Trough ή nadir):** Η χαμηλότερη τιμή ενός ρυθμού
6. **Πλάτος (Amplitude):** Το μέγεθος ή η δύναμη ενός ρυθμού. Αυτό μπορεί να εκφραστεί είτε ως το πλάτος μεταξύ κορυφής και mesor, είτε ως πλάτος μεταξύ της κορυφής και του σημείου nadir.
7. **Φάση (Phase):** Η χρονική στιγμή ενός ρυθμού, η οποία ορίζεται σε σχέση με ένα βασικό σημείο του ρυθμού (η κορυφή ή το κατώτερο σημείο).
8. **Ακρόφαση (Acrophase):** Η χρονική στιγμή στην οποία ένας ρυθμός φτάνει το μέγιστο σημείο.
9. **Περίοδος (Period):** Το χρονικό διάστημα που χρειάζεται ένας ρυθμός για να επαναληφθεί, δηλαδή να πραγματοποιηθεί μια πλήρης ταλάντωση του ρυθμού. Οι κιρκαδικοί ρυθμοί έχουν περίπου 24ωρες περιόδους.



10. **Συγχρονισμός (Entrainment):** Ο συγχρονισμός ή συντονισμός ενός ρυθμού σε ένα εξωτερικό ή περιβαλλοντικό σήμα.
11. **Χρονο-δότης (Zietgeber):** Ένα εξωτερικό ερέθισμα, το οποίο μπορεί να συγχρονίσει ή να επηρεάσει τη φάση ενός ρυθμού.
12. **Πρόωρη εκδήλωση φάσης (Phase Advance)**: Μια μετατόπιση του χρονισμού ενός ρυθμού έτσι ώστε να ξεκινά νωρίτερα.
13. **Καθυστερημένη εκδήλωση φάσης (Phase Delay):** Μια μετατόπιση του χρονισμού ενός ρυθμού έτσι ώστε να ξεκινά αργότερα.
14. **Ευθυγράμμιση (Alignment):** Η διαφορά στις φάσεις μεταξύ οποιωνδήποτε δύο ρυθμών.
15. **Αποσυγχρονισμός ή διαταραχή (Misalignment or desynchrony):** Η κατάσταση της μη φυσιολογικής ευθυγράμμισης ή διαφοράς στις φάσεις μεταξύ δύο ρυθμών. Οι δύο ρυθμοί λέγεται ότι δεν είναι σωστά ευθυγραμμισμένοι ή είναι αποσυγχρονισμένοι.
16. **Μεταγραφικές-μεταφραστικές αγκύλες παλίνδρομης ρύθμισης (Transcriptional-Translational Feedback Loop):** Μια σειρά από αγκύλες ανατροφοδότησης μεταξύ των κιρκαδικών γονιδιακών ρολογιών και των πρωτεϊνών που διατηρούν τους περίπου 24ωρους ρυθμούς σε σχεδόν κάθε κύτταρο του σώματος.

    (Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018)

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

SCN	Suprachiasmatic nucleus or nuclei	Υπερχιασματικός πυρήνας
CBT	Core Body Temperature	Θερμοκρασία πυρήνα του σώματος
FAA	Food Anticipatory Activity	Δραστηριότητα αναζήτησης τροφής
CLOCK	Circadian locomotor output cycles kaput	Γονίδιο CLOCK
BMAL1	Brain and Muscle-Arnt-like 1	Γονίδιο BMAL1
TTFL	Transcription-translation feedback loops	Μεταγραφικές-μεταφραστικές αγκύλες παλίνδρομης ρύθμισης
Per	Period gene	Γονίδιο Περίοδος
Cry	Cryptochrome gene	Γονίδιο κρυπτόχρωμα
Rev-Erba	Rev-Erb-alpha gene	Ορφανός πυρηνικός υποδοχέας
RORα,b,c	Retinoic acid-related orphan receptor response elements	Συστατικά ανταπόκρισης του ορφανού υποδοχέα σχετιζόμενα με το ρετινοϊκό οξύ
CCGs	Core clock genes ή clock-controlled genes	Ελεγχόμενα από το ρολόι γονίδια
BMI	Body Mass Index	Δεικτης μάζας σώματος
HDL	High-density lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
LDL	Low-density lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
TG	Triglycerides	Τριακυλογλυκερόλες (Τριγλυκερίδια)
GMT	Greenwich mean time	Μέσος χρόνος Γκρίνουιτς
HPA axis	Hypothalamic–pituitary–adrenal axis	Άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων
pPara	peroxisome proliferator activated receptor alpha	Υποδοχέας α που ενεργοποιείται από παράγοντες που επάγουν τον πολλαπλασιαμό των υπεροξεισωμάτων
AMPK	5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase	Πρωτεϊνική κινάση της μονοφωσφορικής αδενοσίνης
cAMP	cyclic Adenosine monophosphate	Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
TRF	Time-restricted feeding	Χρονικά περιορισμένη πρόσληψητροφής
HFD	High fat diet	Δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά

IL-1, IL-6	Interleukin 1, Interleukin 6	Ιντερλευκίνη 1, Ιντερλευκίνη 6
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων
DIT	Diet-induced thermogenesis	Θερμογένεση που προκαλείται από τη διατροφή
GC	Glucocorticoids	Γλυκοκορτικοειδή
GR	Glucocorticoid receptor	Υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών
AMP/ATP	Adenosine monophosphate/ Adenosine triphosphat	Μονοφωσφορική αφενοσίνη/ Τριφωσφορική αδενοσίνη
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	Προσομοιάζον με τη Γλυκαγόνη Πεπτίδιο-1
GIP	Gastric inhibitory polypeptide	Γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο
IARC	International Agency for Research on Cancer	Διεθνής Οργανισμός Ερευνών για τον Καρκίνο
NCCDPHP	National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion	Εθνικό Κέντρο Πρόληψης Χρόνιων Νοσημάτων και Προώθησης της Υγείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιστροφή της γης γύρω από τον άξονά της προκαλεί την εναλλαγή της ημέρας και της νύχτας, αλλά και άλλες μεταβολές στις περιβαλλοντικές συνθήκες στη διάρκεια του 24ωρου. Οι οργανισμοί ανέπτυξαν τη δυνατότητα να μπορούν να προβλέπουν τον κύκλο φωτός-σκοταδιού, ενώ με την εξέλιξη που επακολούθησε μπόρεσαν να περιορίσουν την ενεργή φάση τους στην ημέρα ή τη νύχτα. Τα περισσότερα είδη οργανισμών, όπως και ο άνθρωπος, έχουν αναπτύξει ένα ενδογενές κιρκαδικό σύστημα, με το οποίο εξασφαλίζουν ότι οι φυσιολογικές διαδικασίες του οργανισμού διεξάγονται στη βέλτιστη ώρα της ημέρας ή της νύχτας, όπως είναι η εναλλαγή των περιόδων πρόσληψης τροφής και νηστείας μέσα στην ημέρα. Στον άνθρωπο, το κιρκαδικό ρολόι επηρεάζει σχεδόν όλες τις φυσιολογικές λειτουργίες και συμπεριφορές του σώματος, όπως τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης, τη θερμοκρασία του σώματος, την καρδιαγγειακή και νεφρική λειτουργία, το ενδοκρινικό και γαστρεντερικό σύστημα και διάφορες μεταβολικές διαδικασίες. Επομένως, διαταραχές συγχρονισμού μεταξύ των κιρκαδικών ρολογιών και του κεντρικού ρολογιού μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορες μεταβολικές και άλλες διαταραχές, όπως διαβήτη, παχυσαρκία, καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνους, μειώνοντας το προσδόκιμο ζωής των ανθρώπων. Αντίθετα, η επαναφορά των κιρκαδικών ρυθμών οδηγεί στην αύξηση της μακροζωίας και τη διαμόρφωση μιας καλύτερης ποιοτικά ζωής. Στην εργασία αυτή, θα αναλυθεί η φυσιολογία και η ρύθμιση των κιρκαδικών ρυθμών στον άνθρωπο, αλλά και πως ο μεταβολισμός, η πρόσληψη τροφής, τα χρονοδιαγράμματα γεύματος και ορισμένα θρεπτικά συστατικά μπορούν να παρασύρουν τη φάση του κιρκαδικού ρολογιού. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα συστατικά της τροφής και το διατροφικό πρότυπο μπορούν να επαναπροσδιορίσουν τους κιρκαδικούς ρυθμούς, κρίνεται απαραίτητο να κατανοήσουμε σε μοριακό ακόμη επίπεδο τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης τροφής και του κιρκαδικού συστήματος, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει στην καλύτερη λειτουργία των φυσιολογικών διαδικασιών του οργανισμού μας και στη μακροζωία (Froy, 2007; Stenvers *et al.*, 2012; Laermans and Depoortere, 2016; Jiang and Turek, 2017).

Κεφάλαιο 1: Φυσιολογία του κιρκαδικού συστήματος

1.1. Φυσιολογική σημασία των κιρκαδικών ρυθμών

Οι κιρκαδικοί ρυθμοί στα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, είναι ευρέως διαδεδομένοι και ρυθμίζουν τα περισσότερα, αν όχι όλα, σημαντικότερα φυσιολογικά συστήματα (Johnston, 2014a). Ειδικότερα, οι κιρκαδικοί ρυθμοί δρουν ώστε να βελτιώσουν πολλές πτυχές της ανθρώπινης βιολογίας (Bonham *et al.*, 2018a) και αναφέρονται σε φυσιολογικές διαδικασίες που συμβαίνουν σε μία επαναλαμβανόμενη περίοδο περίπου 24 ωρών, εξασφαλίζοντας ότι οι εσωτερικές φυσιολογικές λειτουργίες συγχρονίζονται με το εξωτερικό περιβάλλον. Ειδικότερα, οι ρυθμοί αυτοί προκύπτουν από ένα εσωτερικό ρολόι ή αλλιώς βιολογικό ρολόι και όχι απλά από τις 24ωρες αλλαγές του περιβάλλοντος, το οποίο μπορεί να προετοιμάζεται εκ των προτέρων για τις αλλαγές του κύκλου φωτός-σκοταδιού (Moore-Ede, 1986). Το κιρκαδικό σύστημα περιλαμβάνει έναν κεντρικό βηματοδότη στον εγκέφαλο και μια σειρά ρολογιών στους περιφερειακούς ιστούς σε ολόκληρο το σώμα, συμπεριλαμβανομένων του ήπατος, των μυών και του λιπώδους ιστού (Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018). Επιπρόσθετα, το κιρκαδικό ρολόι αποτελεί τον κυριότερο ρυθμιστή του μεταβολισμού στον άνθρωπο, καθώς εμπλέκεται σε διάφορες βιολογικές λειτουργίες, όπως ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης, η έκκριση των ορμονών, η γονιδιακή έκφραση, η καρδιαγγειακή λειτουργία, η ομοιόσταση της γλυκόζης και των λιπιδίων και η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος (Gombert *et al.*, 2018; Serin and Acar Tek, 2019). Το κιρκαδικό σύστημα των θηλαστικών αποτελείται από μια ιεραρχία βιολογικών ρολογιών που λειτουργούν σε επίπεδο κυττάρων, ιστών και συστημάτων (Mohawk, Green and Takahashi, 2012). Επιπλέον, όλες οι πτυχές της φυσιολογίας διαφέρουν όσον αφορά την ώρα της ημέρας, ακόμα και κάτω από σταθερές περιβαλλοντικές συνθήκες. Η κατάσταση ύπνου-αφύπνισης, ο ρυθμός της κυτταρικής διαίρεσης, η έκκριση καλίου από τα νεφρά, ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση, η ανοσοποιητική και η γαστρεντερική λειτουργία, η ευαισθησία στα φάρμακα και τις τοξίνες και τα επίπεδα πολλών ορμονών, όπως της μελατονίνης και των κορτικοστεροειδών, ποικίλλουν κατά τη διάρκεια του 24ώρου της ημέρας (David R. Weaver, 2016). Ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα αυτού του συστήματος είναι η ικανότητα να συγχρονίζει το δικό

του κιρκάδιο ρολόι σε όλα τα επίπεδα. Ο συγχρονισμός μεταξύ του κεντρικού ρολογιού και των περιφερειακών ρολογιών, καθώς και ο συγχρονισμός των κυτταρικών ρολογιών μέσα στον εγκέφαλο επιδρούν στον κιρκάδιο χρόνο, τη φυσιολογία και τη συμπεριφορά (Dibner, Schibler and Albrecht, 2010).

Το υψηλό επίπεδο οργάνωσης και αυτοσυντήρησης στην πορεία της εξέλιξης αποδεικνύει ακόμη μια φορά τη σημαντικότητα της λειτουργίας των κιρκαδικών ρυθμών (Gombert *et al.*, 2018; Serin and Acar Tek, 2019). Μάλιστα, το φαινόμενο των κιρκαδικών ρυθμών εξελίχθηκε από τα κυανοβακτήρια μέχρι τα φύκη, και από τις μύγες φρούτων μέχρι τα θηλαστικά και τον άνθρωπο. Η προσαρμογή του κιρκαδικού συστήματος πραγματοποιείται μέσω του συγχρονισμού με το εξωτερικό περιβάλλον και του συγχρονισμού στο εσωτερικό των οργανισμών (Moore-Ede, 1986). Κάτω από σταθερές περιβαλλοντικές συνθήκες, η περίοδος των ημερήσιων ρυθμών παραμένει περίπου στις 24 ώρες και έτσι οι ρυθμοί αυτοί αναφέρονται ως κιρκαδικοί ή κιρκαδιανοί ρυθμοί (στα λατινικά αναφέρονται ως *circa diem* που σημαίνει περίπου μια μέρα) (Takahashi, Turek and Moore, 2001). Σε αντίθεση με τους ημερήσιους ρυθμούς, οι κιρκαδικοί ρυθμοί παράγονται ενδογενώς μέσα στον οργανισμό και συνεχίζουν να λειτουργούν απουσίας κάποιου 24ωρου εξωτερικού ερεθίσματος (Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018), για αυτό το λόγο αναφέρονται ως "ελεύθερης λειτουργίας ρυθμοί'' (free-running), δηλαδή ο ρυθμός δεν συγχρονίζεται από κάποια αλλαγή του περιβάλλοντος (Takahashi, Turek and Moore, 2001). Η διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών των ρολογιών ξεκίνησε από την απομόνωση του πρώτου ρολογιού από τις μύγες φρούτων, ενώ αρκετά γονίδια ρύθμισης των κιρκαδικών ρυθμών είναι ομόλογα από τις μύγες μέχρι τα θηλαστικά και έτσι τα συστήματα των κιρκαδικών ρολογιών σε όλα τα σπονδυλωτά έχουν την ίδια προέλευση. Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι ρυθμοί αυτοί εξελίχθηκαν εκατοντάδες εκατομμύρια χρόνια για να οργανώσουν το μεταβολισμό διαχωρίζοντας μεταβολικές διεργασίες, όπως ο αναβολισμός και ο καταβολισμός και εφαρμόζοντας επαναλαμβανόμενους κύκλους πρόσληψης τροφής-νηστείας για τη βελτιστοποίηση της μεταβολικής αποτελεσματικότητας (Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018). Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχουμε καταφέρει να εκτιμήσουμε τους υποκείμενους μηχανισμούς του κιρκαδικού ρολογιού των θηλαστικών σε μοριακό, κυτταρικό και οργανωτικό επίπεδο. Μάλιστα, το Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής 2017 απονεμήθηκε σε τρεις βιολόγους (Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young) για τις ανακαλύψεις τους στον τομέα των μοριακών μηχανισμών που ελέγχουν τον

κιρκαδικό ρυθμό. Το πρώτο γονίδιο που ρυθμίζει το ρολόι των θηλαστικών κλωνοποιήθηκε επιτυχώς το 1997 και λόγω των ομοιοτήτων μεταξύ του ρολογιού του *Drosophila* και των θηλαστικών, η κατανόηση του μηχανισμού του ρολογιού έχει εξελιχθεί με γρήγορους ρυθμούς (Honma, 2018). Τέλος, ένα μεγάλο εύρος βιοχημικών, μοριακών, κυτταρικών συστημάτων, αλλά και συμπεριφοριακών προσεγγίσεων έχουν αναπτυχθεί με σκοπό να αποκαλύψουν τη σημασία της εξέλιξης των οργανισμών στην προσαρμογή τους στον κύκλο φωτός-σκοταδιού (Takahashi, Turek and Moore, 2001).

1.2. Χαρακτηριστικά των κιρκαδικών ρυθμών

Προκειμένου να χρησιμοποιούμε τον όρο ΄΄κιρκαδικός ρυθμός΄΄ για να περιγράψουμε ένα βιολογικό ρυθμό θα πρέπει να πληρεί κάποια συγκεκριμένα κριτήρια. Ειδικότερα, ο ρυθμός αυτός θα πρέπει να:

- Είναι ενδογενής ή αυτοσυντηρούμενος, δηλαδή, κάτω από σταθερές συνθήκες, εμφανίζει μια ενδογενή περίοδο περίπου 24 ωρών.
- "Ευθυγραμίζεται" ή αλλιώς "συγχρονίζεται΄΄ με τα εξωτερικά ερεθίσματα του περιβάλλοντος, προσαρμόζοντας τους ρυθμούς του με την τοπική ώρα. Έτσι, το κιρκαδικό σύστημα των οργανισμών μπορεί να συγχρονίζει τις εσωτερικές φυσιολογικές λειτουργίες του με τους εξωτερικούς κύκλους του περιβάλλοντος, όπως είναι ο κύκλος φωτός-σκοταδιού και η διαθεσιμότητα της τροφής.
- Εμφανίζει θερμοκρασιακή αντιστάθμιση, δηλαδή να διατηρεί την κιρκαδική περιοδικότητα του σε ένα φυσιολογικό εύρος θερμοκρασιών, καθώς είναι πολύ σημαντικό το κιρκαδικό ρολόι των οργανισμών να διατηρεί περίπου τη δική του 24ωρη περιοδικότητα, ακόμη και αν η εξωτερική θερμοκρασία μεταβάλλεται (Laermans and Depoortere, 2016).

Σε φυσιολογικά ζώα, οι ρυθμοί συνήθως παραμένουν σταθεροί με τυπική περιοδικότητα που είναι περίπου 24 ώρες. Οι ρυθμοί που παρατηρούνται σε σταθερές συνθήκες, απαλλαγμένοι από τις ρυθμικές περιβαλλοντικές επιρροές, αποκαλούνται "ελεύθεροι" κιρκάδιοι ρυθμοί

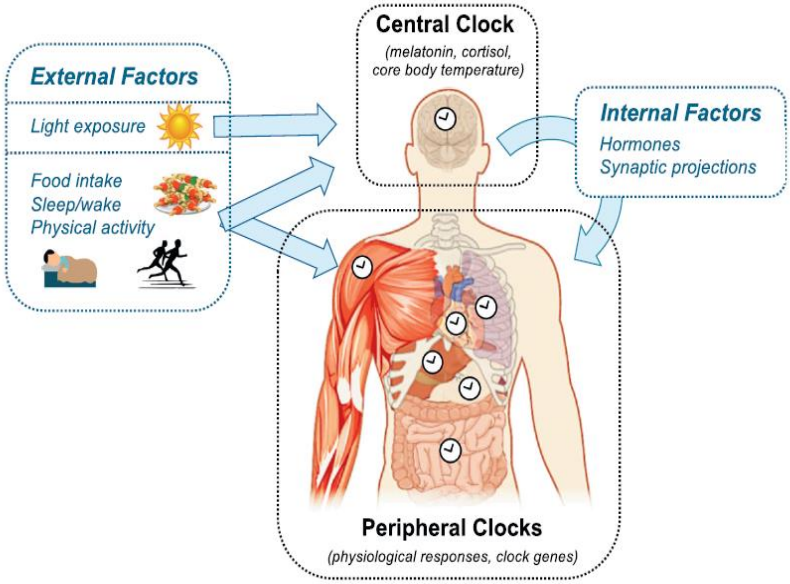
(free-running rhythms) (David R. Weaver, 2016) και παρατηρούνται τόσο σε οργανωτικό επίπεδο (αφύπνιση και συμπεριφορά), όσο και σε κυτταρικό επίπεδο (διακυμάνσεις της έκφρασης γονιδίων-πρωτεϊνών, απελευθέρωσης ορμονών και ορμονο-νευροδιαβιβαστών) (Honma, 2018).

1.3. Φυσιολογία και μηχανισμός του κιρκαδικού συστήματος

1.3.1. Εισαγωγή

Τα κιρκαδικά ρολόγια, όπως αναφέραμε προηγουμένως, οργανώνονται κατά ένα ιεραρχικό τρόπο σε ιστούς και κύτταρα (Reppert and Weaver, 2002; Hirota and Fukada, 2004)**.** Το κιρκαδικό σύστημα αποτελείται από δύο μέρη: α) ένα κεντρικό ρολόι που βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) του υποθάλαμου και β) μια σειρά περιφερειακών ρολογιών που βρίσκονται σχεδόν σε όλους τους άλλους ιστούς του σώματος που εκφράζουν ένα δίκτυο γονιδιακών ρολογιών, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, του παγκρέατος, του γαστρεντερικού σωλήνα, του σκελετικού μυός, του λιπώδους ιστού, των νεφρών και της καρδιάς. Το κεντρικό ρολόι ρυθμίζει το μεταβολισμό μέσω νευροενδοκρινικών παραγόντων (κυρίως της κορτιζόλης και της μελατονίνης) και συναπτικών προσεκβολών του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Buijs and Kalsbeek, 2001; Cagampang and Bruce, 2012; Mohawk, Green and Takahashi, 2012; Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018). Επιπλέον, το κεντρικό ρολόι επαναπροσδιορίζεται κυρίως μέσω του κύκλου φωτός-σκοταδιού, ενώ ελέγχει άμεσα ή έμμεσα τα περιφερειακά ρολόγια μέσω νευρικών, ορμονικών και άλλων χυμικών αποκρίσεων. Στην περίπτωση απουσίας του SCN, η ταλάντωση των περιφερειακών ρολογιών αποκολλάται μέσα σε διάφορους κύκλους και επομένως τα περιφερειακά ρολόγια θεωρούνται ως υποτελείς ταλαντωτές που ρυθμίζουν τους τοπικούς ρυθμούς κάθε ιστού (Hirota and Fukada, 2004). Από την άλλη μεριά, οι περιφερειακοί ιστοί λαμβάνουν τα σήματα από τον κεντρικό βηματοδότη και ακολούθως τα συντονίζουν με τους περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες, όπως είναι το φως, ο ύπνος, η σωματική δραστηριότητα και η πρόσληψη τροφής, αλλά και με τους δικούς τους αυτόνομους ρυθμούς για τη ρύθμιση του μεταβολισμού. Ειδικότερα, συντονίζονται από ένα συνδυασμό σημάτων που προέρχονται τόσο από το

κεντρικό ρολόι, όσο και από εξωτερικούς παράγοντες, κυρίως από την ώρα της πρόσληψης τροφής. Επιπλέον, σχεδόν όλοι οι ιστοί, όπως το συκώτι, οι μύες, το δέρμα, διαθέτουν κιρκαδικά μοριακά ρολόγια *(clock genes)* (Dardente and Cermakian, 2007; Sandu *et al.*, 2012)**,** τα οποία παράγουν θετικές και αρνητικές συνιστώσεις παλίνδομης ρύθμισης *(TTFLs)*, ελέγχοντας την έκφραση των γονιδίων του κιρκάδιου ρολογιού. Συνεπώς, η λειτουργία του κιρκάδιου συστήματος και οι διάφοροι μεταβολικοί ρυθμοί βασίζονται στην συλλογική αλληλεπίδραση του κεντρικού ρολογιού, των επιπρόσθετων ταλαντωτών του SCN και των περιφερειακών ρολογιών (Honma, 2018; Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018).



Εικόνα 1: Αρχιτεκτονική του κιρκαδικού συστήματος (Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018)

1.3.2. Κεντρικό ρολόι του κιρκαδικού συστήματος

Το κεντρικό κιρκαδικό ρολόι βρίσκεται σε μία δομή στον πρόσθιο υποθάλαμο του εγκεφάλου, γνωστή ως υπερχιασματικός πυρήνας (SCN) και ρυθμίζει την ενεργειακή ομοιόσταση και τα περιφερειακά ρολόγια. Ο SCN, και άρα το κεντρικό ρολόι συγχρονίζεται από τον κύκλο φωτός-σκοταδιού μέσω των οπτικών νεύρων, καθώς η πληροφορία από το φως συλλαμβάνεται από τον αμφιβληστροειδή χιτώνα και κατευθείνεται στον SCN μέσω της αμφιβληστροειδο-υποθαλαμικής οδού *(RHT)* (Emens and Burgess, 2015; Froy and Garaulet, 2018). Στη συνέχεια,

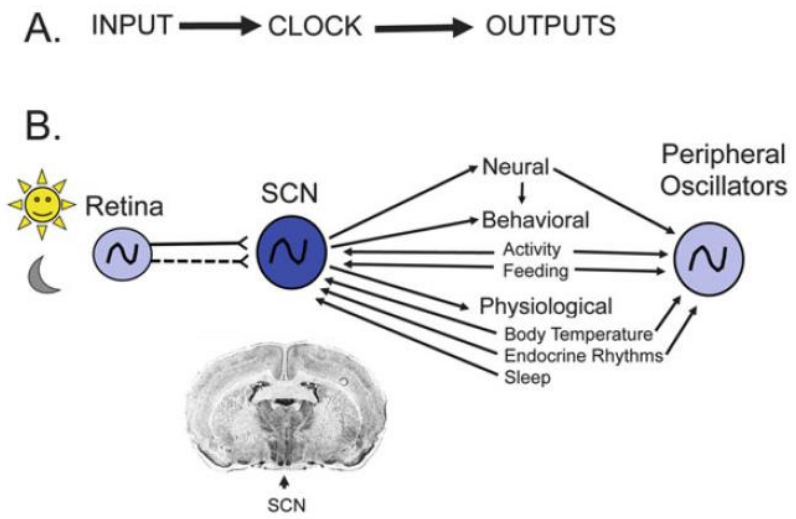
τα φωτεινά σήματα που φτάνουν στον SCN, μετασχηματίζονται από τους νευρώνες του SCN μέσω διαφόρων νευροδιαβιβαστών, όπως του γλουταμινικού οξέος και της αδενυλικής κυκλάσης, τα οποία διεγείρουν την μεταγραφική έκφραση του Per1. Μάλιστα, μια πολυσυναπτική οδός από τον SCN στην επίφυση σχετίζεται άμεσα με τη μετάδοση της πληροφορίας του φωτός. Με αυτό τον τρόπο, το κεντρικό ρολόι, παράγει κιρκαδικούς ρυθμούς σε όλο το σώμα μέσω διαφόρων αυτόνομων, συμπεριφορικών και χυμικών αποκρίσεων (Cagampang and Bruce, 2012; Potter *et al.*, 2016). Ενώ το φως αποτελεί τον ισχυρότερο συγχρονιστή του SCN, υπάρχουν κι άλλοι παράγοντες που επιδρούν σε αυτόν, όπως η πρόσληψη τροφής (Fonken *et al.*, 2010). Επιπλέον, ο SCN απαρτίζεται από περίπου 20,000 νευρώνες, ο καθένας από τους οποίους θεωρείται ότι περιέχει έναν αυτόνομο κυτταρικό ταλαντωτή. Σε κυτταρικό επίπεδο, οι νευρώνες του SCN παρουσιάζουν ένα μεγάλο εύρος στις αυτόνομες κιρκαδικές περιόδους του κυττάρου που κυμαίνονται από 22 ώρες έως 30 ώρες. Η αμοιβαία σύζευξη μεταξύ των SCN νευρώνων γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να συζευχθούν όλοι οι νευρώνες σε ένα στενότερο εύρος, το οποίο θα αντιστοιχεί στην κιρκαδική περίοδο του ρυθμού κινητικότητας, ενώ φαίνεται ότι η δομή του SCN εμφανίζει μια πολύπλοκη αρχιτεκτονική (Mohawk, Green and Takahashi, 2012)**.** Πάνω από το 70% των ανθρώπων έχουν ενδογενή περίοδο μεγαλύτερη των 24 ωρών (κατά μέσο όρο 24,2 ώρες), δηλαδή το βιολογικό τους ρολόι απαιτεί περισσότερο από 24 ώρες για να συμπληρώσει έναν κύκλο, αποδεικνύοντας ότι η φάση των κιρκαδικών ρυθμών έχει μια ενδογενή τάση να μετακίνεται αργότερα (’’phase delay’’) κάθε μέρα (Emens and Burgess, 2015). Ακόμη, οι κιρκαδικοί ρυθμοί που παράγονται από τον SCN επαναπροσδιορίζονται σε καθημερινή βάση από το φως της ημέρας, διασφαλίζοντας ότι το κεντρικό ρολόι παραμένει συγχρονισμένο με τον κύκλο φωτός-σκοταδιού. Σε περιπτώσεις έλλειψης των φωτεινών ενδείξεων της ημέρας, όπως είναι η παραμονή ενός ατόμου σε συνεχές σκοτάδι για μεγάλο χρονικό διάστημα, η φάση των ρυθμών αυτών θα αλλάξει στη διάρκεια της ημέρας και θα χαρακτηριστούν ως “ελεύθερης λειτουργίας ρυθμοί” (Cagampang and Bruce, 2012). Ωστόσο, τα τυφλά άτομα εμφανίζουν κιρκαδικούς ρυθμούς, όπως ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες και ο οποίος μπορεί να συγχρονίσει το κεντρικό ρολόι απουσίας του φωτός (Serin and Acar Tek, 2019). Έχει αποδειχθεί ότι ο SCN εκφράζει έναν κιρκαδικό ρυθμό ηλεκτροφυσιολογικής δράσης, ακόμα και όταν απομονώνεται από τον υπόλοιπο εγκέφαλο (Jonathan D Johnston, José M Ordovás, 2016). Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ο SCN διατηρεί τη χρονική οργάνωση της θερμοκρασίας και της δραστηριότητας του σώματος, της

πρόσληψης τροφής και της λειτουργίας των μονοπατιών εξόδου, ώστε τα κιρκαδικά σήματα να παραμένουν ευθυγραμμισμένα. Σε περίπτωση απουσίας ή καταστροφής του SCN, το σύστημα αποδιοργανώνεται και έτσι οι περιφερειακοί ιστοί και τα κύτταρα παρασύρονται εκτός φάσης μεταξύ τους (Mohawk, Green and Takahashi, 2012).

Το κεντρικό κιρκαδικό ρολόι συγχρονίζει τη φυσιολογία και τη συμπεριφορά των κιρκαδικών ρυθμών, συμπεριλαμβάνοντας τη ρύθμιση του ύπνου και της αφύπνισης, της θερμοκρασίας, της πρόσληψης τροφής, των νευροενδροκρινικών και αυτόνομων ρυθμών, μέσω της περιοδικότητας των 24 ωρών, ώστε να συντονίζεται με τον περιβαλλοντικό κύκλο φωτός-σκοταδιού, διευκολύνοντας έτσι τη βελτιστοποίηση της εσωτερικής χρονικής τάξης (Zisapel, 2018). Ο SCN μπορεί να επηρεάζει την έκφραση των περιφερειακών ρολογιών μεσω του νευρικού συστήματος και ειδικότερα μεσω συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νευρώνων. Η συμπαθητική δραστηριότητα είναι κρίσιμη για τη διατήρηση των φυσιολογικών ρυθμών στους περιφεριακούς ιστούς, όπως η ομοιόσταση της γλυκόζης από το ήπαρ. Είναι φανερό ότι η επικοινωνία μεταξύ του SCN και των περιφερειακών ταλαντωτών γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε οι παρασυμπαθητικοί και συμπαθητικοί κλάδοι του αυτόνομου νευρικού συστήματος να έχουν την δυνατότητα να νευρώνουν διαφορετικά διαμερίσματα του ίδιου ιστού. Για παράδειγμα, η νεύρωση του υποδόριου και του ενδοκοιλιακού λίπους πραγματοποιείται από ξεχωριστούς συμπαθητικούς και παρασυμπαθητικούς νευρώνες στο κάθε διαμέρισμα του λιπώδους ιστού (Cagampang and Bruce, 2012), με το συμπαθητικό σύστημα να ρυθμίζει την απελευθέρωση της λεπτίνης από το λιπώδη ιστό σε καθημερινή βάση (Kalsbeek *et al.*, 2001). Έτσι, η μεταβολή των νευρικών σημάτων εξόδου από τον SCN στο λιπώδη ιστό μπορεί να διαταράξει το ρυθμό μεταξύ των διαφορετικών διαμερισμάτων λίπους, οδηγώντας σε αυξημένη συσσώρευση λίπους και παχυσαρκία (Kobayashi *et al.*, 2004). Παρόλο που υπήρχε η πεποίθηση, τη δεκαετία του 1990, ότι ο SCN είναι η μοναδική δομή που παράγει κιρκαδικές ταλαντώσεις περίπου 24 ωρών (Aurelio Balsalobre, Francesca Damiola, 1998), διάφορες μελέτες σήμερα υποστηρίζουν ότι ο SCN περιέχει το ρολόι του οργανισμού και ότι άλλοι ρυθμοί μπορεί απλά να ελέγχονται από αυτό το κεντρικό ρολόι στον εγκέφαλο, οδηγώντας στην άποψη ότι ένα αυτοσυντηρούμενο ρολόι όχι μόνο είναι μέρος του SCN και των νευρώνων του, αλλά υπάρχει στους περισσότερους, αν όχι σε όλους τους ιστούς, τα όργανα και τα κύτταρα. Επομένως, ο SCN θωρείται, πιθανώς, ως ηγούμενος ενός συνόλου ρολογιών, ο οποίος συγχρονίζει όλα τα ρολόγια και ενσωματώνει πληροφορίες από την περιφέρεια για να

δημιουργήσει συνεκτικούς συστηματικούς ρυθμούς στον οργανισμό (Dibner, Schibler and Albrecht, 2010).

Το κεντρικό κιρκαδικό σύστημα απαρτίζεται από 3 συνιστώσες, οι οποίες οδηγούν στην προαγωγή και το συντονισμό του βηματοδότη: α) μια οδό εισροής δεδομένων ή μονοπάτια εισόδου (input pathways) που ανιχνεύουν περιβαλλοντικά σήματα και τα μεταδίδουν στο κεντρικό ρολόι με σκοπό τον συντονισμό του βηματοδότη β) ένα ενδογενές κεντρικό ρολόι που δημιουργεί τα σήματα και γ) οδούς "εκροής" πληροφοριών ή μονοπάτια εξόδου (output pathways) για να μεταδίδουν τα σήματα του κεντρικού ρολογιού σε άλλα ρυθμιστικά συστήματα στον εγκέφαλο και στο σώμα, οδηγώντας στην εμφάνιση ρυθμών σε διάφορες φυσιολογικές και συμπεριφορικές διεργασίες **(Εικ. 2Α)** (Emens and Burgess, 2015). Τέλος, φαίνεται ότι οι ρυθμοί της πρόσληψης τροφής, της θερμοκρασίας του σώματος και τα επίπεδα των κορτικοστεροειδών και της μελατονίνης αποτελούν σήματα επαναπροσδιορισμού για τους περιφερειακούς ταλαντωτές που βρίσκονται σε όλο το σώμα, ενώ τα μονοπάτια εισόδου είναι απαραίτητα για την ανίχνευση και την αναμετάδοση των σχετικών περιβαλλοντικών ερεθισμάτων στο ρολόι. Στην πραγματικότητα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των συνιστώσεων του κιρκάδιου συστήματος δεν είναι μονόδρομες (π.χ. οι εμφανείς ρυθμοί μπορούν να ανατροφοδοτήσουν για να επηρεάσουν το βιολογικό ρολόι) και η ικανότητα για τη βιολογική χρονομέτρηση δεν περιορίζεται σε μία μόνο ανατομική δομή **(Εικ. 2Β)** (Weaver, 2016).



Εικόνα 2: Διαγραμματική απεικόνιση του κιρκαδικού συστήματος (Weaver, 2016)

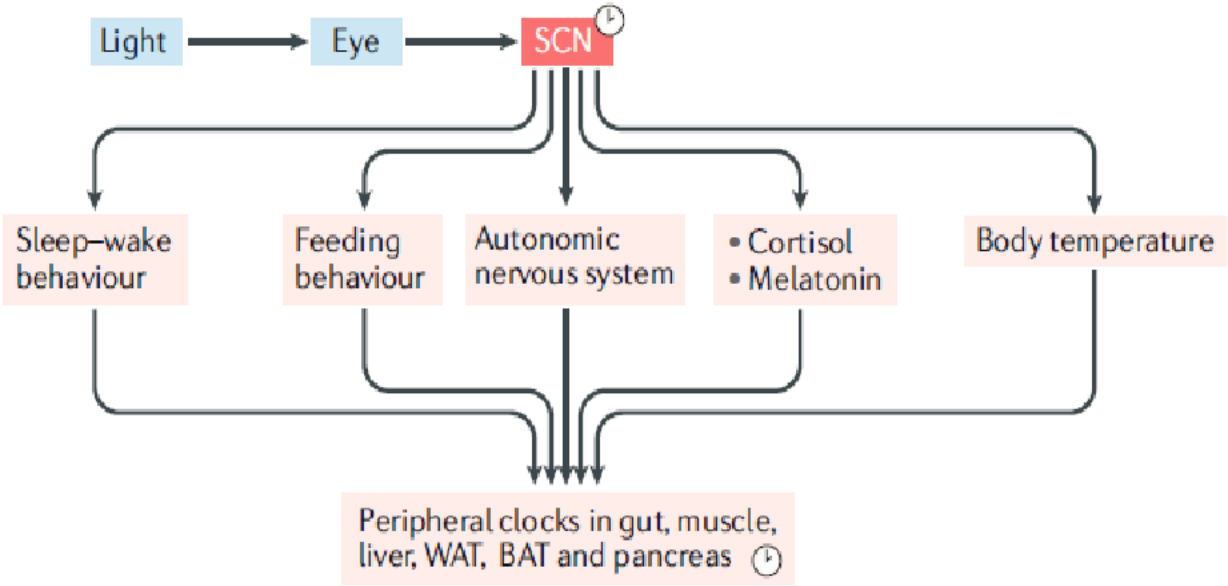
1.3.3. Περιφερειακά ρολόγια

Τα περιφερειακά ρολόγια παίζουν σημαντικό ρόλο στις λειτουργικές διαδικασίες του κάθε ιστού, καθοδηγώντας την κιρκαδική έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων στους ιστούς αυτούς (Richards and Gumz, 2012; Laermans and Depoortere, 2016). Λίγο μετά την ανακάλυψη των γονιδίων που ρυθμίζουν το κιρκαδικό ρολόι, έγινε σαφές ότι ουσιαστικά κάθε κύτταρο των θηλαστικών περιέχει ένα μοριακό ρολόι. Μάλιστα, περιφερειακά ρολόγια έχουν εντοπιστεί στο συκώτι, το πάγκρεας, την καρδιά, τους μύες, το έντερο, το λευκό και φαιό λιπώδη ιστό, στο γαστρεντερικό σωλήνα (Stenvers *et al.*, 2012). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί από *in vitro* μελέτες ότι τα περιφερειακά ρολόγια καθοδηγούν μια σειρά λειτουργιών σε κάθε τύπο ιστού ή κυττάρου, μέσω κιρκαδικών ταλαντώσεων. Συγκεκριμένα, κάποιες από τις λειτουργίες αυτές είναι η αποτοξίνωση από το ήπαρ, τα νεφρά και το λεπτό έντερο, ο μεταβολισμός των υδατανθράκων και των λιπιδίων από το ήπαρ, τους μύες και το λιπώδη ιστό, η νεφρική ροή πλάσματος και η παραγωγή ούρων, η πίεση του αίματος και ο καρδιακός ρυθμός, αλλά και η ανοσολογική απόκριση και γαστρεντερική λειτουργία. Για παράδειγμα, το ηπατικό ρολόι ρυθμίζει το γλυκαιμικό έλεγχο της νηστείας και την κάθαρση της γλυκόζης, το ρολόι του παγκρέατος ρυθμίζει την έκκριση της ινσουλίνης και την απόκριση στη γλυκόζη, το ρολόι του λιπώδους ιστού ρυθμίζει τη λιπογένεση και τη λιπόλυση, ενώ το ρολόι στους σκελετικούς μύες ρυθμίζει την πρόσληψη γλυκόζης, την πρωτεϊνοσύνθεση και τις άλλες μεταβολικές διαδικασίες του ιστού αυτού (Dibner, Schibler and Albrecht, 2010; Oike, Oishi and Kobori, 2014; Jonathan D Johnston, José M Ordovás, 2016).

Τα περιφερειακά ρολόγια έχουν επίσης αυτόνομη περιοδικότητα που κυμαίνεται περίπου (αλλά όχι ακριβώς) στις 24 ώρες (Brown *et al.*, 2008), καθώς απαιτείται συγχρονισμός με τον εξωτερικό κύκλο φωτός-σκοταδιού μέσω του SCN (Stenvers *et al.*, 2012). Δεδομένου ότι τα περισσότερα περιφερειακά ρολόγια δεν λαμβάνουν πληροφορίες από το φως, ο SCN μεταδίδει το ρυθμό του στα περιφερειακά ρολόγια, μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος, των ορμονικών σημάτων (μελατονίνη, κορτιζόλη), της διαμόρφωσης της θερμοκρασίας του σώματος και των συμπεριφορών, όπως η φυσική δραστηριότητα και η πρόσληψη τροφής (Stenvers *et al.*, 2012, 2019). Ωστόσο, τα ρολόγια αυτά συγχρονίζονται κατά κύριο λόγο από την πρόσληψη τροφής **(Εικ. 3)**. Μάλιστα, ένας περιορισμός στη διαθεσιμότητα

της τροφής είναι σε θέση να παράγει κιρκαδικές ταλαντώσεις απουσία του SCN, ενώ υπάρχουν στοιχεία ότι η πρόσληψη τροφής μπορεί ακόμα και να υπερισχύσει της σηματοδότησης του SCN και να επηρεάσει τον εσωτερικό συγχρονισμό μεταξύ του κεντρικού ρολογιού και των περιφερειακών ρολογιών. Επιπλέον, έχει φανεί ότι άλλοι παράγοντες, όπως η θερμοκρασία, οι ορμόνες, ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης, αλλά και η φυσική δραστηριότητα και κάποια θρεπτικά συστατικά, όπως η γλυκόζη, τα αμινοξέα, η αιθανόλη και ρετινοϊκό οξύ μπορούν να επηρεάσουν διάφορα μονοπάτια στους περιφερειακούς ιστούς. Ακόμα, οι ταλαντωτές συγχρονιζόμενοι από την πρόσληψη τροφής μπορούν να επικοινωνούν με το κεντρικό ρολόι μέσω μιας σειράς αυτόνομης και ενδοκρινικής νεύρωσης (Wu *et al.*, 2015; Güldür and Otlu, 2016; Laermans and Depoortere, 2016). Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι οι κιρκαδικοί ταλαντωτές βρίσκονται σχεδόν σε κάθε κύτταρο του σώματος. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι παρόλο που αυτά τα ρολόγια ονομάζονται "περιφερειακά", περιλαμβάνουν επίσης ρολόγια που υπάρχουν σε όλες τις άλλες θέσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος εκτός της περιοχής του SCN *(non-SCN spots).* Επιπλέον, τα γλυκοκορτικοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στο συγχρονισμό των περιφερειακών ρολογιών. Τα στοιχεία που αντιδρούν με τα γλυκοκορτικοειδή στις ρυθμιστικές περιοχές των γονιδίων του ρολογιού Bmal1, Cry1, Per1 και Per2 πιθανώς προσφέρουν ένα μηχανισμό με τον οποίο τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να επηρεάσουν άμεσα τη μεταγραφή των γονιδίων ρολογιού και των ελεγχόμενων από το ρολόι γονιδίων (CCGs) στους περιφερειακούς ιστούς.

Παρατηρούμε, λοιπόν, ότι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, το ρολόι στο SCN συγχρονίζει τους ρυθμούς σε όλο το σώμα μέσω πολλών μονοπατιών εξόδου, ενώ απουσία του SCN η ρυθμικότητα χάνεται και οι περιφερειακοί ιστοί παρασύρονται εκτός φάσης μεταξύ τους. Μια ευρέως χρησιμοποιούμενη αναλογία για να περιγράψουμε αυτή την οργάνωση αναφέρεται στον SCN ως μαέστρος μιας ορχήστρας με τους περιφερειακούς ιστούς να αντιπροσωπεύουν τους μεμονωμένους μουσικούς, στην οποία καθένας από τους "μουσικούς" είναι ικανός να προσαρμόζεται στα δικά του εξωτερικά ερεθίσματα, όπως είναι η πρόσληψη τροφής για το ήπαρ, το πάγκρεας και το νεφρό, αλλά ο κεντρικός βηματοδότης θα διασφαλίσει ότι όλοι διατηρούν το σωστό χρόνο σε σχέση με το καθένα και άρα τη βέλτιστη συνολική απόδοση (Johnston, 2014b; Laermans and Depoortere, 2016).



Εικόνα 3: Συγχρονισμός των περιφερειακών ρολογιών (Stenvers *et al.*, 2019)

1.3.4. Κιρκαδικά γονίδια και μοριακός μηχανισμός

Γνωρίζουμε, σήμερα ότι περισσότερες φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού μας εμφανίζουν κιρκαδική ρύθμιση. Σε μοριακό επίπεδο, το mRNA και οι πρωτεΐνες παρουσιάζουν κιρκαδικούς ρυθμούς, όπως και οι δραστηριότητες των μεμονωμένων κυττάρων. Ειδικότερα, τα μοριακά ρολόγια που βρίσκονται σε νευρώνες του SCN και στους περιφερειακούς ιστούς έχουν την ίδια μοριακή αρχιτεκτονική και ικανότητα να παράγουν κιρκαδικούς ρυθμούς, διαφέροντας μόνο στο βαθμό της ενδοκυτταρικής σύζευξης. Ο Ronald Konopka και ο Seymour Bezner ήταν από τους πρώτους επιστήμονες που ανακάλυψαν ότι οι κιρκαδικοί ρυθμοί ελέγχονται μέσω γονιδίων, οι οποίοι έπειτα από διάφορα πειράματα και ελέγχους ανακάλυψαν το γονίδιο *Period (Per) locus* στη μύγα φρούτων *Drosophila melanogaster*. Στη συνέχεια, μελετώντας per μεταλλαγμένες μύγες και ταυτοποιώντας άλλα γονιδιακά ρολόγια *(clock genes)*, διαπίστωσαν ότι η μετάλλαξη αυτών των γονιδίων μπορεί να επηρεάσει την περιοδικότητα των κιρκαδικών ρυθμών, οδηγώντας σε μεγαλύτερη ή μικρότερη διάρκεια

αυτής, αλλά και να καταστήσει τη μύγα ανίκανη να παράγει ρυθμικότητα (Τσαούσογλου *et al.*, 2006; Ekmekcioglu and Touitou, 2011; Partch, Green and Takahashi, 2014; Hussain and Pan, 2015).

Η ρύθμιση των κιρκαδικών ρυθμών σε μοριακό επίπεδο διαμεσολαβείται μέσω αντιγραφής και μετάφρασης αυτορυθμιζόμενων αγκυλών και έτσι τα γονίδια του κιρκαδικού συστήματος συνεργάζονται μεταξύ τους, προάγοντας μεταγραφικές-μεταφραστικές αγκύλες αρνητικής και θετικής παλίνδρομης ρύθμισης *(TTFLs)*. Η αλληλοεξάρτηση μεταξύ των θετικών και αρνητικών μονοπατιών έγκειται στο γεγονός ότι οι θετικές συνιστώσες ενεργοποιούν τη μεταγραφή των clock genes και ακολούθως οι μεταφρασμένες πρωτεΐνες δρουν ως αρνητικά μονοπάτια στην αναστολή των θετικών συνιστώσεων. Ο κεντρικός μηχανισμός του TTFL βασίζεται σε δύο πρωτεΐνες, τις CLOCK και BMAL1, οι οποίες λειτουργούν ως ενεργοποιητές, και δύο κατηγορίες γονιδίων-αναστολέων Per (Per1, Per2, Per3) και Cry (Cry1, Cry2). Επιπλέον, άλλα γονιδιακά ρολόγια ή CCGs είναι το Rev-erbα, ROREs, CK1ε/δ, NPAS2, τα οποία μαζί με τις φωσφατάσεις (PP1, PP5) και τις κινάσες CK1ε/δ συνεργάζονται με σκοπό τη διατήρηση των κιρκαδικών ρυθμών. Μάλιστα, οι φωσφατάσεις ρυθμίζουν τη φωσφορυλίωση των γονιδίων, σταθεροποιώντας έτσι τις περιοχές που είναι σημεία αναγνώρισης των γονιδίων (Τσαούσογλου *et al.*, 2006; Ekmekcioglu and Touitou, 2011; Oike, Oishi and Kobori, 2014; Partch, Green and Takahashi, 2014; Güldür and Otlu, 2016)**.** Οι δομικές και λειτουργικές ιδιότητες των γονιδίων παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίν. 1** (Τσαούσογλου *et al.*, 2006), ενώ η συσχέτισή τους και ο ρόλος τους φαίνεται στον **Πίν. 2** (Serin and Acar Tek, 2019).

Πίνακας 1: Δομικές και λειτουργικές ιδιότητες των κιρκαδικών γονιδίων (Τσαούσογλου *et al.*, 2006)

Γονίδιο (ανθρώ-πινο)	Γονιδιακός τόπος (ποντίκι/ άνθρωπος)	Ιδιότητες	Ταξινόμη-ση	Ρόλος clock γονιδίου	Έκφραση (Peak CT)	Φαινότυπος μετάλλαξη
Clock (CLOCK)	5/4q12	Μεταγραφικός παράγοντας, DNA σύνθεση, πρωτεινικός διμερισμός,το σύμπλοκο CLOCK:BMAL1	bHLH-PAS	Θετική συνιστώσα	Ιδιοσυστασι-ακό	Επιμήκυνση κιρκαδικής περιόδου κατά περίπου 4 ώρες, βράχυνση κιρκαδικής

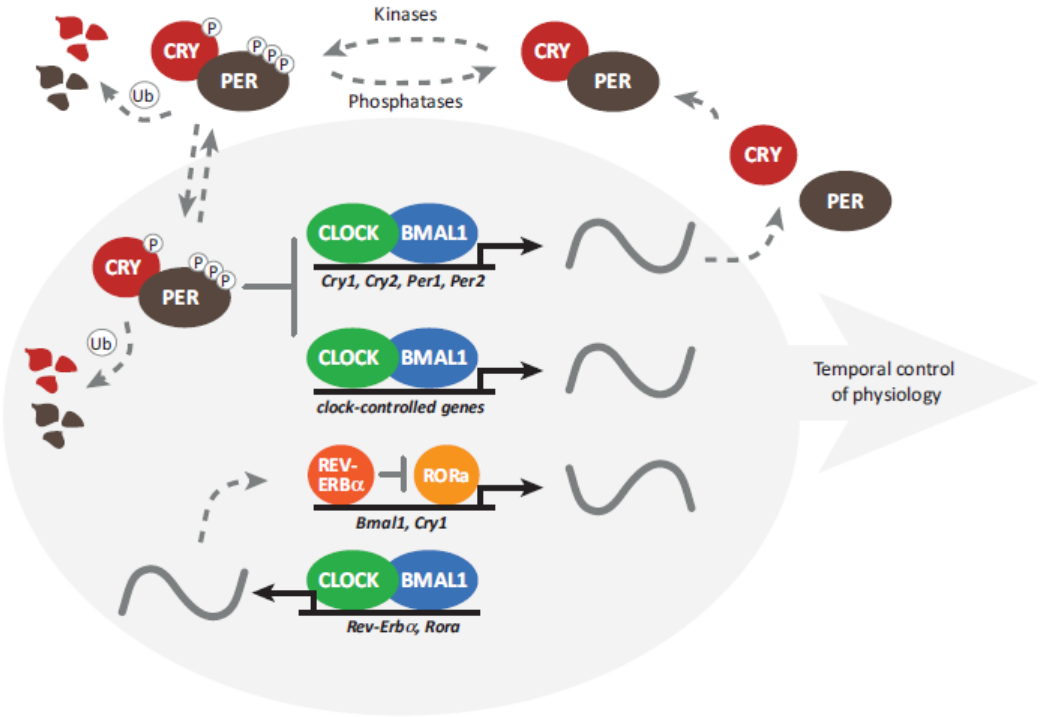
		ενεργοποιεί τη μεταγραφή του Per1				ρυθμικότητας, ανθρώπινες διαταραχές
Per1 (PER1)	11/17p12	Αλληλεπιδρά με PERs και τα CRYs,ρυθμίζει το PER2 σε μεταμεταγραφικό επίπεδο, CLOCK:BMAL1 αναστολέας	PAS-τομέας	Αρνητική συνιστώσα	CT4 στο SCN, CT10 στον αμφιβλη-στροειδή	Βράχυνση κιρκαδικής περιόδου κατά περίπου 1 ώρα, οι ομοζυγώτες της μετάλλαξης Per1-Per2 είναι άρρυθμοι
Per2 (PER2)	1/2q37,3	Ρυθμίζει την έκφραση των clock genes σε μεταμεταγραφικό επίπεδο, CLOCK:BMAL1 αναστολέας	PAS-τομέας	Αρνητική συνιστώσα	CT8 στο SCN, CT14 στον αμφιβλη-στροειδή	Βράχυνση κιρκαδικής περιόδου κατά περίπου 1,5 ώρα, οι ομοζυγώτες της μετάλλαξης Per1-Per2 είναι άρρυθμοι
Per3 (PER3)	4/1	Κανένας σημαντικός ρόλος στο κιρκαδικό ρολόι, αλληλεπίδραση PER/CRY	PAS-τομέας	Αρνητική συνιστώσα	CT6 στο SCN, CT10-14 στον αμφιβλη-στροειδή	Βράχυνση κιρκαδικής περιόδου κατά περίπου 0,5 ώρα
Cry1 (CRY1)	10C/12q23 -q24,1	Αναστέλλει την CLOCK:BMAL1 δραστηριότητα, τα Cry1/Cry2 είναι αντίθετης δράσης ταλαντωτές, αλληλεπιδρά με τα PERs	Φλαβο πρωτεΐνη	Αρνητική συνιστώσα	CT4 στο SCN, CT14 στον αμφιβλη-στροειδή	Βράχυνση κιρκαδικής περιόδου κατά περίπου 1 ώρα, οι ομοζυγώτες της μετάλλαξης Cry1-Cry2 είναι άρρυθμοι
Cry2 (CRY2)	2E/11	Αναστέλλει την CLOCK:BMAL1 δραστηριότητα, τα Cry1/Cry2 είναι αντίθετης δράσης ταλαντωτές, αλληλεπιδρά με τα PERs	Φλαβο πρωτεΐνη	Αρνητική συνιστώσα	CT12 στο SCN, CT10 στον αμφιβλη-στροειδή	Βράχυνση κιρκαδικής περιόδου κατά περίπου 1 ώρα, οι ομοζυγώτες της μετάλλαξης Cry1-Cry2 είναι άρρυθμοι
BMAL1/ Mop3 (ARNTL)	7F2-F3/11P15	Μεταγραφικός παράγοντας, σχηματίζει το σύμπλοκο CLOCK:BMAL1 το οποίο ενεργοποιεί την μεταγραφή του Per1	bHLH-PAS	Θετική συνιστώσα	CT4 στο SCN, CT10 στον αμφιβλη-στροειδή	Άμεση απώλεια κιρκαδικής ρυθμικότητας
CKIe (CSNK1E)	15/22q-q13	Φωσφορυλίωση των γονιδίων Per,Cry και BMAL1	Κινάση καζεΐνης	Αρνητική συνιστώσα	Ιδιοσυστασι-ακό	Η μετάλλαξη Tau βραγχύνει την κιρκαδική περίοδο κατά 0,4 ώρες
Rev-Erba (NR1D1)	11/17q11,2	Κύριος ρυθμιστής της κυκλικής BMAL1 μεταγραφής, συνδέει τα θετικά και αρνητικά σκέλη της αγκύλης παλίνδρομης ρύθμισης	Ορφανός πυρηνικός υποδοχέας	Αρνητική συνιστώσα	CT4 στο SCN,CT4 στον αμφιβλη-στροειδή	Βράγχυνση κιρκαδικής περιόδου κατά 0,4 ώρες

Πίνακας 2: Ρόλος των κιρκαδικών γονιδίων (Serin and Acar Tek, 2019)

Γονίδιο	Ρόλος στο κιρκαδικό σύστημα
Per 1	PER/CRY αλληλεπίδραση, CLOCK/BMAL1 αναστολέας
Per 2	PER/CRY αλληλεπίδραση, CLOCK/BMAL1 αναστολέας
Per 3	PER/CRY αλληλεπίδραση
Cry1	Αλληλεπίδραση με PERs, , CLOCK/BMAL1 αναστολέας
Cry2	Αλληλεπίδραση με PERs, , CLOCK/BMAL1 αναστολέας
Tim	Διμερισμό με PER
Clock	Μεταγραφικός παράγοντας
Bmal1	Μεταγραφικός παράγοντας

Τα γονίδια CLOCK και BMAL1 ετεροδιμερίζονται και συνδεύονται σε αλληλουχίες E-box, μεσολαβώντας έτσι στη μεταγραφή των γονιδίων Per και Cry σε συγκεκριμένους ιστούς (Hussain and Pan, 2015; Froy, 2018). Οι παραγόμενες πρωτεΐνες Per και Cry εξέρχονται στο κυτταρόπλασμα σχηματίζοντας ετεροδιμερή, διευκολύνοντας έτσι τον εντοπισμό τους στο κύτταρο, ενώ παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομαλή διεξαγωγή του κιρκαδικού μοριακού μηχανισμού μέσα στο 24ωρο. Αργότερα, το σύμπλοκο Per/Cry περνά στον πυρήνα, όπου εκεί ρυθμίζει αρνητικά τη δική του μεταγραφή, εμποδίζοντας τη μεταγραφική δραστηριότητα του συμπλέγματος CLOCK:BMAL1, μειώνοντας τα επίπεδα Per και Cry mRNA. Καθώς, λοιπόν, οι πρωτεΐνες PER και CRY αποικοδομούνται μέσω των διαδρομών που εξαρτώνται από την ουβικιτίνη (Ub), αναστέλλεται η μεταγραφική δραστηριότητα του CLOCK:BMAL1 και μειώνονται τα επίπεδα Per και Cry mRNA και Per και Cry πρωτεϊνών και έτσι ο κύκλος ξεκινάει πάλι με περιοδικότητα 24 ωρών. Επιπρόσθετα, οι κινάσες καζεΐνης CKIδ και CKIε διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της περιοδικότητας του ρολογιού, ελέγχοντας το ρυθμό με τον οποίο τα σύμπλοκα PER:CRY αποικοδομούνται ή εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου, ενώ η δραστικότητα τους αντισταθμίζεται ή ρυθμίζεται με τη δράση των φωσφατασών PP1 και PP5, αντίστοιχα. Από την άλλη μεριά, ένα δεύτερο TTFL δημιουργείται μέσω της μεταγραφικής ενεργοποίησης των ορφανών πυρηνικών υποδοχέων (Rev-Erba) από το σύμπλεγμα CLOCK:BMAL1, οι οποίοι σχετίζονται με τα ρετινοειδή (RORa, b, c). Η Rev-Erba πρωτεΐνη συνδέει συστατικά ανταπόκρισης του ορφανού υποδοχέα,

σχετιζόμενα, με το ρετινοϊκό οξύ (ROREs) με τους υποκινητές, αναστέλλοντας τη μεταγραφή από το BMAL1 και πιθανώς και των γονιδίων CLOCK και Cry1 (Τσαούσογλου *et al.*, 2006; Partch, Green and Takahashi, 2014). Τέλος, το σύμπλοκο CLOCK:BMAL1 ενεργοποιεί μια σειρά γονιδίων (CCGs), τα οποία δεν αποτελούν μέρος των clock genes, αλλά φέρουν E-boxes και άρα εξαρτώνται από τη δραστηριότητα του CLOCK:BMAL1 **(Εικ. 4)**. Τα CCGs κωδικοποιούν για πρωτεΐνες με περίοδο κοντά στο 24ωρο και είναι σημαντικά για τη συμμετοχή σε τοπικές διαδικασίες εντός ειδικών ιστών (Τσαούσογλου *et al.*, 2006). Συνεπώς, βλέπουμε ότι η παρουσία θετικών και αρνητικών συνιστώσεων παλίνδρομης ρύθμισης συμβάλλουν στην ανθεκτικότητα του κιρκαδικού ρολογιού ενάντια στις περβαλλοντικές διαταραχές, ώστε να υπάρχει η ακριβής ρυθμικότητα του κιρκαδικού ρολογιού, αλλά και στη δημιουργία καθυστερήσεων της φάσης στην κιρκαδική μεταγραφική έξοδο, ώστε η χρονική στιγμή της έκφρασης του γονιδίου να είναι η βέλτιστη για τις φυσιολογικές διαδικασίες του ανθρώπου (Partch, Green and Takahashi, 2014). Έπιπρόσθετα, οι κιρκαδικές πρωτεΐνες του ρολογιού δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες για να κατευθύνουν τη ρυθμική έκφραση του 50% των πυρηνικών υποδοχέων στους βασικούς μεταβολικούς ιστούς. Στη συνέχεια, πολλοί από αυτούς τους υποδοχείς μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση των κιρκαδικών γονιδίων και πρωτεϊνών μέσω της προσθήκης επιπλέων μονοπατιών ανατροφοδότησης, συνδέοντας το μοριακό ρολόι με το μεταβολισμό του κυττάρου (Johnston, 2014a).



Εικόνα 4: Κιρκαδικός έλεγχος της φυσιολογίας σε μοριακό επίπεδο (Partch, Green and Takahashi, 2014)

1.4. Βιολογικοί δείκτες κιρκαδικών ρυθμών

Η αξιολόγηση της φάσης των κιρκαδικών ρυθμών στους ανθρώπους γίνεται μέσω της μέτρησης ενός ή περισσοτέρων παραμέτρων που ελέγχονται από το κιρκαδικό σύστημα (Jeanne F. Duffy, Kirsi-Marja Zitting, 2015). Επειδή η εξέταση του κεντρικού βηματοδότη δεν είναι άμεσα εφικτή τους ανθρώπους, έχουν καθιερωθεί κάποιοι βιολογικοί δείκτες για την μελέτη του κεντρικού ρολογιού και την αλληλεπίδρασή του με τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Klerman *et al.*, 2002). Συγκεκριμένα, η χρήση των βιολογικών δεικτών γίνεται με σκοπό τη μελέτη της φάσης, του πλάτους και της περιόδου των κιρκαδικών ρυθμών. Οι εκτιμήσεις σχετικά με τη χρονική περίοδο του εσωτερικού ρολογιού (φάση) και το πόσο αντέχει στη διάρκεια η ταλάντωση (πλάτος) αποτελούν χρήσιμες πληροφορίες όταν καταγράφονται μεταβολές σε απόκριση των περιβαλλοντικών ή φυσιολογικών διαταραχών. Ειδικότερα, με τον όρο φάση εννοούμε το χρόνο ενός κιρκαδικού κύκλου μέσα στον οποίο λαμβάνει χώρα ένα γεγονός (πχ. ελάχιστο, μέγιστο, εντός ή εκτός της στιγμής), ενώ με τον όρο εύρος ή πλάτος

αναφερόμαστε στο μέγεθος μεταξύ ενός mesor και ενός μέγιστου ρυθμού. Συγκεκριμένα, η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος (CBT), η κορτιζόλη πλάσματος και η μελατονίνη πλάσματος είναι οι τρεις παράμετροι-δείκτες που χρησιμοποιούνται συχνά για την εκτίμηση της φάσης του ανθρώπινου βηματοδότη (Klerman *et al.*, 2002; Jeanne F. Duffy, Kirsi-Marja Zitting, 2015; Josiane L. Broussard *et αl*.,2017 .

1.4.1. Μελατονίνη

Η μελατονίνη είναι μια μεθοξυϊνδόλη (ορμόνη), η οποία παράγεται φυσιολογικά στον οργανισμό μας και απελευθερώνεται από την επίφυση του εγκεφάλου. Συντίθεται από την τρυπτοφάνη, ένα αμινοξύ που υπάρχει σε πολλά τρόφιμα, μέσω της δράσης ενός ενζύμου (της N-ακέτυλο-τρανσφεράσης), του οποίου η δράση αναστέλλεται με το φως. Συνεπώς, το φως αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της σύνθεσης και έκκρισης της μελατονίνης, μέσω της RHT. Επίσης, η πρόσληψη της μελατονίνης μπορεί να γίνει μέσω της κατανάλωσης αρκετών τροφίμων, όπως οι ξηροί καρποί. Παρόλο που, υπάρχουν διακυμάνσεις στα επίπεδα μελατονίνης στους ενήλικες (1-37%), η ημερήσια πρόσληψη της μελατονίνης φαίνεται να ρυθμίζει τους κιρκαδικούς ρυθμούς. Παράλληλα, η εξωγενής χορήγηση μελατονίνης έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις διαταραχές του ύπνου και του jet lag, ενώ βελτιώνει την έναρξη του ύπνου (Gombert *et al.*, 2018). Η έκκρισή της μελατονίνης ξεκινάει μετά τη δύση του ηλίου, συνεχίζει να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας και μειώνεται λίγο πριν την σύνηθη ώρα αφύπνισης, ενώ η έκκρισή της σταματάει κατά τη διάκεια της ημέρας. Μάλιστα, φαίνεται ότι τα επίπεδα της στο αίμα είναι κατά 3 έως 10 φορές υψηλότερα κατά τη διάρκεια της νύχτας σε σχέση με την ημέρα **(Εικ. 5)**. Στους ανθρώπους, οι υποδοχείς της μελατονίνης έχουν βρεθεί στον SCN του υποθαλάμου και στην πρόσθια υπόφυση. Επειδή ο ρυθμός της μελατονίνης είναι από τους πιο σταθερούς, καθώς διατηρείται και απουσίας περιβαλλοντικών σημάτων, αποτελεί τον πιο συχνό δείκτη των κιρκαδικών ρυθμών (VAletonina, no date; Ι. Κώστογλου-Αθανασίου, 2000; Burgess and Fogg, 2008; Josiane L. Broussard *et αl.* , 2017). Η κύρια λειτουργία της μελατονίνης είναι να πληροφορεί τον οργανισμό μας για τον κύκλο φωτός-σκοταδιού, συγχρονίζοντας το βιολογικό ρολόι του σώματός μας. Φαίνεται, λοιπόν, ότι αποτελεί ένα συνδετικό κρίκο μεταξύ του κιρκαδικού συστήματος και της επίδρασης του φωτός σε αυτό, προσαρμόζοντας διάφορες βιολογικές λειτουργίες, όπως η θερμοκρασία του

σώματος και ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης. Ειδικότερα, η μείωση της θερμοκρασίας του σώματος συμπίπτει με αυξημένα επίπεδα μελατονίνης στην κυκλοφορία, η οξεία έκθεση σε έντονο φως σχετίζεται με αύξηση της θερμοκρασίας σώματος και μείωση των επιπέδων μελατονίνης, ενώ η έγχυση μελατονίνης ή από του στόματος χορήγηση μπορεί να αναστρέψει τις αλλαγές της θερμοκρασίας (VAletonina, no date; Ι. Κώστογλου-Αθανασίου, 2000). Το κεντρικό κιρκαδικό ρολόι ελέγχει την έκκριση της μελατονίνης από την επίφυση μέσω μιας πολυσυναπτικής οδού (Burgess and Fogg, 2008)**.** Η μελατονίνη μετράται εύκολα στο σιέλο, το αίμα και τα ούρα και μπορεί να συλλεχθεί σε πιο μικρά διαστήματα, συνήθως κάθε 30-60 λεπτά (Josiane L. Broussard *et al.*, 2017). Έτσι, λοιπόν, η μελατονίνη θεωρείται ο πιο αξιόπιστος δείκτης αξιολόγησης των κιρκαδικών ρυθμών, σε ελεγχόμενο φως, λόγω των πλεονεκτημάτων της. Ειδικότερα, ο ρυθμός της μελατονίνης επηρεάζεται σε μικρότερο βαθμό από τη στάση του σώματος, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και την κατάσταση ύπνου-αφύπνισης σε σχέση με τη θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος. Ωστόσο, φαίνεται ότι περιοδικές αλλαγές στη συμπεριφορά μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα μελατονίνης στο αίμα. Ένα μειονέκτημα της χρήσης της ως δείκτης είναι ότι για τη συλλογή των δειγμάτων κατά τη διάρκεια του ύπνου απαιτείται η διακοπή του ύπνου, αν και εξειδικευμένα συστήματα συλλογής αίματος που χρησιμοποιούνται σε πολλά εργαστήρια αποφεύγουν τη διακοπή του ύπνου (Burgess and Fogg, 2008; Jeanne F. Duffy, Kirsi-Marja Zitting, 2015).

1.4.2. Θερμοκρασία πυρήνα σώματος

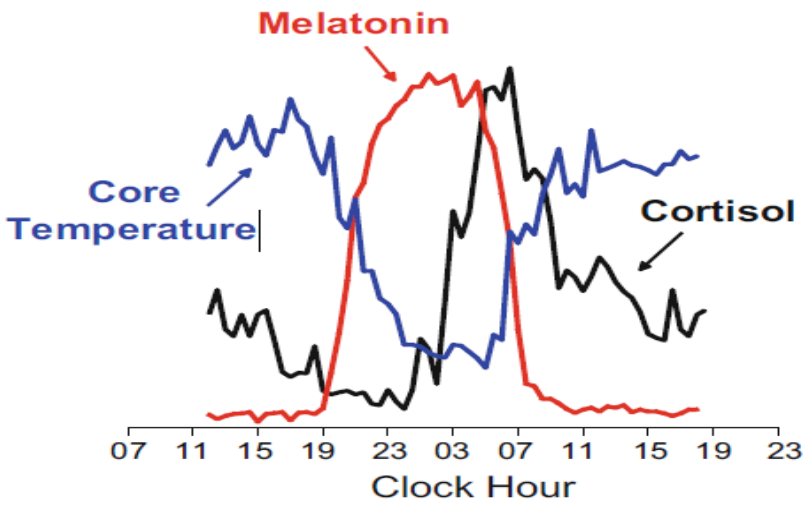
Οι ρυθμοί της θερμοκρασίας του σώματος ρυθμίζονται από τον SCN μέσω πολυσυναπτικών προσεκβολών στο κέντρο ελέγχου της θερμοκρασίας του υποθαλάμου, αλλά και μέσω των άμεσων επιδράσεων της μελατονίνης στην περιφεριακή αγγειοδιαστολή. Η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος (CBT) των ανθρώπων και αυτή του περιφερικού δέρματος (χέρια, πόδια) χαρακτηρίζονται από αντρίστροφους ρυθμούς. Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια της ημέρας παρατηρείται υψηλή θερμοκρασία του πυρήνα του σώματός μας και χαμηλή αυτή του περιφερικού δέρματος, ενώ το βράδυ μειώνεται η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματός μας και αυξάνεται αυτή του περιφερικού δέρματος **(Εικ. 5)**. Ο ρυθμός της CBT αποτελεί τον πιο συνηθισμένο δείκτη της φάσης του κιρκαδικού συστήματος και μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση ενός αισθητήρα πομπού ή ενός μεταφερόμενου πομπού. Ωστόσο, μεταβολές της

θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν οφείλονται μόνο στο κιρκαδικό σύστημα, αλλά και σε άλλους παράγοντες, όπως η στάση του σώματος, η φυσική δραστηριότητα και η κατάσταση ύπνου. Επομένως, για να είναι αξιόπιστος ο δείκτης αυτός θα πρέπει οι παράγοντες αυτοί να είναι υπό έλεγχο, καθώς αλλαγές σε αυτούς μπορούν να επηρεάσουν τον παρατηρήσιμο ρυθμό της θερμοκρασίας. Για παράδειγμα, η φυσική δραστηριότητα αυξάνει τη θερμοκρασία του σώματος, ενώ ο ύπνος την μειώνει. Επιπρόσθετα, η επιρροή των παραγόντων αυτών στη CBT εξαρτάται από τη φάση των κιρκαδικών ρυθμών, ώστε η αλλαγή που προκύπτει στη θερμοκρασία από τον παράγοντα να είναι διαφορετική και να εξαρτάται από το σημείο μέσα στον κιρκαδικό κύκλο που συνέβει η μεταβολή. Η εγγενής μεταβλητότητα οποιουδήποτε πειραματικού μέτρου μπορεί να εκτιμηθεί με επανάληψη αυτής της μέτρησης πολλές φορές κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Για τους δείκτες της κιρκαδικής φάσης, είναι αναγκαία η λήψη επανειλημμένων μετρήσεων σε μεμονωμένα άτομα, ώστε να ληφθεί υπόψη η μεροληψία της φάσης σε σχέση με τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Klerman *et al.*, 2002; Jeanne F. Duffy, Kirsi-Marja Zitting, 2015; Josiane L. Broussard *et αl.* , 2017).

1.4.3. Κορτιζόλη πλάσματος

Η κορτιζόλη εμφανίζει έναν από τους πιο σημαντικούς κιρκαδικούς ρυθμούς στη φυσιολογία του ανθρώπου. Ανήκει στην οικογένεια των στεροειδών ορμονών και εκκρίνεται από τον φλοιό των επινεφριδίων. Επιπλέον, συμμετέχει σε διάφορα καταβολικά μονοπάτια του οργανισμού μας, όπως η γλυκονεογένεση, η λιπόλυση και η πρωτεόλυση. Η ποσότητα και η συχνότητα έκκρισης της ορμόνης αυτής υπόκειται σε κιρκαδικό έλεγχο, εμφανίζοντας μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα πριν το πρωινό ξύπνημα, ενώ η συγκέντρωσή της μειώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, φτάνοντας τα χαμηλότερα επίπεδα τα μεσάνυχτα κατά τη διάρκεια του ύπνου **(Εικ. 5)**. Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην αξιοποίηση της χοληστερόλης, των αμινοξέων, των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της γλυκόζης από τις αποθήκες ενέργειας του οργανισμού (Serin and Acar Tek, 2019). Επιπλέον, ο κύριος ρυθμιστής της είναι ο κεντρικός βηματοδότης στον SCN του υποθαλάμου μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Chan and Debono, 2010). Η κορτιζόλη αποτελεί σημαντικό παραγοντα στο συγχρονισμό του κιρκαδικού συστήματος, καθώς δρα ως ένα δευτερεύων αγγελιαφόρο μόριο μεταξύ του κεντρικού βηματοδότη και των περιφερειακών ρολογιών, ενώ χαρακτηρίζεται από σταθερό ρυθμό κάτω

από φυσιολογικές συνθήκες. Ακόμα, θεωρείται ο κυριότερης δείκτης των φυσιολογικών μεταβολών εξαιτίας στρεσογόνων καταστάσεων. Μπορεί να μετρηθεί στο σίελο με ένα αξιόπιστο και μη στρεσογόνο τρόπο, καθώς ο ρυθμός ροής του σάλιου δεν επηρεάζει τα επίπεδα κορτιζόλης. Λόγω της μεταβλητής φύσεως της κορτιζόλης, η ακριβής αξιολόγηση του ρυθμού της απαιτεί συχνή δειγματοληψία (π.χ. κάθε 20-30 λεπτά). Έτσι λοιπόν, η αξιολόγηση της κορτιζόλης στο σάλιο αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο για τη μελέτη λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων (De Weerth, Zijl and Buitelaar, 2003; Debono *et al.*, 2009; Josiane L. Broussard *et αl.* , 2017).



Εικόνα 5: Διαγραμματική απεικόνιση των βιολογικών δεικτών (Josiane L. Broussard *et αl.*, 2017)

Κεφάλαιο 2: Συγχρονισμός και αποσυγχρονισμός του κιρκαδικού συστήματος

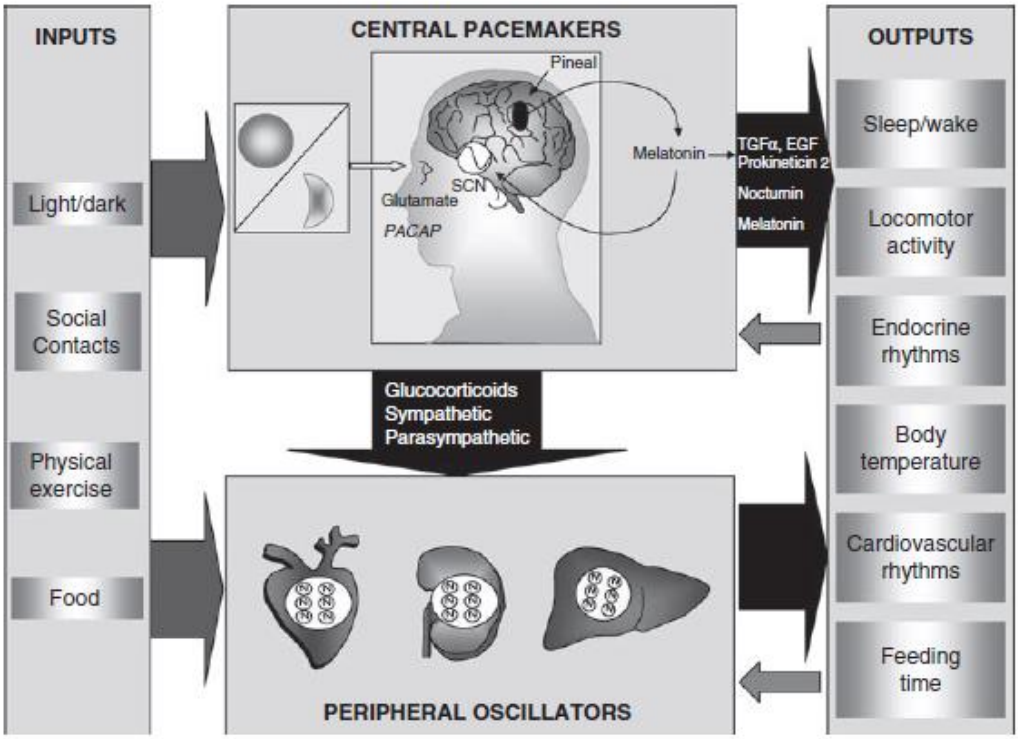
2.1. Σημασία του συγχρονισμού στον άνθρωπο

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι ρυθμοί των βιολογικών λειτουργιών και της συμπεριφοράς των οργανισμών συγχρονίζονται φυσιολογικά με την 24ωρη ημέρα του ηλιακού συστήματος. Απουσία των περιοδικών περιβαλλοντικών ενδείξεων, οι άνθρωποι εξακολουθούν να εμφανίζουν καθημερινά κιρκαδικούς ρυθμούς που σχετίζονται με τον ύπνο και άλλες συμπεριφορές που πλησιάζουν περίπου τις 24 ώρες. Ως εκ τούτου, είναι σαφές ότι όπως και σε άλλους οργανισμούς έτσι και στον άνθρωπο υπάρχει ένα εσωτερικό σύστημα χρονομέτρησης, το οποίο πρέπει να προσαρμόζεται καθημερινά στις περιβαλλοντικές ενδείξεις, προκειμένου να ευθυγραμμίζεται με την ανατολή και τη δύση του ηλίου. Έτσι λοιπόν, το κιρκαδικό σύστημα αποτελεί μια αναπαράσταση της ημέρας και της νύχτας στο εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού, δίνοντάς του τη δυνατότητα να προβλέπει τις καθημερινές αλλαγές στο περιβάλλον (Czeisler and Gooley, 2007). Μάλιστα, η συμπεριφορά των ταλαντωτών του συστήματος εξασφαλίζει ότι ο συγχρονισμός δεν είναι μια παθητική ή έξωθεν ελεγχόμενη διαδικασία, αλλά έχει μεγάλες δυνατότητες προσαρμογής και αλλαγής (Roenneberg, Daan and Merrow, 2003). Για παράδειγμα, όταν ένα άτομο συγχρονίζεται φυσιολογικά στην 24ωρη ηλιακή μέρα, το κιρκαδικό σύστημα διευκολύνει την μεταβατική κατάσταση του ύπνου, εξασφαλίζοντας ότι η περίοδος του ύπνου εμφανίζεται τις νυχτερινές ώρες (Czeisler and Gooley, 2007), ενώ όταν το ρολόι δεν ευθυγραμμίζεται με τις ενδείξεις του κύκλου φωτός-σκοταδιού, νοητικές διαταραχές και διαταραχές της λειτουργίας και του ύπνου μπορεί να προκύψουν (Duffy and Wright, 2005). Παράλληλα, συντονίζει τη μεταβολική δραστηριότητα και τη λειτουργία των οργάνων, έτσι ώστε να υπάρχει συγχρονισμός στο εσωτερικό του οργανισμού μας με τα πρότυπα ανάπαυσης-δραστηριότητας και τους κύκλους νηστείας-σίτισης. Συνεπώς, η διαδικασία του κιρκαδικού συγχρονισμού είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της φυσιολογικής απόδοσης του ανθρώπου, της συμπεριφοράς του ύπνου και της ενεργειακής ισορροπίας (Gooley and Chua, 2014).

2.2. Συγχρονισμός των κιρκαδικών ρυθμών

Οι περισσότεροι οργανισμοί διαθέτουν ένα ενδογενές κιρκαδικό σύστημα, μέσω του οποίου προσαρμόζουν τις φυσιολογικές τους διαδικασίες στους ημερήσιους κύκλους φωτός-σκοταδιού, τη διαθεσιμότητα της τροφής και τη θερμοκρασία. Επειδή η περίοδος του ενδογενούς κιρκαδικού συστήματος δεν ταυτίζεται απόλυτα με τον 24ωρο ρυθμό του εξωτερικού περιβάλλοντος, είναι απαραίτητη η επαναφορά του σε καθημερινή βάση μέσω των εξωτερικών ερεθισμάτων (Brown *et al.*, 2002), δηλαδή μέσω του κιρκαδικού συγχρονισμού *(circadian entrainment)* (Golombek and Rosenstein, 2010). Το περιβάλλον μέσα στο οποίο αναπτύσσεται ένας οργανισμός μπορεί να επηρεάσει τους κιρκαδικούς ρυθμούς με δύο τρόπους, τον συγχρονισμό *(entrainment)* και την κάλυψη *(masking)* (Mrosovsky, 1999). Ο όρος συγχρονισμός *(entrainment)* αναφέρεται ως η διαδικασία στην οποία τα κιρκαδικά ρολόγια συγχρονίζονται ενεργά με τα περιβαλλοντικά σήματα και τους περιβαλλοντικούς κύκλους (συνήθως 24ωροι), όπως ο κύκλος φωτός-σκοταδιού, ενώ ο όρος κάλυψη *(masking)* αναφέρεται στο συγχρονισμό μέσω μιας διαδρομής που δεν περιλαμβάνει το βηματοδότη. Σε αντίθεση με άλλα συστήματα που μπορούν να συγχρονιστούν στις καθημερινές περιβαλλοντικές αλλαγές εύκολα μέσω των αλλαγών του φωτός και/ή της θερμοκρασίας, ο όρος *entrainment* αναφέρεται σε ένα σύστημα που από μόνο του αποτελεί έναν ταλαντωτή (έχοντας την προοπτική να λειτουργεί ''ελέυθερα'') και απαντά επιλεκτικά στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, τα οποία μπορούν να επαναφέρουν το κιρκαδικό ρολόι. Αντιθέτως, οι βιολόγοι έχουν απορρίψει τον όρο *masking*, αν και σαν φαινόμενο αξίζει να μελετηθεί περισσότερο. Επιπλέον, ο συγχρονισμός των εσωτερικών βιολογικών διεργασιών με το εξωτερικό περιβάλλον παίζει καθοριστικό ρόλο για την αναπαραγωγή και την επιβίωση, αλλά και για τη διατήρηση της χρονικής ομοιόστασης με το περιβάλλον (Bedrosian, Fonken and Nelson, 2016), ώστε οι οργανισμοί να προσαρμόζουν τις φυσιολογικές και συμπεριφορικές τους διαδικασίες στα κατάλληλα εξωτερικά σήματα *(Zeitgebers)* (Golombek and Rosenstein, 2010). Βάσει της υπόθεσης του κιρκαδικού συγχρονισμού, οι οργανισμοί αναμένονται να αποδίδουν στο μέγιστο της απόδοσής τους όταν το εσωτερικό ρολόι τους συγχρονίζεται με την χρονική περίοδο των περιβαλλοντικών κύκλων. Ο όρος *zeitgebers* ή "συγχρονιστές" (γερμανική λέξη που σημαίνει "χρονοδότες" *(time-givers)* αναφέρεται στα τακτικά κυκλικά περιβαλλοντικά σήματα που συγχρονίζουν το κιρκαδικό ρολόι με το εξωτερικό περιβάλλον (Roenneberg, Daan

and Merrow, 2003; Ferrell and Chiang, 2015; Roenneberg and Merrow, 2016; Vitale *et al.*, 2018). Ο κύκλος φωτός-σκοταδιού *(light-dark cycle)* συγχρονίζει τον κεντρικό βηματοδότη του SCN, καθώς και τις περιοχές εκτός αυτού *(extra-SCN spots),* οι οποίοι ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής, τον ύπνο και την αφύπνιση, ενώ ο κύκλος νηστείας-σίτισης συγχρονίζει τα περιφερειακά ρολόγια, τα οποία σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης, τη λιπογένεση, την αναπνοή και τον ενδιάμεσο μεταβολισμό (Güldür and Otlu, 2016). Ειδικότερα, το κεντρικό ρολόι συγχρονίζεται με το φως μέσω της αμφιβληστροειδοϋποθαλαμικής οδού που συνδέει τα οπτικά νεύρα με τον SCN του εγκεφάλου. Είναι φανερό ότι το κεντρικό ρολόι συγχρονίζει τη φάση των περιφερειακών ρολογιών μέσω χυμικών σημάτων, όπως η ρυθμική έκκριση των ορμονών. Κάτω από εργαστηριακές συνθήκες οι κιρκαδικοί ταλαντωτές τόσο του SCN, όσο και των περιφερειακών ιστών και οργάνων ελέγχονται από τον κύκλο φωτός-σκοταδιού. Ωστόσο, άλλοι παράγοντες που μπορούν να συγχρονίσουν ή να επαναφέρουν το κιρκαδικό ρολόι είναι οι εναλλαγές στη θερμοκρασία, οι ημερήσιες αλλαγές στην πρόσβαση τροφής, ο κύκλος ανάπαυσης-δραστηριότητας *(rest/activity cycle*), αλλά και διάφορες κοινωνικές δραστηριότητες, όπως η κοινωνική συναναστροφή και η άσκηση **(Εικ. 6)** (Damiola *et al.*, 2000; Brown *et al.*, 2002; Saini *et al.*, 2012; Oosterman *et al.*, 2014; Ferrell and Chiang, 2015; Honma, 2018; Vitale *et al.*, 2018)**.** Επομένως, ο συγχρονισμός των κιρκαδικών ρολογιών από τα κατάλληλα περιβαλλοντικά σήματα αποτελεί ένα βασικό μηχανισμό για την εξελικτική τους πορεία. Αν και δεν είναι ακόμη σαφές με ποιον τρόπο και για ποιο λόγο οι οργανισμοί εξέλιξαν τα κιρκαδικά ρολόγια σε ένα περιβάλλον 24 ωρών, τα πλεονεκτήματά τους για την εξέλιξη των οργανισμών είναι αναμφισβήτητα, ειδικά για τους οργανισμούς που ζουν σε περιοδικά περιβάλλοντα (Sharma and Chandrashekaran, 2005).



Εικόνα 6: Συγχρονισμός του κιρκαδικού συστήματος (Garaulet, Ordovás and Madrid, 2010)

2.2.1. Κύκλος φωτός-σκοταδιού

Το φως του περιβάλλοντος αποτελεί το βασικότερο παράγοντα συγχρονισμού του κεντρικού βηματοδότη στον SCN (Serin and Acar Tek, 2019) και για αυτό ο χρόνος, η διάρκεια και η ένταση της έκθεσης στο φως συνδέονται με τη μεταβολική υγεία του ανθρώπου. Επειδή ο SCN συγχρονίζεται μέσω αυτού του κύκλου, μπορούμε να πούμε ότι ο SCN είναι ο κεντρικός βηματοδότης του κιρκαδικού συστήματος, ικανός για να συγχρονίζει τους κιρκαδικούς ρυθμούς στους κύκλους φωτός-σκοταδιού και το μοναδικό ρολόι που μπορεί να επαναρυθμιστεί από το φως του περιβάλλοντος (Duffy and Wright, 2005; Fonken *et al.*, 2010; Ralph E. Mistlberger, 2011; Honma, 2018; Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018). Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες του κύκλου φωτός-σκοταδιού, ο συγχρονισμός του κιρκαδικού συστήματος με το περιβάλλον επιτυγχάνεται συνήθως μέσω καθημερινών προσαρμογών στη φάση και την περίοδο του κιρκαδικού ταλαντωτή (Shigenobu Shibata, Yu Tahara, 2010), ενώ μπορεί να δράσει έμμεσα στους περιφερειακούς ιστούς (Challet *et al.*, 2003). Το φως

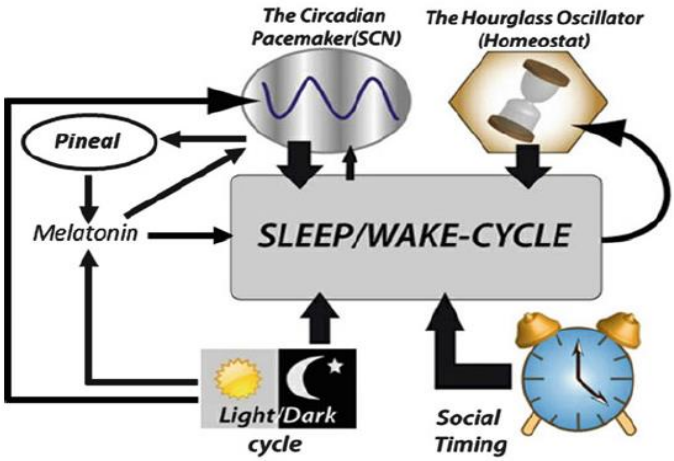
επηρεάζει επίσης πολλά βιολογικά συστήματα των ανθρώπων και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη φυσιολογική διέγερση, ενισχύει τη γνωστική λειτουργία, διαταράσσει τον ύπνο, επιτρέπει τη σύνθεση της βιταμίνης D και συγχρονίζει έμμεσα τη νυχτερινή έκκριση της μελατονίνης από την επίφυση στα θηλαστικά (Savides *et al.*, 1986; Kenneth P. Wright Jr, Andrew W. McHill, Brian R. Birks, Brandon R. Griffin, Thomas Rusterholz, 2013).

2.2.2. Κύκλος ύπνου-αφύπνισης

Το κιρκαδικό σύστημα των ανθρώπων αντιδρά με ομοιοστατικούς μηχανισμούς, ώστε να ρυθμίζει το χρονοδιάγραμμα του ύπνου-αφυπνισης (Jeanne F. Duffy, Kirsi-Marja Zitting, 2015). Ειδικότερα, η καλή ποιότητα του ύπνου σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την καλή υγεία, την ευεξία και την καλή φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού μας (Chaput *et al.*, 2009).

Ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης αποτελεί μια πολύπλοκη φυσιολογική διαδικασία, που ελέγχεται τόσο από τους κιρκαδικούς ρυθμούς όσο και από τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς. Παράλληλα, ρυθμίζεται τόσο από το ρυθμό της μελατονίνης όσο και από τον κοινωνικό συγχρονισμό. Συγκεκριμένα, η επίδραση του κιρκαδικού ρολογιού στη φυσιολογία του ύπνου αναφέρεται ως διαδικασία C *(process C),* ενώ οι ομοιστατικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την αφύπνιση αναφέρονται ως διαδικασία S *(process S).* Ο κιρκαδικός βηματοδότης στον SCN συντονίζει το χρονοδιάγραμμα της αφύπνισης σε όλη τη διάρκεια της ημέρας και του ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας, μέσω του συγχρονισμού του με τον κύκλο φωτός-σκοταδιού. Έτσι, λοιπόν, μετά το συγχρονισμό του SCN με το φως ξεκινά η οξεία παραγωγή της μελατονίνης από την επίφυση και η οξεία αύξηση ή καταστολή των επιπέδων της. Επιπροσθέτως, ο κιρκαδικός ρυθμός αλληλεπιδρά με τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς του ύπνου, έτσι ώστε η ανάγκη του ύπνου να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της αφύπνισης και να μειώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια του ύπνου, διαδικασία που συχνά ταυτίζεται με το φαινόμενο της κλεψύδρας. Ο συνδυασμός και των δύο αυτών μηχανισμών, του κιρκαδικού συστήματος και της ομοιόστασης, ρυθμίζουν διαφόρους νευροδιαβιβαστές και συστήματα του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον ύπνο και τη έγερση, ενώ η συμπεριφορά του ύπνου και της

αφύπνισης σηματοδοτεί την πληροφορία πίσω στον κιρκαδικό βηματοδότη και το κέντρο ομοιόστασης του ύπνου στον εγκέφαλο. Οι διάφορες κοινωνικές δραστηριότητες εμπλέκονται επίσης στη φυσιολογία του ύπνου και της αφύπνισης **(Εικ.7)** (Simon P. Fisher, Russell G. Foster 2013)**.**



Εικόνα 7: Απεικόνιση των παραμέτρων που επηρεάζουν τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης (Simon P. Fisher, Russell G. Foster 2013)

Ο ύπνος στους περισσότερους ανθρώπους αποτελεί περίπου το 20-40% της ημέρας. Επιπλέον, πολλά δεδομένα στο βάθος της ιστορίας υποδηλώνουν τη σημασία του ύπνου στην ανθρώπινη ζωή. Ο ύπνος αποτελεί μέρος πολλών φυσιολογικών διεργασιών, οι οποίες βρίσκονται υπό την νευροβιολογική ρύθμιση, επηρεάζοντας πολλά φυσιολογικά συστήματα. Τις τελευταίες δεκαετίες αρκετές μελέτες έχουν γίνει στον τομέα της γενετικής και των μοριακών μηχανισμών του ύπνου. Έτσι λοιπόν, ο ύπνος αποτελεί μια βιολογική ανάγκη του ανθρώπου, όπως είναι και η πρόσληψη τροφής και νερού, η αναπνοή και εμπλέκεται σε μια σειρά βιολογικών διεργασιών. Παρόλο που πολλές από αυτές τις διαδικασίες οδηγούνται γενετικά και ενδοσωματικά, όπως για παράδειγμα η προτίμηση των ανθρώπων να κοιμούνται το βράδυ, φαίνεται ότι ο ύπνος επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το κοινωνικό περιβάλλον και τις διαπροσωπικές σχέσεις**.** Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν άμεσα τον ύπνο με τη διατροφή, αλλά και άλλες που δείχνουν ότι οι διατροφικές μας συνήθειες και διάφορα τρόφιμα επιδρούν σε αυτόν (Grandner, 2017; Pot, 2017).

2.2.3. Θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος

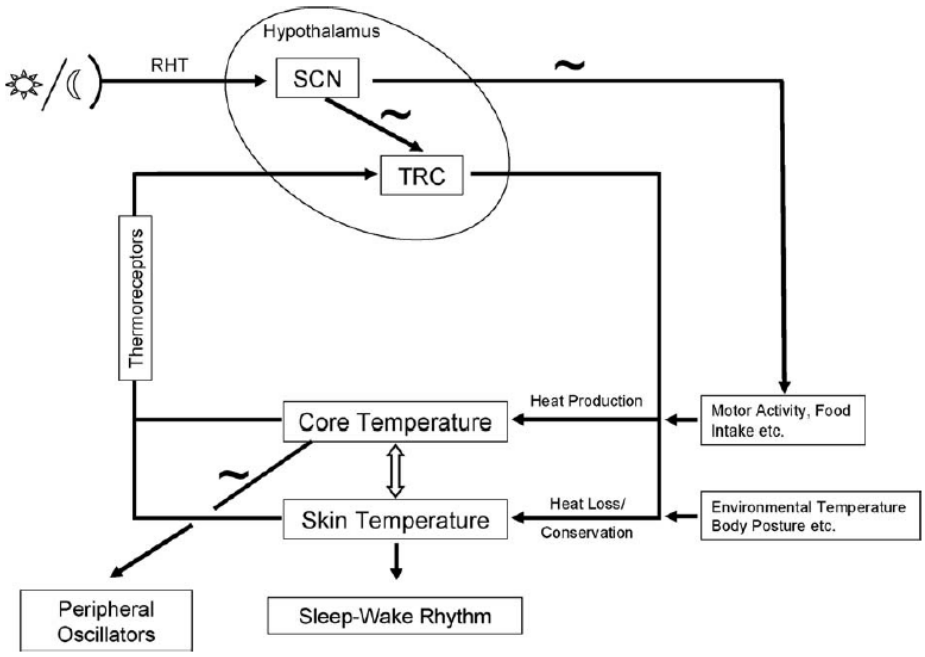
Ο κιρκαδικός ρυθμός της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος (CBT) αποτελεί ένα καλά μελετημένο φαινόμενο της φυσιολογίας του ανθρώπου. Ειδικότερα, αποτελείται από δύο συστατικά, τα ενδογενή συστατικά που οφείλονται στη δραστηριοποίηση του κιρκαδικού ρολογιού του ανθρώπου και τα εξωγενή συστατικά που επηρεάζονται κυρίως από τη σωματική δραστηριότητα, τον ύπνο και την πέψη των τροφών (Kräuchi, 2002).

Είναι αλήθεια ότι η εσωτερική θερμοκρασία του σώματος μας και η θερμοκρασία του περιβάλλοντος αλληλοεπηρεάζονται και συγχρονίζουν το κιρκαδικό ρολόι (Brown *et al.*, 2002). Το 1842, ο Gierse είχε μελετήσει τη δική του θερμοκρασία σώματος από το στόμα ανακαλύπτοντας ότι εμφάνιζε μια μέγιστη τιμή θερμοκρασίας λίγο πριν νυχτώσει το απόγευμα και μια ελάχιστη τιμή νωρίς το πρωί μέσα στο 24ωρο της ημέρας, με διακύμανση περίπου στους 0,9° C. Αργότερα, ο Aschoff και οι συνάδελφοί του διαπίστωσαν ότι ο κιρκαδικός αυτός ρυθμός καθορίζεται από τις αλλαγές στην παραγωγή και την απώλεια της θερμότητας, συμπεραίνοντας ότι η παραγωγή θερμότητας υπόκειται σε έναν κιρκαδικό ρυθμό, του οποίου η φάση είναι κατά 1,2 ώρες πιο μπροστά σε σχέση με τον ρυθμό της απώλειας θερμότητας (π.χ. όταν η παραγωγή θερμότητας είναι μεγαλύτερη από την απώλεια θερμότητας, αυξάνεται η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος, λόγω του ότι η μεταφορά της θερμότητας απαιτεί χρόνο). Σε κατάσταση ηρεμίας, η παραγωγή θερμότητας εξαρτάται κυρίως από τη μεταβολική δραστηριότητα των εσωτερικών οργάνων όπως το ήπαρ, το λεπτό και το παχύ έντερο, τα νεφρά, η καρδιά και ο εγκέφαλος, τα οποία συνεισφέρουν περίπου στο 70% του συνολικού μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας του ανθρώπινου σώματος (Kräuchi, 2002).

Στους ανθρώπους, όπως και σε άλλα θηλαστικά, οι τιμές της θερμοκρασίας του σώματος παραμένουν σταθερές στα περισσότερα σημεία του σώματος, μέσω διαφόρων ομοιοστατικών μηχανισμών (θερμοϋποδοχείς που υπάρχουν στο εσωτερικό του σώματος, το δέρμα και τον εγκέφαλο), ώστε οι φυσιολογικές διαδικασίες να λειτουργούν στο βέλτιστο σημείο τους, ανεξάρτητα από τις διακυμάνσεις της εξωτερικής θερμοκρασίας (Saini *et al.*, 2012). Παρόλο των συχνών διακυμάνσεων της θερμότητας μέσα στην ημέρα (παραγωγή-απώλεια), η CBT

παραμένει σχεδόν σταθερή γύρω από ένα καθορισμένο σημείο (set point). Ωστόσο, μικρές αλλαγές παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της ημέρας, λόγω των σημάτων εισόδου από το κιρκαδικό ρολόι, με τη θερμοκρασία του σώματος να αυξάνεται κατά τη διάρκεια της περιόδου που παρατηρείται έντονη κινητικότητα και να μειώνεται κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης του οργανισμού. Στους ανθρώπους, η απώλεια θερμότητας πραγματοποιείται από τα άκρα μέσω του κιρκαδικού ελέγχου, εμφανίζοντας μέγιστες τιμές στους ρυθμούς της θερμοκρασίας του δέρματος και της ροής του αίματος αργά το βράδυ και ελάχιστες τιμές το πρωί. Επιπλέον, η μελατονίνη συμμετέχει στη ρύθμιση της CBT, καθώς η αύξηση της έκκρισής της το βράδυ προάγει τη μείωση της θερμοκρασίας του σώματος μέσω της δερματικής αγγειοδιαστολής, ενώ η μείωση της τιμή της κατά τη διάρκεια της νύχτας συμβάλλει στην αύξηση της CBT (Cagnacci, 1997; Kräuchi, 2002; Weinert, 2010). Στους ανθρώπους, η τιμή της θερμοκρασίας του σώματος ρυθμίζεται διαρκώς γύρω στους 37°C. Αυτή η ομοιοστατική ρύθμιση επιτυγχάνεται μέσω μηχανισμών ανατροφοδότητησης, οι οποίοι ελέγχουν την παραγωγή και την απώλεια θερμότητας, διατηρώντας τη CBT σε στενά όρια μέσω θερμορρυθμιστικών κέντρων στον πρόσθιο υποθάλαμο του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, ο πρόσθιος υποθάλαμος αποτελείται από δυο κατηγορίες νευρώνων, η μία εκ των οποίων ενεργοποιεί τους μηχανισμούς απώλειας θερμότητας όταν η CBT αυξάνεται, ενώ η άλλη κατηγορία ενεργοποιεί τους μηχανισμούς αύξησης της θερμότητας όταν η CBT μειώνεται (Waterhouse *et al.*, 2005; Weinert, 2010; Saini *et al.*, 2012). Οι κιρκαδικές αλλαγές στη CBT οφείλονται πιθανώς στην αλληλεπίδραση του SCN με τα θερμορυθμιστικά κέντρα του υποθαλάμου, θέτοντας το ‘‘καθορισμένο *σημείο’’ (set point)* και αλλάζοντας τα κατώτερα όρια διαφόρων μηχανισμών, όπως η αγγειακή διαστολή και η εφίδρωση, ενώ ο ρυθμός μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος μετράται από εσωτερικούς και περιφερειακούς θερμοϋποδοχείς **(Εικ. 8)**. Επομένως, η CBT και η θερμοκρασία του δέρματος υπόκεινται σε συνεχή ρύθμιση και μεταβάλλονται ως αποτέλεσμα των αλλαγών στην κινητική δραστηριότητα του ατόμου, της πρόσληψης τροφής και των διακυμάνσεων της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος. Για όσο διάστημα, η παραγωγή θερμότητας υπερβαίνει την απώλεια θερμότητας, η CBT θα αυξάνεται μέχρι ένα σημείο και στη συνεχεία θα αρχίζει να μειώνεται. Συνεπώς, ο ρυθμός της CBT ελέγχεται κυρίως από το κιρκαδικό σύστημα, παρακάμπτοντας το ρυθμιστικό σημείο και σε δεύτερο βαθμό καθορίζεται από το θερμορυθμιστικό σύστημα. Τέλος, οι καθημερινές αλλαγές της θερμοκρασίας του δέρματος μπορεί να επηρεάσουν τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης (Weinert, 2010)**.** Συνεπώς, η θερμοκρασία του σώματος παρουσιάζει

μια καθημερινή διακύμανση λόγω της συνεχούς αλληλεπίδρασης της ρυθμικότητας του και της ομοίοστασης και αποτελεί έναν κατάλληλο βιολογικό δείκτη για την μελέτη των κιρκαδικών ρυθμών (Refinetti, 2010).



Εικόνα 8: Κιρκαδικός ρυθμός και ομοιοστατικός μηχανισμός της θερμοκρασίας του σώματος (Weinert, 2010)

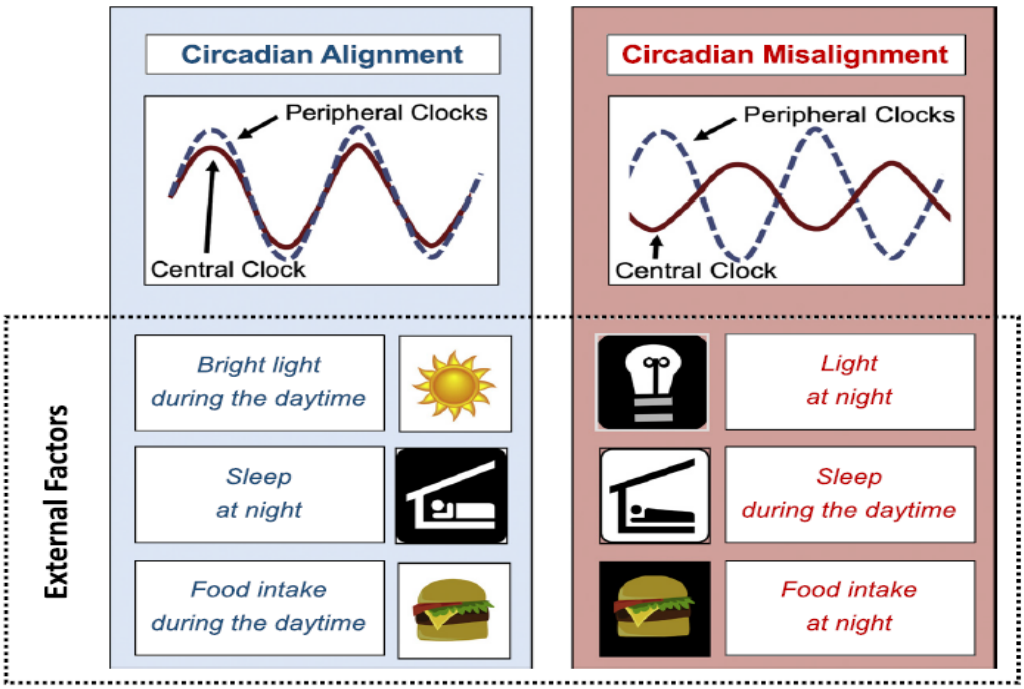
2.2.4. Διαθεσιμότητα της τροφής

Η πρόσληψη τροφής μπορεί να συγχρονίσει τα περιφερειακά ρολόγια, ανεξάρτητα από το κεντρικό ρολόι του SCN (Oda, 2015). Ειδικότερα, ο οργανισμός έχει την ικανότητα να ρυθμίζει την ενεργειακή ομοιόσταση και να συντονίζει τις καθημερινές λειτουργίες, όπως είναι η πρόσληψη τροφής, η δραστηριότητα, η διαχείρηση της ενέργειας μέσω της αποθήκευσης και της χρήσης αυτής για τις διάφορες διαδικάσίες, μέσω του νευροενδοκρινικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Garaulet, Ordovás and Madrid, 2010). Οι ημερήσιοι ρυθμοί της πρόσληψης τροφής έχουν την ικανότητα να είναι αυτό-εφαρμοζόμενοι, λόγω του ότι η πρόσληψη τροφής συνδέεται με το κιρκαδικό ρολόι μέσω μονοπατιών εισόδου και εξόδου, παρέχοντας στοιχεία και απαντώντας σε φυσιολογικές αποκρίσεις. Για αυτό το λόγο μπορούν

να χαρακτηριστούν ως περιβαλλοντικά ερεθίσματα *(zeitgebers)*, ελέγχοντας την περίοδο των κιρκαδικών ρολογιών στον εγκέφαλο και στα περιφερειακά όργανα (Ralph E. Mistlberger, 2011). Η πρόσληψη τροφής σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μέσα στην ημέρα (scheduled restricted feeding) μπορεί να επηρεάσει την οργάνωση των σημάτων εξόδου του κιρκαδικού συστήματος απουσίας του SCN (Mohawk, Green and Takahashi, 2012). Ειδικότερα, σε περίπτωση απουσίας τροφής για λίγες ώρες καθημερινά, μεταβάλλονται άμεσα διάφοροι ημερήσιοι φυσιολογικοί και συμπεριφορικοί ρυθμοί, όπως είναι η κινητική δραστηριότητα *(locomotor activity)*, η θερμοκρασία του σώματος, η έκκριση της κορτικοστερόνης και η γαστρεντερική κινητικότητα για να υπάρξει συσχέτιση με το ρυθμό της διαθεσιμότητας της τροφής (Stephan, 2002; Dibner, Schibler and Albrecht, 2010). Μάλιστα, το κιρκαδικό σύστημα έχει δημιουργήσει μια συμπεριφορά αναζήτησης τροφής, γνωστή και ως FAA. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από αυξημένη κινητικότητα του ατόμου λίγο πριν την ώρα του καθημερινού γεύματος και παραμένει σταθερή απέναντι στους διάφορους καθημερινούς κύκλους. Έτσι λοιπόν, η ικανότητα των οργανισμών να αναμένουν την ώρα του γεύματος έχει αναπτυχθεί επαρκώς, ώστε να εμφανίζεται ακόμα και όταν το γεύμα παρέχεται σε ασυνήθιστες ώρες. Η διαθεσιμότητα της τροφής αποτελεί βασικό παράγοντα για την επιβίωση των ανθρώπων, για αυτό το λόγο θεωρείται ότι η FAA αποτελεί εξελικτική προσαρμογή, προσφέροντας τη δυνατότητα στους οργανισμούς να αναπτύξουν ένα ευέλικτο και αποτελεσματικό πρόγραμμα αναζήτησης της τροφής. Σημαντικά δεδομένα δείχνουν ότι η FAA καθοδηγείται από ένα κιρκαδικό ρολόι που συγχρονίζεται μέσω της τροφής και το οποίο είναι διαφορετικό από το κεντρικό ρολόι στον SCN. Πολλά τέτοια κιρκαδικά ρολόγια έχουν ανακαλυφθεί στην περιοχή του εγκεφάλου και στους περιφερειακούς ιστούς και τα όργανα, επιβεβαιώνοντας ότι κάποιο από αυτά σχετίζεται με την FAA, γνωστά ως *Food Entrainable Oscillators* (FEOs) (Storch and Weitz, 2009). Αν και φαίνεται να υπάρχουν περισσότεροι του ενός FEOS στο σώμα μας, ο τόπος και ο τρόπος δράσης τους παραμένουν άγνωστοι. Επιπλέον, οι περιφερειακοί ταλαντωτές επηρεάζονται ισχυρά από τους ημερήσιους κύκλους πρόσληψης τροφής, οι οποίοι έχουν μικρή επίδραση στη φάση του SCN. Ωστόσο, όταν παρατηρείται θερμιδικός περιορισμός, οι συμπεριφορικές και φυσιολογικές λειτουργίες των κιρκαδικών ρυθμών, αλλά και η έκφραση των γονιδίων στον SCN μεταβάλλονται ή/και συγχρονίζονται στην ώρα του γεύματος. Συνεπώς, παράγοντες που σχετίζονται με την τροφή μπορούν να συγχρονίσουν δρώντας άμεσα στα γονίδια ρολογιού του SCN ή και έμμεσα μέσω κάποιας νευρικής οδού (Mendoza, 2006).

2.3. Διαταραχές των κιρκαδικών ρυθμών

Για πολλά δισεκατομμύρια χρόνια, το ηλιακό φως αποτελεί το συγχρονιστή του κιρκαδικού συστήματος για τη φυσιολογική λειτουργία πολλών διαδικασιών, όπως ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης, η θερμοκρασία του σώματος, ο μεταβολισμός, η κιρκαδική έκφραση των γονιδίων και η παραγωγή ορμονών, με καθημερινή επαναφορά αυτών στο 24ωρο μοτίβο (Stevens and Zhu, 2015). Τις τελευταίες δεκαετίες, το αστικό περιβάλλον στο οποίο ζούμε έχει αλλάξει σε μεγάλο βαθμό, λόγω της συνεχούς αύξησης του πληθυσμού στις μεγαλουπόλεις και της χρήσης του ηλεκτρικού φωτισμού τις βραδινές ώρες, επηρεάζοντας την ρυθμικότητα των κιρκαδικών ρυθμών (Stevens, 2009; Pot, 2017). Η έντονη αυτή αστικοποίηση επιδρά στην ποιότητα του ύπνου και τη διατροφική συμπεριφορά των ατόμων, οδηγώντας σε μια σειρά επιπτώσεων στην υγεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η διάρκεια και η ποιότητα του ύπνου έχουν μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως στα παιδιά**.** Παράλληλα, ο τρόπος ζωής των ανθρώπων και οι διατροφικές τους συνήθειες έχουν αλλάξει, μέσω της εργασίας κατά βάρδιες (shift work), των ακανόνιστων ωρών και σύστασης των γευμάτων (παράλειψη πρωινού και νυχτερινή πρόσληψη τροφής) και της πρόσβασης στο ηλεκτρικό φως οποιαδήποτε ώρα της ημέρας (Bedrosian, Fonken and Nelson, 2016; Pot, 2017). Έτσι λοιπόν, ο μεταβολισμός μας ελέγχεται τόσο από το κιρκαδικό σύστημα, όσο και από περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες, όπως είναι είναι το φως, ο ύπνος, η πρόσληψη τροφής και η φυσική δραστηριότητα. Σε περιπτώσεις που το εσωτερικό μας ρολόι δε συγχρονίζεται με τα περιβαλλοντικά σήματα, όπως είναι η έκθεση στο ηλεκτρικό φως κατά τη διάρκεια της νύχτας, ο ύπνος κατά τη διάρκεια της ημέρας ή η πρόσληψη τροφής το βράδυ, ο μεταβολισμός μας διαταράσσεται **(Εικ. 9)** (Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018).



Εικόνα 9: Κιρκαδικός συγχρονισμός και αποσυγχρονισμός (Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018)

2.3.1. Ορισμός και αίτια της χρονοδιαταραχής

Ο όρος χρονοδιαταραχή (*chronodisruption*) ή κιρκαδική διαταραχή (*circadian disruption*) αναφέρεται στο χρόνιο αποσυγχρονισμό των 24ωρων κιρκαδικών ρυθμών, οδηγώντας σε δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία των ανθρώπων (Erren and Reiter, 2009). Συγκεκριμένα, η χρονοδιαταραχή εμφανίζεται όταν το εσωτερικό κιρκαδικό ρολόι δεν συγχρονίζεται με τους εξωτερικούς παράγοντες και μπορεί να οδηγήσει είτε στην πλήρη απώλεια της ρυθμικότητας των ρυθμών ή στη μείωση του εύρους των ρυθμών ή στην αλλαγή των φάσεων συγχρονισμού μεταξύ του SCN και των περιφερειακών ρολογιών (Laermans and Depoortere, 2016). Διάφοροι παράγοντες ή παθολογικές καταστάσεις που μπορουν να επηρεάσουν τη φυσιολογική λειτουργία διαφόρων ορμονών και να οδηγήσουν σε αρνητικές επιδράσεις για την υγεία χαρακτηρίζονται ως χρονοδιαταρακτές (*chronodisruptors*), οι οποίοι μπορεί να έχουν ενδογενή ή εξωγενή δράση στις φυσιολογικές διαδικασίες του οργανισμού (Erren and Reiter, 2009). Οι αποσυντονιστές αυτοί σχετίζονται με: α) διαταραχές των εισροών πληροφοριών από το κεντρικό ρολόι του εγκεφάλου (συνεχής έκθεση στο φως, συχνή κατανάλωση τροφής,

μειωμένη άσκηση) ή έκθεση των συγχρονιστών του κιρκαδικού ρολογιού σε ασυνήθιστες ώρες (έκθεση στο φως το βράδυ, νυχτερινή πρόσληψη τροφής και άσκηση τις νυχτερινές ώρες) ή αλλαγές στην τοπική ώρα λόγω των ταξιδιών σε διαφορετικές ζώνες ώρας ή η νυχτερινή εργασία, β) διαταραχές των κιρκαδικών ταλαντωτών (αποσυντονισμός μεταξύ των ταλαντωτών μέσα στον SCN λόγω προχωρημένης ηλικίας ή γονιδιακών μεταβολών του ρολογιού, αλλά και αποσυγχρονισμός μεταξύ του κεντρικού και των περιφερειακών ρολογιών, γ) διαταραχές στην έξοδο των σημάτων από τον εγκέφαλο, όπως είναι η καταστολή της μελατονίνης και η απώλεια του ρυθμού της κορτιζόλης **(Εικ. 10).** Συνεπώς, οι ακανόνιστες ώρες στην έκθεση του φωτός και/ή στα γεύματα αποτελούν σημαντικούς παράγοντες του μη συγχρονισμού των κιρκαδικών ρυθμών, διαταρράσοντας την κιρκαδική ρυθμικότητα και την ομοιόσταση του ύπνου, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικών παραγόντων κινδύνου (Garaulet, Ordovás and Madrid, 2010).

2.3.2. Χρήση ηλεκτρικού φωτός

Όπως αναφέραμε σε άλλη ενότητα, ο κύκλος φωτός-σκοταδιού αποτελεί τον κύριο συγχρονιστή του κεντρικού ρολογιού στον SCN, έτσι ώστε, υπο ιδανικές συνθήκες, κατά τη διάρκεια της ημέρας να προωθούνται οι φυσιολογικές διαδικασίες, όπως η πρόσληψη τροφής, η σωστή λειτουργία του μεταβολισμού, η σωματική δραστηριότητα, οι γνωσιακές λειτουργίες, ενώ κατά τη διάρκεια της νύχτας να προωθείται ο ύπνος, η ανάπαυση και η νηστεία. Παρόλο αυτά, οι 24ωροι ρυθμοί της κοινωνίας και η ευρεία χρήση του ηλεκτρικού φωτισμού έχουν αλλάξει τις καθημερινές συνήθειες των ανθρώπων και την έκθεσή τους στον κύκλο φωτός-σκοταδιού (μειωμένη έκθεση στο φως της ημέρας και αυξημένη έκθεση στο φως τις νυχτερινές ώρες) (Kenneth P. *et al.*, 2013; Piosczyk *et al.*, 2014), επηρεάζοντας την υγεία (De La Iglesia *et al.*, 2015; Stevens and Zhu, 2015). Το φαινόμενο αυτό εμφανίστηκε τη δεκαετία του 1930, όταν τα ηλεκτρικά δίκτυα στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη παρείχαν το ηλεκτρικό ρεύμα, επιτρέποντας στους ανθρώπους να παραμένουν περισσότερη ώρα σε κλειστούς χώρους. Έτσι, η εύκολη πρόσβαση στο ηλεκτρικό φως σε καθημερινή βάση συνέβαλε στην αύξηση των δραστηριοτήτων σε εσωτερικούς χώρους, καθώς επίσης και της νυχτερινής εργασίας και των ωρών δραστηριοποίησης το βράδυ (Kenneth P. *et al.*, 2013). Η κατάσταση αφύπνισης κατά τη διάρκεια της νύχτας οδηγεί σε διαταραγμένες φυσιολογικές λειτουργίες

και συμπεριφορές, λόγω του κιρκαδικού αποσυγχρονισμού (McHill *et al.*, 2014). Επιπλέον, το τεχνητό φως δεν αποτελεί αποτελεσματική πηγή συγχρονισμού για τον SCN (Garaulet, Ordovás and Madrid, 2010). Παράλληλα, η έκθεση στο ηλεκτρικό φως μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό και το αίσθημα της πείνας, μέσω δύο μηχανισμών, δηλαδή του κιρκαδικού συστήματος και της φυσιολογικής διέργεσης (Cheung *et al.*, 2016), καθώς το κιρκαδικό σύστημα παρέχει χρονική ρύθμιση για διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες και συμπεριφορές, όπως η εγρήγορση, η πείνα και η όρεξη, η ινσουλινοευασθησία και η ευαισθησία στη γλυκόζη (Till Roenneberg *et al.*, 2013). Αντίθετα, η αυξημένη έκθεση στο ηλιακό φως μπορεί να συμβάλλει στη μείωση των επιπτώσεων υγείας, καθώς επίσης και των φυσιολογικών και νοητικών επιπτώσεων των κιρκαδικών διαταραχών (Roenneberg, Daan and Merrow, 2003; Kenneth P. *et αl.*, 2013). Επιπρόσθετα, η έκθεση στο φως κατά τις νυχτερινές ώρες έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών, όπως αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, γλυκόζης και GLP-1 μεταγευματικά, αλλά και αρνητικές επιδράσεις στην πέψη των υδατανθράκων (Hirota, Sone and Tokura, 2003; Gil-Lozano *et al.*, 2015; Albreiki, Middleton and Hampton, 2017). Επίσης η έκθεση στο "μπλε φως" *(blue light)* το βράδυ αυξάνει τη μέγιστη τιμή των μεταγευματικών επιπέδων της γλυκόζης (Cheung *et al.*, 2016). Σε μια ανάλυση χρονικής στιγμής *(cross-sectional analysis*) που πραγματοποιήθηκε σε >100.000 γυναίκες, φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση της έκθεσης σε ένα χώρο με έντονο φως κατά τη διάρκεια του ύπνου με αυξημένο BMI, περιφέρεια μέσης και αναλογίας μέσης/ισχύος (McFadden *et al.*, 2014). Επιπλέον, σε μια μελέτη κοορτής *(cohort study)* βρέθηκε ότι η βραδινή έκθεση των ηλικιωμένων στο φως το βράδυ (>3 lux) συσχετίστηκε με αύξηση του BMI κατά 10% μέσα στα επόμενα 10 χρόνια, αυξημένα επίπεδα των TG και LDL χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα της HDL (Obayashi *et αl.*, 2013; Obayashi *et αl.*, 2016). Τέλος, η αυξημένη έκθεση στο ηλεκτρικό φως το βράδυ σχετίζεται με αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη τύπου ΙΙ κατά 51% (Obayashi *et al.*, 2014).

2.3.3. Διαταραχές ύπνου-αφύπνισης

Με την ολοένα και αυξανόμενη επίδραση της αστικοποίησης στις αναπτυγμένες, αλλά και αναπτυσσόμενες χώρες, ο τρόπος ζωής των ανθρώπων έχει αλλάξει σημαντικά, επιδρώντας στον κύκλο ύπνου-αφύπνισης (Pot, 2017). Επιπλέον, οι συνθήκες στις βιομηχανοποιημένες

κοινωνίες επιβάλλουν ένα μονοφασικό πρότυπο ύπνου, στο οποίο οι άνθρωποι κοιμούνται κυρίω τη (Piosczyk *et al.*, 2014). Ωστόσο, τα πρότυπα ύπνου μπορούν να διαφέρουν στις διάφορες κοινωνίες και χώρες, λόγω της δημογραφικής δομής του πληθυσμού, την οικονομική ανάπτυξη, τις εργασιακές ώρες, της κουλτούρας και της χρήσης της τεχνολογίας (Pot, 2017).

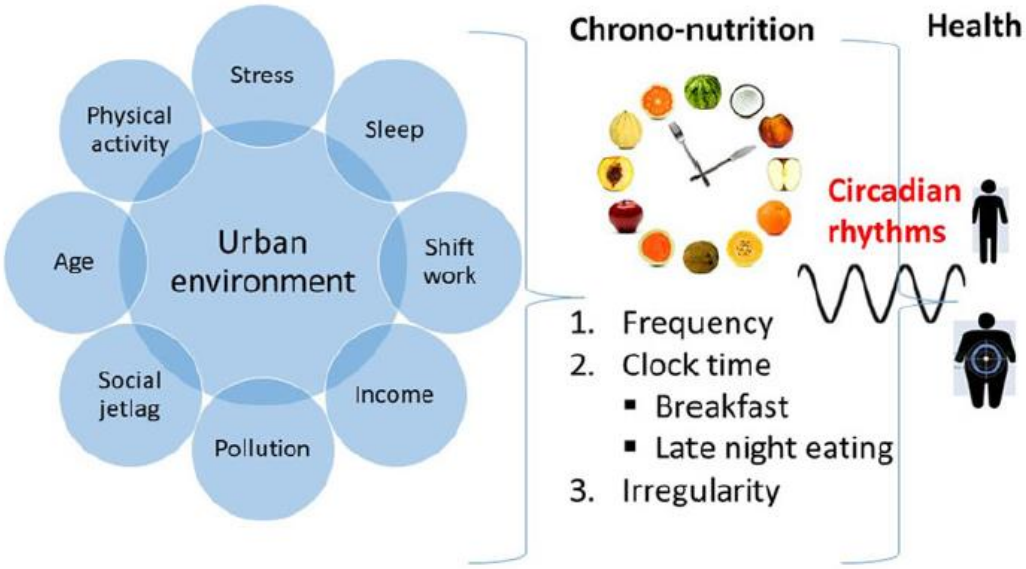
Ο ύπνος αποτελεί βασικό ρυθμιστή του ενεργειακού μεταβολισμού, της ρύθμισης της γλυκόζης και της όρεξης (Koren, O'Sullivan and Mokhlesi, 2015). Τα τελευταία χρόνια αρκετές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί για τις επιπτώσεις της διάρκειας του ύπνου και της διατροφικής συμπεριφοράς στην πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικών ασθενειών (Pot, 2017). Ο ύπνος και οι κιρκαδικοί ρυθμοί επιδρούν άμεσα στον ενεργειακό μεταβολισμό, ενώ σχετίζονται με τις μεγαλύτερες επιδημιολογικές ασθένειες, την παχυσαρκία και το διαβήτη (Wolk and Somers, 2007; Laposky *et al.*, 2008). Σε μια μελέτη παρατηρήθηκε ότι μετά από μερική στέρηση του ύπνου, αυξήθηκε η ενεργειακή πρόσληψη από σνακ με υψηλότερη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες ή λίπος (Nedeltcheva *et al.*, 2009; Weiss *et al.*, 2010), ενώ σε μικρής διάρκειας ύπνου παρατηρήθηκε αυξημένο αναπνευστικό πηλίκο (RQ), που σχετίζεται με αυξημένη οξείδωση των υδατανθράκων (Nedeltcheva *et al.*, 2010; Westerterp-Plantenga, 2016). Ακόμη σε μια άλλη μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την NHANES στις Η.Π.Α. τα έτη 2007-2008 από 5587 ενήλικες, διαπιστώθηκε ότι η ενεργειακή πρόσληψη διαφέρει μεταξύ των ατόμων που κοιμούνται πολύ λίγες ώρες (very short sleepers) (<5 ώρες/νύχτα, 8519 KJ), αυτών που κοιμούνται λίγες ώρες (short sleepers) (5-6 ώρες/νύχτα, 9209 KJ) και αυτών που κοιμούνται αρκετές ώρες (long sleepers) (>9 ώρες/νύχτα, 8058 kJ) σε σύγκριση με τα άτομα που κοιμούνται σε ένα φυσιολογικό εύρος (normal sleepers) (7-8 ώρες / νύχτα, 9000 kJ) (p = 0, 001). Επιπλέον, τα άτομα που κοιμούνταν λίγες ώρες (short sleepers) είχαν μικρότερη ποικιλία τροφίμων στο διαιτολόγιο τους, καθώς και μικρότερα ποσοστά πρόσληψης πρωτεϊνών, υδατανθράκων, φυτικών ινών και λίπους σε σύγκριση με τα άτομα που κοιμόντουσαν σε ένα φυσιολογικό εύρος ωρών (normal sleepers) (Grandner *et al.*, 2013). Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνονται από μελέτες κλινικής παρέμβασης που έδειξαν επίσης μεγαλύτερη πρόσληψη σνακ κατά τη διάρκεια περιόδων περιορισμού του ύπνου σε σχέση με το φυσιολογικό εύρος ωρών του ύπνου (7-8 ώρες/νύχτα) (Nedeltcheva *et al.*, 2009). Επίσης, φαίνεται ότι το μακροθρεπτικό συστατικό που εμφανίζεται σε μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε περιόδους περιορισμού του ύπνου είναι το λίπος (St-Onge *et al.*, 2011; St-Onge, Mikic and Pietrolungo, 2016). Παρόμοιες μελέτες έχουν γίνει για την επίδραση των τροφίμων και των

διατροφικών συνηθειών στον ύπνο, καθώς δεν είναι ακόμα κατανοητό αν ο ύπνος επηρεάζει τη διαιτητική πρόσληψη ή το αντίθετο (Pot, 2017). Σε μελέτες παρατήρησης έχει φανεί ότι δίαιτα υψηλή σε λίπος έχει συσχετισθεί με διαταραχές του ύπνου (Tan *et al.*, 2015), ενώ γυναίκες που ακολουθούν το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής έχουν συσχετιστεί με λιγότερες αϋπνίες (Jaussent *et al.*, 2011). Συνεπώς, η ανεπαρκής διάρκεια ύπνου, αλλά και η κακή ποιότητα αυτού, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών ύπνου, μπορεί να ευθύνονται για τη μη φυσιολογική λειτουργία πολλών συστημάτων (Grandner, 2017) και την εμφάνιση μεταβολικών και ψυχικών διαταραχών, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτη τύπου ΙΙ, παχυσαρκία, ψυχικές διαταραχές, ινσουλινοαντίσταση, αυξημένο σωματικό βάρος, μειωμένη απόδοση και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Μάλιστα ο περιορισμός του ύπνου σε υγιή ενήλικα άτομα συνδέθηκε με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης το βράδυ, μεταβολές στη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μειωμένα επίπεδα της ανορεξιογόνου λεπτίνης και αύξηση των επιπέδων της ορεξιογόνου γκρελίνης (Spiegel *et al.*, 2005; Buxton *et al.*, 2010). Τέλος, η μικρή διάρκεια ύπνου έχει συσχετιστεί με αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών όπως της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α) και της Ιντερλευκίνης 6 (IL-6), αλλά και με μειωμένη παραγωγικότητα και αυξημένο κίνδυνο τραυματισμών (Luyster *et al.*, 2012).

2.3.4. Διατροφικές συνήθειες

Το αστικό περιβάλλον στο οποίο ζούμε περιλαμβάνει πολλούς παραγόντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής μας και τη διατροφή, όπως είναι η εργασία κατά βάρδιες, η φυσική δραστηριότητα, το εισόδημα, το άγχος, ο ύπνος, η ρύπανση, το κοινωνικό jed lag, επιδρώντας έτσι στην υγεία (**Εικ. 10).** Στη σημερινή κοινωνία, η ενασχόληση των ατόμων με πολλές δραστηριότητες μέσα στην ημέρα έχει σαν αποτέλεσμα την κατανάλωση τροφής σε ασυνήθιστες ώρες, πολλές φορές εκτός σπιτιού. Οι ασταθείς ώρες πρόσληψης τροφής συχνά μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχές του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, φωτός-σκοταδιού και νηστείας-σίτισης, οι οποίες μακροπρόσθεσμα σχετίζονται με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης, πυροδοτώντας την εμφάνιση μεταβολικών ασθενειών, όπως ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Almoosawi *et al.*, 2018). Ένας πιθανός μηχανισμός αυτού του φαινομένου που επηρεάζει τη διατροφική

συμπεριφορά του ατόμου είναι το είδος του χρονότυπου *(chronotype)*, δηλαδή η κιρκαδική τυπολογία του καθενός που ορίζεται ως μια εκδήλωση συμπεριφοράς του ατόμου αποκρινόμενη στο εσωτερικό κιρκαδικό ρολόι του. Η κατάταξη στο είδος του χρονότυπου μπορεί να επιτευχθεί με πολλές μεθόδους και τα άτομα διακρίνονται αναλογα με το αν η δραστηριοποίηση τους κυμαίνεται την ημέρα ή τη νύχτα, πρωινός και βραδινός χρονότυπος, αντίστοιχα (Almoosawi *et al.*, 2018). Επιπλέον, για να εξετάσουμε την επίδραση της αστικοποίησης στα διατροφικά πρότυπα των ανθρώπων, η βασική διαδικασία με την οποία αυτό συμβαίνει είναι η διατροφική μετάβαση *(nutrition transition)*, δηλαδή οι αλλαγές των διατροφικών συνηθειών, οι οποίες συμπίπτουν με τις οικονομικές, δημογραφικές και επιδημιολογικές αλλαγές, όπως είναι η μετάβαση από ένα διαιτητικό πλάνο πλούσιο σε φυτικές ίνες και δημητριακά, σε ένα δυτικού τύπου διαιτολόγιο, με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε σάκχαρα, λιπαρά και ζωικά τρόφιμα (Pot, 2017). Συνεπώς, η ακανόνιστη και ασυνεπής ώρα κατανάλωσης της τροφής, αλλά και οποιαδήποτε διαταραχή των ομοιοστατικών μηχανισμών της ενέργειας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση χρόνιων ασθενειών, όπως παχυσαρκία, καρκίνο και διαβήτη τύπου ΙΙ (Froy, 2007; Wolk and Somers, 2007; Adamantidis and de Lecea, 2008; Mesas *et al.*, 2012). Το φαινόμενο αυτό έχει επιδεινωθεί μέσω της πρόσβασης στο "γρήγορο" φαγητό και των επεξεργασμένων τροφίμων (Samuelson G., 2000; Bertéus Forslund *et al.*, 2005).



Εικόνα 10 : Επιδράσεις του αστικού περιβάλλοντος στη χρονοδιατροφή (Oda, 2015)

Για να περιγράψουμε το χρονοδιάγραμμα της διατροφής, χρείαζεται να λάβουμε υπόψη τρεις παραμέτρους του χρόνου: α) παρατυπία *(irregularity)* (ασυνέπεια ή ασυνεπής ρουτίνα γεύματος), β) συχνότητα *(frequency)* (αριθμός γευμάτων ή ημερήσια διατροφικά επεισόδια) και γ) χρόνος ρολογιού *(clock time)* (πραγματικός χρόνος πρόσληψης), όπως για παράδειγμα η παράλειψη πρωινού και η κατανάλωση φαγητού αργά τα βράδυ **(Εικ. 10)** (Pot, Hardy and Stephen, 2014; Pot, 2017). Μία από τις πρώτες επιδημιολογικές έρευνες στο τομέα της χρονοδιατροφής έδειξε ότι οι άνθρωποι που έχουν ασυνεπείς διατροφικές συνήθειες είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου, παρόλο που κατανάλωναν λιγότερες θερμίδες από την ομάδα που είχε προγραμματισμένα γεύματα. Τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης εξέτασαν την επίδραση ενός κανονικού και μη κανονικού προτύπου διατροφής στη θερμογένεση της τροφής, στην ινσουλινοευαισθησία και στο λιπιδαιμικό προφιλ της νηστείας σε αδύνατες και παχύσαρκες γυναίκες και έδειξαν ότι τα ακανόνιστα σε ώρα γεύματα είχαν δυσμενείς επιδράσεις στην ινσουλινοευασθησία και τη χοληστερόλη πλάσματος, τα οποία αποτελούν παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων και μεταβολικού συνδρόμου (Sierra-Johnson *et al.*, 2008). Τέλος, φαίνεται ότι οι κυριότεροι παράγοντες που επιδρούν στη λειτουργία των κιρκαδικών ρολογιών και των διατροφικών προτύπων είναι το πρωινό και η κατανάλωση τροφής αργά το βράδυ (Pot, Hardy and Stephen, 2014).

2.3.5. Εργασιακό ωράριο

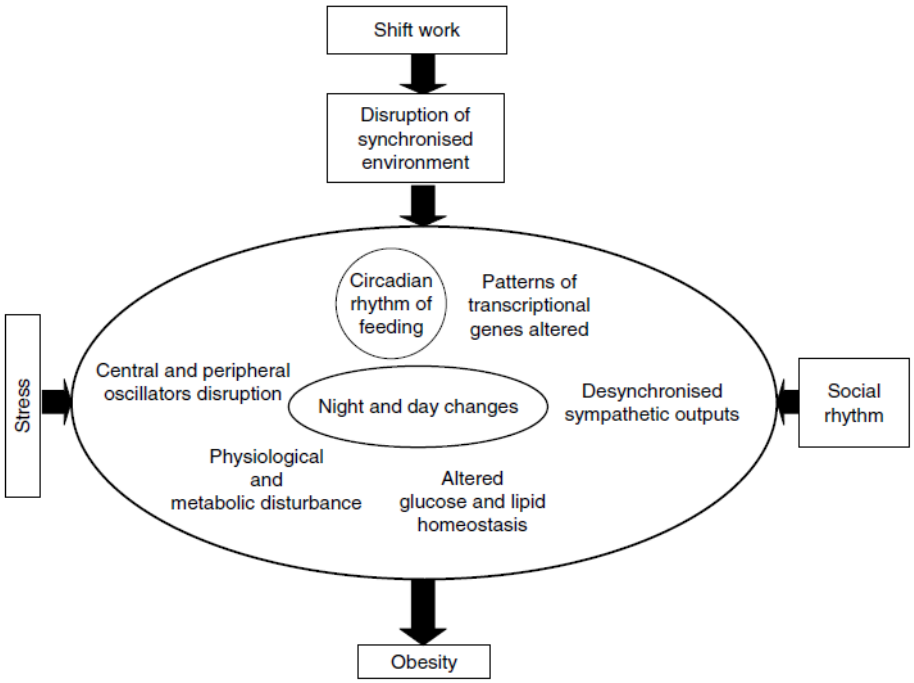
Τις τελευταίες δεκαετίες, οι άνθρωποι έχουν τη δυνατότητα να επεμβαίνουν στις περιβαλλοντικές συνθήκες, υιοθετώντας ένα νυχτερινό τρόπο ζωής ενάντια στον κύριο συγχρονιστή του κιρκάδιου ρολογιού, τον κύκλο φωτός-σκοταδιού (Johnston, 2014b; Laermans and Depoortere, 2016). Η αύξηση της βιομηχανικής και κοινωνικής δραστηριότητας, έχει μεταβάλλει τα ωράρια εργασίας με ένα ποσοστό κοντά στο 20% του εργατικού δυναμικού της Ευρώπης να εργάζεται τις νυχτερινές ώρες (Costa, 2003).

Με τον όρο εργασία κατά βάρδιες *(shift work)* αναφερόμαστε σε καταστάσεις κατά τις οποίες οι εργαζόμενοι δουλεύουν σε ασυνήθιστες ώρες μέσα στο 24ωρο (Esquirol *et al.*, 2009).

Γενικότερα, ο όρος αυτός αναφέρεται στον τρόπο οργάνωσης των ημερήσιων εργασιακών ωρών σε διαφορετικές ομάδες ανθρώπων και εργασίας που δουλεύουν συνεχόμενα πάνω από το φυσιολογικό 8ωρο κατά τη διάρκεια ενός 24ωρου. Υπάρχουν διαφορετικά συστήματα εργασίας, όπως είναι η παρουσία ή απουσία της βραδινής εργασίας (night work), η διάρκεια της εργασίας (π.χ. 6-12 ώρες), η μερικής απασχόληση εργασία, η εργασία μόνο τα σαββατοκύριακα, το συνεχές ή διακοπτόμενο ωράριο μέσα στην εβδομάδα, αλλά και η χρονική διάρκεια του ασταθούς εργασιακού ωραρίου (Costa, 2003). Το 2007, η Διεθνής Υπηρεσία Έρευνας σχετικά με τον Καρκίνο (IARC) ταξινόμησε την εργασία κατά βάρδιες ως πιθανό καρκινογόνο για τον άνθρωπο (Class 2A) (Straif *et al.*, 2007; Ferrell and Chiang, 2015; Pot, 2017). Συνεπώς, διαφορετικά συστήματα εργασίας έχουν διαφορετική επίδραση στην υγεία και την ευημέρια των εργαζομένων, με την νυχτερινή εργασία να αποτελεί το σοβαρότερο παράγοντα κινδύνου για την υγεία των ανθρώπων και αποσυγχρονισμού του κιρκαδικού συστήματος (Costa, 2003; Laermans and Depoortere, 2016).

Η εργασία κατά βάρδιες, το εναλλασόμενο ωράριο και η νυχτερινή εργασία σχετίζονται με τον αποσυγχρονισμό του εσωτερικού κιρκαδικού ρολογιού με το φως του περιβάλλοντος, αλλά και με την ώρα του γεύματος, διαταράσσοντας την οργάνωση μεταξύ των κιρκαδικών ταλαντωτών, οδηγώντας στη μη φυσιολογική λειτουργία διαφόρων ρυθμών, όπως είναι οι ρυθμοί του ύπνου και της αφύπνισης, αλλά και της νηστείας και της πρόσληψης τροφής. Οι αλλαγές στο εργασιακό ωράριο από μέρα σε νύχτα οδηγούν στην αλλαγή της φάσης του κιρκαδικού ρολογιού, αλλά όχι στην πλήρη αναστροφή της φάσης, εκτός από τις περιπτώσεις των μόνιμων νυχτερινών εργαζομένων, σε μια προσπάθεια του κιρκαδικού ρολογιού να προσαρμοστεί στις αλλαγές της ώρας εργασίας όσο το δυνατόν γρηγορότερα (Costa, 2003; Johnston, 2014b). Ο SCN ελέγχει την οργάνωση του κιρκαδικού συστήματος μέσω της ώρας της ενεργειακής πρόσληψης και δαπάνης, για αυτό και αλλαγές στο μεταβολισμό μπορούν να επηρεάσουν τους κιρκαδικούς ρυθμούς (Rutter, Reick and McKnight, 2002). Επιπλέον, τα άτομα που δουλεύουν το βράδυ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να οδηγηθούν σε αυξημένο σωματικό βάρος και παχυσαρκία σε σχέση με αυτούς που δουλεύουν την ημέρα (Antunes *et al.*, 2010). Παράλληλα, οι αλλαγές στα διαιτητικά πρότυπα μπορεί να οδηγήσουν στον αποσυγχρονισμό μεταξύ του κεντρικού ρολογιού και των περφερειακών ρολογιών, διαταρράσοντας τη φυσιολογική λειτουργία του μεταβολισμού, της πείνας και του κορεσμού (Lowden *et al.*, 2010; Laermans and Depoortere, 2016), ενώ η ώρα κατανάλωσης της τροφής

σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα του μεταβολισμού μας (Scheer *et al.*, 2009). Μάλιστα, η βραδινή πρόσληψη τροφής σχετίζεται με αυξημένο σωματικό βάρος, ενώ το αντίστροφο παρατηρείται με την κατανάλωση τροφής το πρωί. Συνεπώς, η κατανάλωση φαγητού κατά τη διάρκεια της νυχτερινής εργασίας πιθανώς οφείλεται για την εμφάνιση των κιρκαδικών διαταραχών (Antunes *et al.*, 2010). Ενώ, οι εργαζόμενοι κατά βάρδιες δηλώνουν φυσιολογική ενεργειακή πρόσληψη μέσα στην ημέρα, φαίνεται να έχουν διαταραγμένο διατροφικό πρότυπο, το οποίο χαρακτηρίζεται από ακανόνιστες ώρες φαγητού, αυξημένο αριθμό μικρογευμάτων (snacks) και κορεσμένων λιπαρών και μικρότερη κατανάλωση των κυρίως γευμάτων (Esquirol *et al.*, 2009). Τέλος, τα άτομα αυτά σχετίζονται με αυξημένο σωματικό βάρος, αντίσταση στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμία και η ινσουλινοαντίσταση **(Εικ. 11)** (Aparecida Crispim *et al.*, 2007; Antunes *et al.*, 2010).



Εικόνα 11: Το μοντέλο των χρονοδιαταραχών της εργασίας κατά βάρδιες (Antunes *et al.*, 2010)

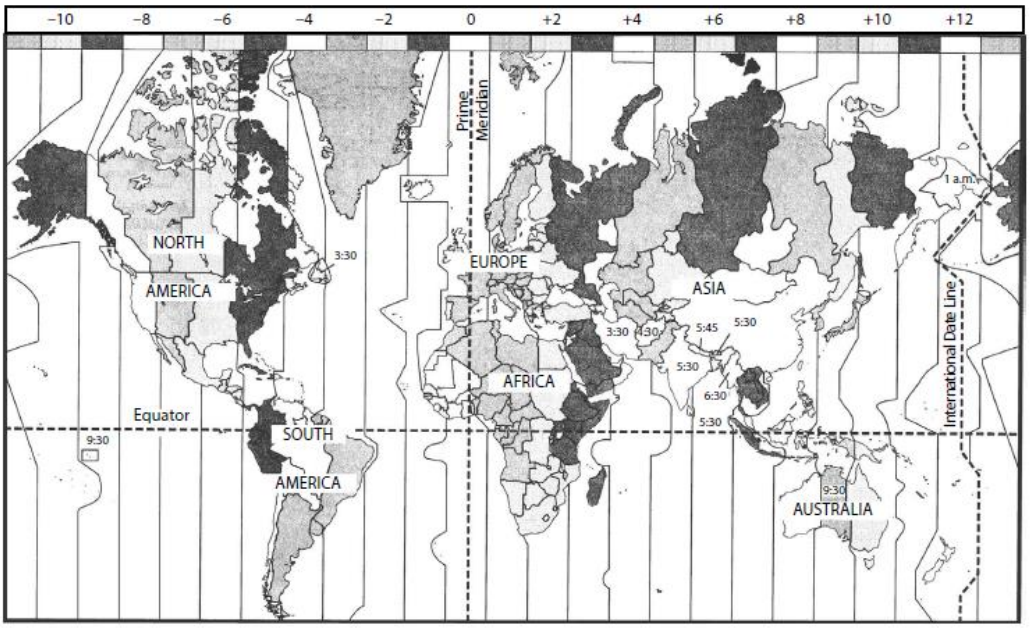
2.3.6. Jet lag

Το jet lag ή αλλιως χρονική υστέρηση βιολογικού ρολογιού είναι μια κατάσταση που

προκύπτει από τις επαναλαμβανόμενες μετακινήσεις σε διαφορετικές ωρολογιακές ζώνες στη γη σε σύντομο χρονικό διάστημα και αποτελεί μια από τις συχνότερες διαταραχές της κιρκαδικής ρυθμικότητας (Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, no date; Laermans and Depoortere, 2016). Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται όταν τα άτομα διασχίζουν πολλές ωρολογιακές ζώνες (πάνω από 3) (Waterhouse *et al.*, 2007) και είναι αρκετά συχνό στο πλήρωμα του αεροπλάνου κατά τη διάρκεια των ταξιδιών, λόγω των μεταφορών σε περιοχές με διαφορετικές ωρολογιακές ζώνες σε σύντομο χρονικό διάστημα, αλλά παρατηρείται και στον καθένα που μπορεί να κάνει μακρινά ταξίδια (πχ. από Νεα Υόρκη στο Λονδίνο) **(Εικ. 12)** (Johnston, 2014b; Refinetti, 2016). Παρόμοιες επιδράσεις μπορεί να έχουν και οι οδηγοί φορτηγών που διασχίζουν πολλά χιλιόμετρα σε διαφορετικές χώρες και σε μικρό χρονικό διάστημα (Waterhouse *et al.*, 2007).

Η κατάσταση αυτή σχετίζεται με τον προσωρινό αποσυγχρονισμό του SCN, άρα και των υπόλοιπων ταλαντωτών του σώματος, λόγω των απότομων αλλαγών στον κύκλο φωτός-σκοταδιού, οδηγώντας σε διάφορες μεταβολικές, καρδιαγγειακές, ψυχολογικές μεταβολές που επηρεάζουν τη φυσιολογική λειτουργία του σώματος (Vosko, Colwell and Avidan, 2010). Ειδικότερα, αποτελεί μια κατάσταση στην οποία το εσωτερικό ρολόι δεν έχει προλάβει να προσαρμοστεί έγκαιρα στις γρήγορες αλλαγές των περιβαλλοντικών σημάτων (Waterhouse *et al.*, 2007). Μετά από μια απότομη αλλαγή, όπως αυτή των ωρολογιακών ζωνών, το κιρκαδικό σύστημα υιοθετεί ένα καινούριο χρονοδιάγραμμα, όπου για κάθε ωρολογιακή ώρα διαφορά απαιτείται μια μέρα προσαρμογής στον τόπο προορισμού, ενώ η προσαρμογή του οργανισμού στη νέα ώρα είναι δυσκολότερη για όσους ταξιδεύουν προς τα ανατολικά σε σύγκριση με εκείνους που ταξιδεύουν δυτικά (Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, no date). Κατά συνέπεια, οι ταλαντωτές του κιρκαδικού συστήματος βρίσκονται εκτός φάσης με τον κεντρικό βηματοδότη του SCN, συνεπώς και μεταξύ τους, οδηγώντας σε μια σειρά συμπτωμάτων (Vosko, Colwell and Avidan, 2010), όπως μειωμένη ποιότητα ύπνου και καθυστέρηση έναρξης αυτού, αυξημένη υπνηλία, πρώιμη αφύπνιση, μειωμένη πνευματική και φυσική απόδοση κατά τη διάρκεια της ημέρας, κόπωση, πονοκέφαλος, ευερεθιστότητα και αδυναμία συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια της ημέρας, γαστρεντερικές διαταραχές (δυσπεψία, απώλεια όρεξης, διάρροια). Τα συμπτώματα μπορεί να διαρκέσουν μέρες ή και εβδομάδες, καθώς η σοβαρότητα του jet lag αυξάνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των ωρολογιακών ζωνών και εξαρτάται από το χρονότυπο και την ηλικία του ατόμου, αλλά και από την κατεύθυνση των

ωρολογιακών ζωνών, ενώ αποτελεί συχνό φαινόμενο σε επιχειρηματίες, πολιτικούς και αθλητές που ταξιδεύουν αρκετά συχνά (Arendt, 2009; Charmane Eastman and Burgess Helen J., 2009; Vosko, Colwell and Avidan, 2010; Laermans and Depoortere, 2016; Refinetti, 2016). Ωστόσο, πολλά από αυτά τα συμπτώματα, όπως η κούραση του ταξιδιού (travel fatigue), ο πονοκέφαλος, ο αποπροσανατολισμός και η υπνηλία εμφανίζονται κατά τη διάρκεια οδικών ταξιδιών μεγάλης διάρκειας και εξαφανίζονται λίγο μετά την άφιξη στον προορισμό τους (Reilly, Waterhouse and Edwards, 2005). Επιπλέον, υπάρχει πιθανότητα αλλαγής της ώρας των γευμάτων λόγω των μεγάλων ταξιδιών, γεγονός που χρονίως μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και διαβήτη τύπου ΙΙ (Charmane Eastman and Burgess Helen J., 2009).



Εικόνα 12: Ωρολογιακές ζώνες. Ο πλανήτης χωρίζεται σε 24 ωρολογιακές ζώνες, ξεκινώντας από το Greenwich της Αγγλίας. Όταν είναι μεσάνυχτα στο Λονδίνο, στην Καλιφόρνια είναι 4 πμ (GMT −8) και στην Ιαπωνία είναι 9 μμ (GMT+9) (Refinetti, 2016)

Από την άλλη μεριά, η κοινωνική χρονική υστέρηση του βιολογικού ρολογιού *(social jet lag)* ασκεί πολύ μεγαλύτερη επιρροή στους ανθρώπους από ότι οι μετατοπίσεις σε διαφορετικές ωρολογιακές ζώνες (Bedrosian, Fonken and Nelson, 2016). Με τον όρο social jet lag αναφερόμαστε στην κατάσταση κατά την οποία ένα άτομο κοιμάται αργά και ξυπνά τουλάχιστον 2 ώρες αργότερα τα Σαββατοκύριακα με πάνω από το 50% του πληθυσμού της

σύγχρονης κοινωνίας να αντιμετωπίζει αυτό το φαινόμενο. Το *social jet lag* αναφέρεται στις διαφορές μεταξύ του εσωτερικού κιρκαδικού ρολογιού του κάθε ατόμου και του κοινωνικού ρολογιού και σχετίζεται με αυξημένο BMI (Roenneberg *et al.*, 2012; Bedrosian, Fonken and Nelson, 2016). Οι διαφορές στο συγχρονισμό των κιρκαδικών ρυθμών φαίνεται να επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τα είδη των χρονοτύπων (*chronotypes*) των ανθρώπων. Ειδικότερα, οι χρονότυποι πιθανώς σχετίζονται με το κοινωνικό *jet lag*, καθώς οι πρωινοί χρονότυποι (*larks*) φαίνεται να ξυπνάνε τακτικά νωρίς το πρωί και να δυσκολεύονται να κοιμηθούν αργά το βράδυ, ενώ οι βραδινοί χρονότυποι (*owls*) δραστηριοποιούνται τη νύχτα και κοιμούνται το πρωί και αρκετές ώρες μέσα στην ημέρα. Παρόλο που τα περισσότερα χρονοδιαγράμματα εργασίας ξεκινάνε το πρωί και είναι κατάλληλα για τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης, ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού χαρακτηρίζονται ως *owls*. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, ο συνδυασμός της καθυστερημένης ώρας ύπνου το βράδυ, η οποία ελέγχεται από το εσωτερικό ρολόι και του πρωινού ξυπνήματος, το οποίο ρυθμίζεται από το εξωτερικό περιβάλλον (κοινωνικές υποχρεώσεις) να οδηγεί τους owls στη διαταραχή των κιρκαδικών ρυθμών και στην αναπλήρωση του "χαμένου" ύπνου της εβδομάδας κατά τη διάρκεια του σαββατοκύριακου, αυξάνοντας τη διάρκεια ύπνου εκείνες τις μέρες. Επιπλέον, οι *owls* αναφέρουν συχνότερα χαμηλότερη ποιότητα ύπνου από τους *larks.* Παράλληλα, μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του χρονότυπου και της ψυχολογικής κατάστασης του ατόμου, με τους *owls* να αναφέρουν ψυχολογικές και ψυχοσωματικές διαταραχές σε συχνότερη βάση από τους *larks* (Arendt, 2009).

2.3.7. Γήρανση

Η γήρανση σχετίζεται με την πτώση πολλών βιολογικών λειτουργιών του σώματός και άρα και των βιολογικών ρυθμών και του κιρκαδικού συστήματος. Ειδικότερα, επηρεάζει όλες τις συνιστώσεις των κιρκαδικών ρυθμών, δηλαδή τα μονοπάτια εισόδου, τον κεντρικό βηματοδότη και των μονοπατιών εξόδου της πληροφορίας στους ιστούς και τα όργανα (Lucas-Sánchez *et al.*, 2012). Η κατάσταση αυτή σχετίζεται με διαταραχή των κιρκαδικών ρυθμών και αποσυγχρονισμό των φάσεων μεταξύ των ρολογιών (Weinert, 2000). Επιπλέον, ένας πιθανός μηχανισμός των διαταραχών των ρυθμών είναι η μειωμένη ικανότητα του ματιού να μεταδίδει τα φωτεινά σήματα στον SCN, με αποτέλεσμα άτομα άνω των 55 ετών να λαμβάνουν τις

πληροφορίες από το φως κατά το ήμισυ σε σύγκριση με άτομα των 25 ετών (Turner and Mainster, 2008). Επιπρόσθετα, αλλαγές που σχετίζονται με τα μονοπάτια εξόδου, οφείλονται στην άμεση επίδραση της γήρανσης ή στην έμμεση φθορά των μονοπατιών εισόδου, αλλά και σε οποιαδήποτε άλλη συνιστώσα του κιρκαδικού συστήματος, καθώς αποτελεί το τελευταίο μονοπάτι για την εξαγωγή της πληροφορίας στο υπόλοιπο σώμα. Γενικότερα, οι διαταραγμένοι ρυθμοί λόγω γήρανσης σχετίζονται με μειωμένο πλάτος και αλλαγή της φάσης των κιρκαδικών ρυθμών, αλλά και την μειωμένη ικανότητα των ρυθμών στην προσαρμογή σε νέες καταστάσεις και στην πρόβλεψη γεγονότων (Lucas-Sánchez *et al.*, 2012). Ακόμα, με την πάροδο της ηλικίας, τα γονίδια ρύθμισης των κιρκαδικών ρυθμών αποδιοργανώνονται σε κυτταρικό επίπεδο και το κεντρικό ρολόι χάνει την ικανότητά του να συντονίζεται στην τοπική ώρα, οδηγώντας στην απώλεια του κιρκαδικού συγχρονισμού μεταξύ των βιολογικών συστημάτων και λειτουργιών, αλλά και σε διαταραχές των ομοιοστατικών μηχανισμών. Αντίθετα, ότι διαταραχές των κιρκαδικών ρυθμών μπορούν να επιταχύνουν τη διαδικασία της γήρανσης (Gibson, Williams and Kriegsfeld, 2009).

2.3.8. Επιπτώσεις αποσυγχρονισμού των κιρκαδικών ρολογιών

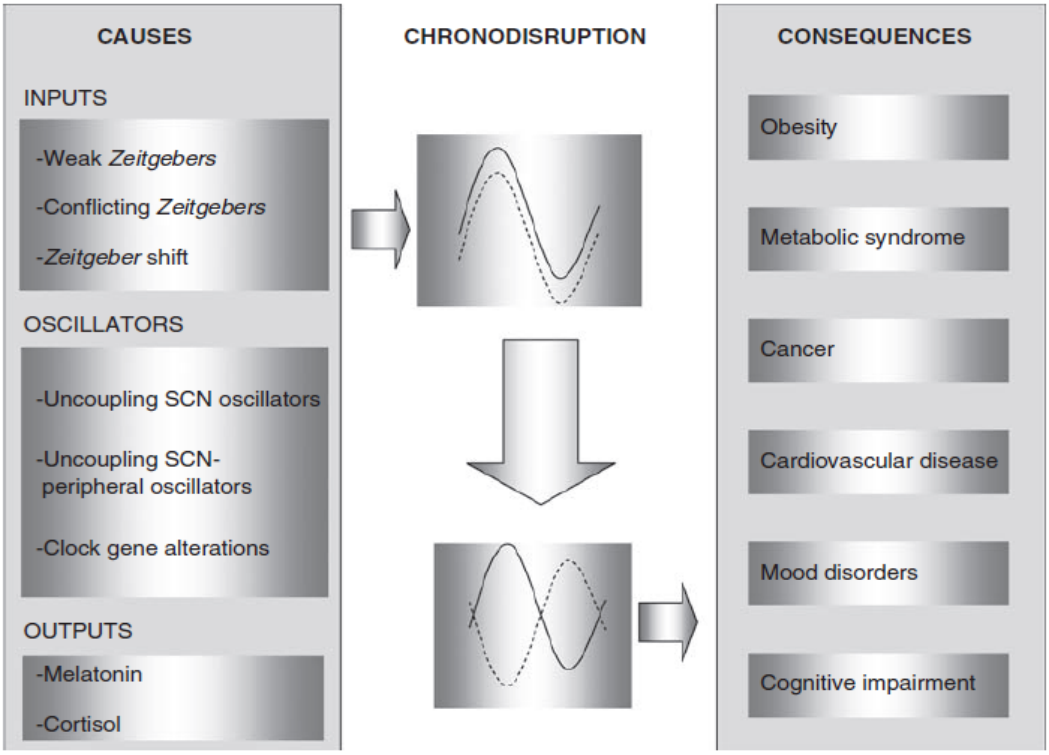
Τα τελευταία χρόνια, η επίδραση της χρονοδιαταραχής στους κιρκαδικούς ρυθμούς έχει αποτελέσει σημαντικό τομέα μελέτης και διερεύνησης. Ειδικότερα, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικών καταστάσεων, όπως πρόωρη γήρανση, καρδιαγγειακά νοσήματα, ψυχολογικές και γνωστικές διαταραχές, παχυσαρκία, καρκίνο και μεταβολικό σύνδρομο **(Εικ. 13**). Μάλιστα, φαίνεται ότι οι διαταραχές του κιρκαδικού συστήματος σχετίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό με την εμφάνιση παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου, καρδειαγγειακών νοσημάτων και γαστρεντερικών διαταραχών (Garaulet, Ordovás and Madrid, 2010; Ferrell and Chiang, 2015).

Κάτω από ιδανικές συνθήκες, τα κεντρικά και περιφρειακά ρολόγια συγχρονίζονται μεταξύ τους. Ωστόσο, η καθημερινότητα και ο δυτικός τρόπος ζωής της σημερινής κοινωνίας δεν επιτρέπουν στους ρυθμούς αυτούς να δρούν πάντα από κοινού. Λόγω των διαφορετικών σημάτων εισόδου στα κεντρικά και τα περιφερειακά ρολόγια, αλλαγές στην ώρα της

πρόσληψης τροφής, μπορούν να αποσυχρονίσουν τους περιφερειακούς ταλαντωτές από τον κεντρικό βηματοδότη (Mendoza, 2006). Ειδικότερα, σε μια μελέτη, στην οποία εξετάστηκε η συσχέτιση της ώρας γεύματος με την αποτελεσματικότητα της απώλειας σωματικού βάρους, φάνηκε ότι σε ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους 20 εβδομάδων σε 420 υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα (BMI>26 Kg/m^2), η ώρα του γεύματος σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα του προγράμματος, ενώ τα άτομα που έτρωγαν αργά το μεσημεριανό (μετά τις 15:00) είχαν μικρότερο ρυθμό απώλειας βάρους σε σχέση με αυτούς που έτρωγαν πιο νωρίς το μεσημεριανό γεύμα (πριν τις 15:00) (p=0,002) (Garaulet *et al.*, 2013). Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη σύγκρισης της ώρας γεύματος κατά τη διάρκεια της ημέρας, φάνηκε ότι τα άτομα που έτρωγαν το πρώτο γεύμα στη 13:00 και το τελευταίο στις 23:00, είχαν υψηλότερα επίπεδα TG, ολικής χοληστερόλης και LDL στο πλάσμα σε σχέση με την ομάδα που έτρωγε στις 8:00 το πρώτο γεύμα και στις 18:00 το τελευταίο (Yoshizaki *et al.*, 2013). Το φαινόμενου του αποσυγχρονισμού των κιρκαδικών ρυθμών παρατηρείται και στους ανθρώπους, λόγω των διαταραγμένων περιβαλλοντικών σημάτων στο κιρκαδικό σύστημα, όπως είναι τα μεταβαλλόμενα πρότυπα ύπνου-αφύπνισης, οι ώρες πρόσληψης της τροφής και η συχνότητα και ώρα έκθεσης στο φως (Jiang and Turek, 2017).

Ο αποσυντονισμός μεταξύ των περιβαλλοντικών σημάτων και του κιρκαδικού συστήματος, άρα και των περιφερειακών ρολογιών, είναι ορατός μέσω διαφόρων προβλημάτων υγείας στους ανθρώπους που εμφανίζονται σε καταστάσεις, όπως η εργασία κατά βάρδιες και τα υπερατλαντικά ταξίδια (Mendoza, 2006). Ειδικότερα, οι εργαζόμενοι κατά βάρδιες εμφανίζουν συμπτώματα, όπως γαστρεντερικές διαταραχές, υπνηλία και κόπωση τις ώρες εγρήγορσης μέσα στην ημέρα και κακής ποιότητας ύπνου στην περίοδο ξεκούρασής τους (Knutsson, 2003). Ακόμη, οι εργαζόμενοι αυτοί εκδηλώνουν διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, χαμηλά ποσοστά λεπτίνης και αυξημένη αρτηριακή πίεση (Scheer *et al.*, 2009). Ακόμη, εμφανίζουν διαταραγμένο διατροφικό πρότυπο με μειωμένη κατανάλωση λαχανικών, αυξημένη κατανάλωση σακχάρων, ελαίων, κορεσμένων λιπαρών και τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, ενώ εμφανίζουν αυξημένη κατανάλωση γευμάτων μέσα στην ημέρα. Μάλιστα, φαίνεται ότι το αυξημένο βάρος στους shift workers οφείλεται πιθανώς στον κιρκαδικό αποσυγχρονισμό, την ώρα πρόσληψης του γεύματος, τη σύσταση των καταναλισκόμενων τροφίμων και τις διακυμάνσεις του μεταβολισμού τους. Οι διαταραχές των κιρκαδικών ρυθμών σχετιζομενες με το κοινωνικό jet lag μπορούν να οδηγήσουν επίσης σε

αυξημένο σωματικό βάρος και μεταβολικές ασθένειες (Crispim A. and Mota C., 2018). Συνεπώς, η εργασία κατά βάρδιες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, διαβήτη τύπου ΙΙ, υπερτριγλυκεριδαιμία, καρδιαγγειακά νοσήματα, μεταβολικό σύνδρομο και καρκίνο του μαστού (Karlsson, Knutsson and Lindahl, 2001; Knutsson, 2003; Antunes *et al.*, 2010; Pan *et al.*, 2011). Επιπλέον, τα διαταραγμένα πρότυπα ύπνου, η γήρανση, το ασταθές χρονοδιάγραμμα σίτισης, η ακανόνιστη ώρα έκθεσης στο φως μπορούν να διαταράξουν τη φάση, το πλάτος και την ακρίβεια των εκφραζόμενων ρυθμών, αλλά και να συμβάλλουν στη μειωμένη διάρκεια και ποιότητα ύπνου μέσω των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης, το αυξημένο BMI, τα μειωμένα επίπεδα λεπτίνης και τα αυξημένα επίπεδα γκρελίνης (Mendoza, 2006; Marcheva B., Ramsey K., Peek C., Affinati A., Maury E., 2013). Συνεπώς, ο κιρκαδικός αποσυγχρονισμός επηρεάζει αρνητικά την υγεία του ανθρώπου πιθανώς λόγω της κιρκαδικής ρυθμικότητας και των μειωμένων επιπέδων ορεξιογόνων ορμονών, αλλά και της γαστρικής κένωσης το βράδυ (Crispim A. and Mota C., 2018).



Εικόνα 13: Αίτια και επιπτώσεις των κιρκαδικών διαταραχών (Garaulet, Ordovás and Madrid, 2010)

Κεφάλαιο 3: Κιρκαδικό σύστημα και μεταβολισμός

Η αύξηση της αστικοποίησης τις τελευταίες δεκαετίες έχει επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τις ζωές των ανθρώπων, επιδρώντας ακόμη και στη δημόσια υγεία (Pot, 2017). Έτσι λοιπόν, το εσωτερικό βιολογικό μας ρολόι έχει εξελιχθεί σε τέτοιο βαθμό ώστε να ανταποκρίνεται στις ημερήσιες αλλαγές, όπως είναι οι αλλαγές της θερμοκρασίας και η διαθεσιμότητα της τροφής, με σκοπό την παραγωγή κιρκαδικών ρυθμών που θα μπορούν να προβλέπουν και να προετοιμάζονται για αυτές τις αλλαγές, όπως είναι ο διαχωρισμός των αντιδράσεων του αναβολισμού και του καταβολισμού (Bass and Takahashi, 2010). Επομένως, το κιρκαδικό σύστημα του κάθε οργανισμού στέλνει σήματα για κατανάλωση τροφής σε συγκεκριμένες ώρες μέσα στην ημέρα. Παράλληλα, αποτελείται από δίκτυα μοριακών ρολογιών σε όλους τους ιστούς του σώματος και παρόλο που οι κιρκαδικοί ρυθμοί είναι αυτόνομοι, αυτοσυντηρούμενοι και αντισταθμίζονται από τη θερμοκρασία, η πρόσληψη τροφής μπορεί να αλλάξει τους ρυθμούς αυτούς τόσο σε μοριακό όσο και σε συμπεριφορικό επίπεδο. Συγκεκεριμένα, τα κιρκαδικά ρολόγια των περιφερειακών ιστών, και ιδιαίτερα του ήπατος είναι ευαίσθητα στη σύσταση της τροφής και την ώρα κατανάλωσης των τροφίμων και έτσι ο αποσυγχρονισμός του κιρκαδικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση χρόνιων ασθενειών (Damiola *et al.*, 2000; Potter *et al.*, 2016). Παράλληλα, η κατανάλωση τροφής σε συγκεκριμένες ώρες μέσα στην ημέρα πυροδοτεί την παραγωγή και έκκριση διαφόρων ορμονών, οι οποίες συμμετέχουν στην πέψη και απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών (Challet, 2019a). Συνεπώς, η υιοθέτηση μιας ισορροποιημένης διατροφής, στην οποία η ενεργειακή πρόσληψη θα εξισώνεται με την ενεργειακή κατανάλωση, καθώς και οι κύκλοι πρόσληψης τροφής θα συγχρονίζονται με τις μεταβολικές αλλαγές μπορούν να συντελέσουν στη διατήρηση φυσιολογικών ρυθμών και καλής υγείας (Chaix *et al.*, 2014; Potter *et al.*, 2016).

3.1. Επίδραση της τροφής στον κιρκαδικό συγχρονισμό

Είναι ξεκάθαρο, πλέον, ότι οι περιφερειακοί ταλαντωτές μπορούν να συγχρονίζονται από τα γεύματα, ανεξάρτητα από το κεντρικό ρολόι, του οποίου κύριος συγχρονιστής είναι το φως.

Ειδικότερα, ένα ευρύ φάσμα παραγόντων εμπλέκονται στο συγχρονισμό των περιφερειακών ρολογιών, όπως είναι το νευρικό σύστημα, το ενδοκρινικό σύστημα (ορμόνες), η άσκηση, η θερμοκρασία του σώματος και η διατροφική συμπεριφορά. Το διατροφικό πλάνο σχετίζεται άμεσα με τη ρύθμιση των κιρκαδικών ρυθμών του μεταβολισμού, ενώ η ινσουλίνη που επηρεάζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με το συγχρονισμό της ώρας του γεύματος, αποτελεί ισχυρό συγχρονιστή του ηπατικού ρολογιού. Επιπλέον, η προσαρμογή του ήπατος σε καινούρια χρονοδιαγράμματα γεύματος επιτυγχάνεται μέσα σε μόνο 3 ημέρες, ενώ τα νεφρά, η καρδιά, το πάγκρεας και οι πνεύμονες απαιτούν περισσότερο χρόνο προσαρμογής. Ακόμα, έχει αποδειχθεί ότι η ισορροπία μεταξύ του διαστήματος πρόσληψης τροφής και αυτού της νηστείας διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην εύρεση της φάσης του ηπατικού ρολογιού (Cagampang and Bruce, 2012; Oike, Oishi and Kobori, 2014; Oda, 2015). Ωστόσο, η πρόσληψη τροφής μπορεί να συγχρονίσει όχι μόνο τους περιφερειακούς ταλαντωτές στους ιστούς και τα όργανα, αλλά και το κεντρικό ρολόι του εγκεφάλου (Potter *et al.*, 2016). Παράλληλα, οδηγεί σε αλλαγές στη συγκέντρωση των θρεπτικών συστατικών και μικροστοιχείων στην κυκλοφορία του αίματος, αλλά και την απελευθέρωση ορμονών, όπως της ινσουλίνης, η οποία μπορεί να επηρεάζει το ήπαρ, τους σκελετικούς μύες, το λιπώδη ιστό και τον εγκέφαλο (Chaudhari *et al.*, 2017). Επίσης, φαίνεται ότι ο χρόνος απόκρισης του συγχρονισμού ποικίλλει στα διάφορα όργανα με το ήπαρ να ανταποκρίνεται πιο γρήγορα στα ερεθίσματα της τροφής, ενώ το άνω μέρος του εντέρου συγχρονίζεται πιο γρήγορα στα σήματα της τροφής από ότι το κάτω μέρος, διαφέροντας στην ταχύτητα παράδοσης των θρεπτικών συστατικών. Ακόμα, ο ρυθμός του πεπτικού συστήματος και διαφόρων μεταφορέων υπόκεινται στον κιρκαδικό έλεγχο με αυξημένη κινητικότητα να παρατηρείται την ημέρα και μειωμένη το βράδυ, ενώ ο ρυθμός του αντιστρέφεται όταν ο συγχρονισμός του γεύματος αντιστρέφεται. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ώρα πρόσληψης τροφής καθοδηγείται από τον SCN. Ωστόσο, η επίδραση της ώρας του γεύματος στους κιρκαδικούς ρυθμούς είναι ορατή όταν η πρόσληψη τροφής αποσυγχρονίζεται με το κεντρικό ρολόι και έτσι η επίδραση της κατανάλωσης τροφής στην κιρκαδική λειτουργία περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση της ώρας, της σύστασης και της ποσότητας του γεύματος. Ο συγχρονισμός των περιφερειακών ρολογιών από την τροφή έχει σαν αποτέλεσμα τον αποσυγχρονισμό των περιφερειακών ταλαντωτών με το κεντρικό ρολόι του SCN (Damiola *et al.*, 2000; Tahara and Shibata, 2013b; Oda, 2015; Potter *et al.*, 2016). Μάλιστα, η παροχή τροφής σε νυχτόβια ζώα κατά τη διάρκεια της ημέρας οδήγησε σε αντιστροφή της φάσης των γονιδιακών ρολογιών σε πολλούς περιφερειακούς ιστούς, με έμφαση στο ήπαρ, το πάγκρεας,

το γαστρεντερικό σύστημα, τα νεφρά, τους πνεύμονες, τη καρδιά, αλλά και το φαιό και λευκό λιπώδη ιστό. Επιπρόσθετα, η μη παροχή τροφής τις πρώτες 6 ώρες της σκοτεινής περιόδου άλλαξε την ακρόφαση (acrophase) της έκφρασης των γονιδιακών ρολογιών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Επιπλέον, μια υποθερμιδική δίαιτα σε καθημερινή βάση μπορεί να οδηγήσει στην πρόωρη έκφραση της φάσης (phase advance) των ρολογιών κατά 2 έως 4 ώρες σε 3 διαφορετικούς κιρκαδικούς ρυθμούς, την έκκριση της μελατονίνης, την κινητική δραστηριότητα και τον κύκλο της αγγειοπιεσίνης στον SCN (Crispim A. and Mota C., 2018). Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει την κατανάλωση ορισμένων διατροφικών συστατικών, όπως την καφεΐνη, αλλά και διατροφικών προτύπων, όπως δίαιτα υψηλή σε λιπαρά και σάκχαρα με αλλαγές στην έκφραση των κιρκαδικών ρυθμών, και ιδιαίτερα του ηπατικού ρολογιού, αλλά και αλλαγές στην κινητική δραστηριότητα (locomotor activity) και τη διατροφική συμπεριφορά (Eckel-Mahan *et al.*, 2013; Pendergast *et al.*, 2013; Oosterman *et al.*, 2014).

3.2. Κιρκαδική ρύθμιση του μεταβολισμού

Ένα μεγάλο εύρος μελετών έχει δείξει ότι το κιρκαδικό σύστημα μπορεί να ρυθμίσει το μεταβολισμό, και αντίστροφα τα θρεπτικά συστατικά της τροφής μπορούν να ρυθμίσουν τους κιρκαδικούς ρυθμούς (Laermans and Depoortere, 2016). Η αλληλοεξάρτηση μεταξύ των μοριακών ρολογιών και των διαφόρων μεταβολικών ρυθμιστών παίζουν σημαντικό ρόλο στο συγχρονισμό των περιφερειακών ιστών μέσω της πρόσληψης τροφής (Potter *et al.*, 2016).

Το κιρκαδικό σύστημα ρυθμίζει τις μεταβολικές διαδικασίες και την ενεργειακή ομοιόσταση στους περιφερειακούς ιστούς, μεσολαβόντας στην έκφραση και δραστηριοποίηση συγκεκριμένων μεταβολικών ενζύμων, ορμονών και συστημάτων μεταφοράς, τα οποία εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, τη ρύθμιση των αμινοξέων, το μεταβολισμό των τοξικών ουσιών, τη γαστρεντερική κινητικότητα, την ανοσολογική απόκριση, τον κύκλο του κιτρικού οξέος και σε άλλα φυσιολογικά συστήματα (Froy, 2007; Garaulet and Madrid, 2010; Laermans and Depoortere, 2016). Επιπλέον, η έκφραση των κιρκαδικών ρυθμών και η δραστηριότητα των μεταβολικών οδών αποδίδεται κυρίως στη συγχρονισμένη έκφραση

γονιδιακών ρολογιών (Clock, Bmal1, Per2, Per 1, Per3, Cry1 και Cry2) στο ήπαρ και το λιπώδη ιστό, ενώ η έκφραση των γονιδιακών ρολογιών ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των κιρκαδικών ρολογιών και του κύκλου νηστείας-σίτισης σε μεταγραφικό και μεταφραστκό επίπεδο (Güldür and Otlu, 2016; Chaudhari *et al.*, 2017). Παρόλο που τα περιφερειακά ρολόγια λαμβάνουν σήματα από τον SCN, η φάση τους είναι ευαίσθητη στη διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών (Marcheva *et al.*, 2013). Ειδικότερα, ένα οργανωμένο δίκτυο νευρικών απολήξεων συνδέει τον SCN με ενεργειακά κέντρα του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού στελέχους, τα οποία εμπλέκονται στην πρόσληψη τροφής, στον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, στην κινητική δραστηριότητα και στην ενεργειακή δαπάνη (Laermans and Depoortere, 2016). Επιπλέον, ο SCN μπορεί να επιδράσει στην ενεργειακή ομοιόσταση μέσω χυμικών σημάτων, όπως ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, αλλά και μέσω των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νεύρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Potter *et al.*, 2016). Μάλιστα, βλάβες του SCN αρουραίων καταργούν τις ημερήσιες διακυμάνσεις της ομοιόστασης της γλυκόζης ολόκληρου του σώματος, αλλάζοντας όχι μόνο τους ρυθμούς αξιοποίησης της γλυκόζης αλλά και την ενδογενή παραγωγή ηπατικής γλυκόζης, υποδηλώνοντας το ρόλο του SCN στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Επιπρόσθετα, το BMAL1 έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στη ρύθμιση της λιπογένεσης μέσω του REV-ERBα (αρνητικός ρυθμιστής της Bmal1) και του RORα (θετικός ρυθμιστής του Bmal1), συνδέοντας το μηχανισμό του κιρκαδικού ρολογιού με μεταβολικά μονοπάτια της λιπογένεσης. Επιπλέον, το PPARα εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών, μέσω της ρύθμισης της έκφρασής του από το σύμπλοκο CLOCK: BMAL1 (Güldür and Otlu, 2016). Παράλληλα, η έκφραση των κιρκαδικών γονιδίων στους περιφερειακούς ιστούς, όπως το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός, έχει μεγάλη επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, μέσω της ενεργοποίησης πυρηνικών υποδοχέων, ενζύμων, ορμονών και μεταφορέων που εμπλέκονται στις μεταβολικές διαδικασίες. Συνεπώς, η απώλεια κάποιου γονιδιακού ρολογιού, όπως του Bmal1, επιδρά στην κιρκαδική ρυθμικότητα των επιπέδων γκρελίνης, λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και ινσουλίνης στο πλάσμα, οδηγώντας στην εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών (Kennaway *et al.*, 2013; Laermans *et al.*, 2015; Froy and Garaulet, 2018). Από την άλλη μεριά, ορμόνες που εμπλέκονται σε λειτουργίες του μεταβολισμού (πχ. κορτιζόλη, κατεχολαμίνες, ινσουλίνη, κ.ά.) μπορούν να επηρεάσουν ή να επαναπροσδιορίσουν τους κιρκαδικούς ρυθμούς (Laermans and Depoortere, 2016). Τέλος, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η καταστροφή ή μετάλλαξη γονιδιακών ρολογιών του κιρκαδικού συστήματος σε όλο το σώμα ή σε συγκεκριμένους ιστούς

και όργανα μπορεί να προκαλέσει σοβαρές μεταβολές στο μεταβολισμό, όπως μειωμένη ανοχή γλυκόζης, αυξημένη εναπόθεση λίπους και μείωση του προσδόκιμου ζωής **(Πίν. 3)** (Hutchison, Wittert and Heilbronn, 2017; Froy and Garaulet, 2018).

Από την άλλη μεριά, η διαθεσιμότητα της τροφής και οι μεταβολικές διαδικασίες επηρεάζουν τα δευτερεύοντα ρολόγια του κιρκαδικού συστήματος. Η πρόσληψη τροφής μπορεί να επάγει διάφορα σήματα συγχρονισμού για τα περιφερειακά ρολόγια, όπως είναι οι μεταβολίτες των τροφίμων, οι ορμόνες που εκκρίνονται κατά τη σίτιση και τη νηστεία και η οξειδοαναγωγική κατάσταση των κυττάρων (αναλογία NADH/NAD). Μάλιστα, αλλαγές στη μεταβολική κατάσταση ενός ιστού μπορούν να επηρεάσουν διάφορες οδειδοαναγωγικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στο κύτταρο, καθώς το NAD εμπλέκεται σε όλες σχεδόν τις μεταβολικές αντιδράσεις του οργανισμού μας ως οξειδοαναγωγικό ισοδύναμο και λειτουργεί ως συνδετικός κρίκος μεταξύ των κιρκαδικών ρυθμών και των μεταβολικών μονοπατιών της τροφής. Επιπρόσθετα, η αναλογία του NAD(P) και NAD(P)H μπορεί να επηρεάσει τη σύνδεση του συμπλόκου CLOCK:BMAL1 στις ειδικές αλληλουχίες E-boxes και να οδηγήσει σε μετατόπιση της φάσης (phase shift) των γονιδιακών ρολογιών και άρα της έκφρασης των γονιδιακών ρολογιών εξόδου. Ακόμα, αυξημένα επίπεδα NAD και NADP μειώνουν την ικανότητα δέσμευσης του CLOCK:BMAL1, υποδεικνύοντας ότι η αναλογία των οξειδοαναγωγικών ισοδυνάμων μπορεί να επαναφέρει τη δραστηριότητα του μοριακού ρολογιού και συνεπώς να συνδέσει τον κιρκαδικό με το μεταβολικό κύκλο. Επιπέον, η AMPK, ένας κεντρικός μεσολαβητής μεταβολικών σημάτων, φαίνεται να εμπλέκεται στο μηχανισμό του μοριακού ρολογιού και των κιρκαδικών ταλαντώσεων, καθώς φωσφορυλιώνει και αποσταθεροποιεί το γονίδιο Cry1, ενώ μπορεί να μεταδίδει σήματα από τα θρεπτικά συστατικά στο ρολόι μέσω του Cry1. Η φωσφορυλίωση του AMPK ρυθμίζεται από τα θρεπτικά συστατικά της τροφής και κατά συνέπεια από την ενεργειακή κατάσταση του κυττάρου (αναλογία του AMP/ATP) (Güldür and Otlu, 2016). Συνεπώς, η αλληλοεξάρτηση του κιρκαδικού ρολογιού και των μεταβολικών διαδικασιών επιτυγχάνεται μέσω της αλληλεπίδρασης του αναβολισμού και του καταβολισμού με το μηχανισμό δράσης του κεντρικού ρολογιού (Pivovarova *et al.*, 2015; Froy and Garaulet, 2018).

Πίνακας 3: Μεταλλάξεις γονιδιακών ρολογιών και οι μεταβολικές επιδράσεις στον άνθρωπο (Froy and Garaulet, 2018)

Κιρκαδικό γονίδιο	Ανθρώπινη γενετική παραλλαγή	Μεταβολικές επιδράσεις στον άνθρωπο
CLOCK	*CLOCK* SNPs (rs3749474, rs4580704, rs1801260 (3111T>C))	Παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, αυξημένη πρόσληψη ενέργειας και λίπους, υψηλότερος κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη και υπέρτασης, αλλοιώσεις στο αυτόνομο νευρικό σύστημα
BMAL1	*BMAL2* rs7958822	Υψηλός κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη τύπου ΙΙ σε παχύσαρκους ασθενείς
CRYs	*CRY1* rs2287161	Φορείς της παραλλαγής αυτής με υψηλή περιεκτικότητα υδατανθράκων στη διατροφή τους έχουν αυξημένη ινσουλινοαντίσταση
PER2	*PER2* SNPs (rs2304672C>G, rs4663302C>T)	Κοιλιακή παχυσαρκία, συσχέτιση με παθήσεις του παχέος εντέρου
REV-ERBα	*REV-ERBα* rs2314339	Παχυσαρκία οφειλόμενη σε μειωμένη φυσική δραστηριότητα

3.3. Food anticipatory activity

Ο οργανισμός ακολουθεί μια συγκεκριμένη διαδικασία με σκοπό την πέψη των θρεπτικών συστατικών της τροφής, μέσω μεταβολικών διαδικασιών που διαφέρουν ανάλογα με την ενεργειακή πρόσληψη, τη σύσταση και ώρα κατανάλωσης του γεύματος. Επακόλουθα, η διαδικασία της πέψης, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολικών ενζύμων και ορμονών, ρυθμίζει τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών στην κυκλοφορία του αίματος και επηρεάζει τα κιρκαδικά ρολόγια (Gombert *et al.*, 2018). Ακόμα, ένα είδος συμπεριφοράς του οργανισμού μας απέναντι στη λήψη τροφής είναι η FAA, η οποία ευθύνεται για την εμφάνιση συμπεριφοριακών ρυθμών σχετιζόμενοι με την τροφή, αλλά και την αυξημένη κινητικότητα και θερμοκρασία του σώματος ανεξάρτητα από τον SCN. Η δραστηριότητα αυτή εμφανίζεται αρκετές ώρες πριν την πρόσληψη του γεύματος και διατηρείται σταθερή για αρκετές μέρες, ακόμη και αν η ώρα της κατανάλωσης της τροφής μετατοπιστεί στην αντίθετη φάση από αυτή που φυσιολογικά διατήθεται το γεύμα. Η παραγωγή αυτού του κιρκαδικού ρυθμού οδηγεί με

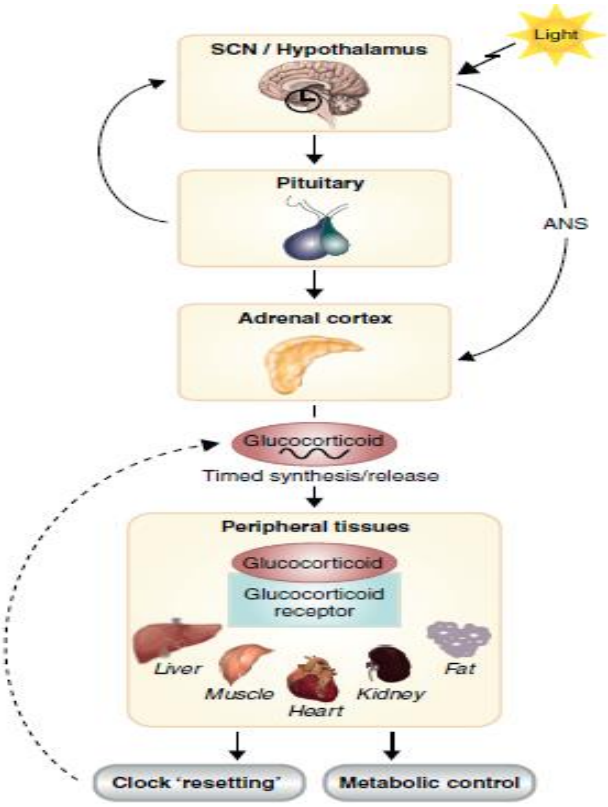
τη σειρά του στην απελευθέρωση μεταβολικών ορμονών, αλλά και την έκκριση των απαραίτητων ενζύμων για την πέψη. Επιπλέον, ο ρυθμός της FAA έχει συσχετισθεί με την ύπαρξη ενός ταλαντωτή συγχρονιζόμενου από την τροφή (FEO), ο οποίος βρίσκεται εκτός της περιοχής του SCN. Η ύπαρξη των FEOs συμβάλλουν στη δημιουργία ενός μηχανισμού ικανού να συγχρονίζει τις φυσιολογικές λειτουργίες και συμπεριφορές με τα καθημερινά χρονοδιαγράμματα των γευμάτων (Crispim A. and Mota C.,2018).

3.4. Ορμονική ρύθμιση και πρόσληψη τροφής

Πολλές ορμόνες που σχετίζονται με τις μεταβολικές διαδικασίες, όπως η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η αδιπονεκτίνη, τα γλυκοκορτικοειδή, η λεπτίνη και η γκρελίνη εμφανίζουν κιρκαδικές ταλαντώσεις και διακυμάνσεις μέσα στο 24ωρο**.** Ειδικότερα, μεταβολές στην ώρα κατανάλωσης των γευμάτων μπορούν να αλλάξουν το συγχρονισμό των ρολογιών και ως εκ τούτου να τροποποιήσουν την κιρκαδική ρυθμικότητα πολλών ορμονών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό (Froy, 2007, 2017; Huang *et al.*, 2011). Μεταξύ των ορμονών αυτών, τα γλυκοκορτικοειδή, η γκρελίνη και η γλυκαγόνη εκκρίνονται πριν από το γεύμα και χαρακτηρίζονται ως *pre-feeding timers*, ενώ οι ορμόνες που εκκρίνονται σε απόκριση ενός γεύματος και της παραγωγής γλυκόζης, όπως η λεπτίνη και η ινσουλίνη, χαρακτηρίζονται ως *post-feeding timers* (Challet, 2019). Η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η λεπτίνη και η κορτιζόλη εμφανίζουν μέγιστα επίπεδα στη διάρκεια της ενεργούς φάσης, ενώ το ακριβώς αντίθετο συμβαίνει με τη γκρελίνη και την αδιπονεκτίνη (Laermans and Depoortere, 2016). Οι ορμόνες αυτές επηρεάζουν σημαντικά τη γαστρική κένωση, η οποία μείωνεται το βράδυ, αλλά και τη γλυκαιμική απόκριση στα γεύματα (Hutchison, Wittert and Heilbronn, 2017). Τέλος, η έκφραση και δραστηριότητα των μεταβολικών οδών αποδίδεται κυρίως στην ισχυρή και συντονισμένη έκφραση των κιρκαδικών γονιδίων σε διάφορα όργανα και ιστούς (Garaulet and Gómez-Abellán, 2014).

3.4.1. Γλυκοκορτικοειδή

Τα γλυκοκορτικοειδή (GCs), δηλαδή η κορτιζόλη και η κορτικοστερόνη, είναι στεροειδείς ορμόνες, οι οποίες συντίθενται από το φλοιό των επινεφριδίων και συμμετέχουν στο μεταβολισμό της γλυκόζης και άλλων θρεπτικών συστατικών, αλλά και σε προσαρμοστικές οδούς κατά τη διάρκεια της νηστείας στο ήπαρ, το λιπώδη ιστό και τους μύες. Ειδικότερα, τα GCs υπόκεινται σε κιρκαδική ρύθμιση και η έκκρισή τους ελέγχεται από τον SCN μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων *(HPA axis)* **(Εικ. 14)**. Ακόμα, τα γλυκοκορτικοειδή και ο υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών (GR) στους περιφερικούς ιστούς αποτελούν σημαντικό συνδετικό κρίκο μεταξύ των κιρκαδικών ρολογιών και των κύκλων νηστείας-σίτισης, καθώς τα GCs μεταφέρουν τα σήματα του SCN στους περιφερειακούς ιστούς που εκφράζουν τους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών, συγχρονίζοντας τα περιφερειακά ρολόγια. Συνακόλουθα, τα δευτερεύοντα ρολόγια, δηλαδή τα ρολόγια που βρίσκονται στις δομές του εγκεφάλου έξω από τον SCN και στα περιφερειακά όργανα, επαναρυθμίζονται από τα γλυκοκορτικοειδή μέσω της μεταγραφικής δραστηριότητας των γονιδιακών ρολογιών, δηλαδή την αυξορρύθμιση (upregulation) των Per1 και Per2 και τη μειορρύθμιση *(downregulation)* της έκφρασης του Rev-erba. Επιπλέον, στο ήπαρ, ο GR αποτελεί σήμα συγχρονισμού των κιρκαδικών ταλαντώσεων, οδηγώντας σε σύζευξη των παραγόντων επαναφοράς που προέρχονται από τα τρόφιμα και τον SCN. Αντίθετα, βλάβη του GR του ήπατος σε ποντίκια οδήγησε σε ταχεία μετατόπιση των ρυθμών από την TRF. Επιπρόσθετα, ο ρυθμός έκκρισης των γλυκοκορτικοειδών παρουσιάζει ημερήσιες διακυμάνσεις, με μέγιστα επίπεδα να παρατηρούνται νωρίς το πρωί, λόγω του συγχρονισμού από το φως, ενώ η ελάχιστη συγκέντρωση της παρατηρείται στο μέσο περίπου της νύχτας. Ακόμα, αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα παρατηρούνται πριν από κάθε γεύμα, ακολουθώντας τον ημερήσιο ρυθμό που ελέγχεται από τον SCN, γεγονός που πιθανότατα ρυθμίζει την FAA. Οι άνθρωποι που περιορίζουν την πρόσληψη τροφής τις βραδινές ώρες και τη νύχτα, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης πριν το αναμενόμενο γεύμα, ενώ η κύρια απελευθέρωση της ορμόνης αυτής συνεχίζει να εμφανίζεται το πρωί. Η αύξηση της κορτιζόλης προγευματικά συμβάλλει στη διατήρηση της παροχής γλυκόζης σε καταστάσεις αυξημένων αναγκών, αλλά λειτουργεί και ως χρονοδότης για το συγχρονισμό των φυσιολογικών συστημάτων και συμπεριφορών με την αναμενόμενη πρόσληψη τροφής (Ηλεκτρονική Πύλη του Ασκληπιακού Πάρκου, 2008; Peek *et al.*, 2012; Challet, 2019).



Εικόνα 14: Συγχρονισμός κιρκαδικών ρολογιών από τα γλυκοκορτικοειδή (Peek *et al.*, 2012)

3.4.2. Γκρελίνη και λεπτίνη

Δύο από τις ορμόνες που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους είναι η λεπτίνη και η γκρελίνη, οι οποίες εμφανίζουν κιρκαδικούς ρυθμούς και είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά των διατροφικών σημάτων από τα περιφερειακά ρολόγια στον εγκέφαλο μέσω του μονοπατιού GC-GR, με σκοπό την παραγωγή συμπεριφορών σχετιζόμενες με τη διαθεσιμότητα της τροφής και τη διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης. Η γκρελίνη είναι μια ορεξιογόνος ορμόνη που παράγεται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του στομάχου, ενώ η λεπτίνη είναι μια ανορεξιογόνος ορμόνη, γνωστή και ως ορμόνη του κορεσμού, που παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα. Η γκρελίνη και η λεπτίνη έχουν αντίθετη δράση στον εγκέφαλο, με τη γκρελίνη να εμφανίζει αυξημένα επίπεδα πριν το γεύμα, αυξάνοντας το αίσθημα της πείνας και ενισχύοντας την FAA για την έναρξη του γεύματος, ενώ η λεπτίνη αυξάνεται μετά το γεύμα, καταστέλλοντας την όρεξη και

την πρόσληψη της τροφής και αυξάνοντας την ενεργειακή δαπάνη. Τα επίπεδα γκρελίνης ρυθμίζονται κατά τη διάρκεια της ημέρας σε απόκριση της ώρας κατανάλωσης των γευμάτων, ενώ η λεπτίνη αυξάνεται τη νύχτα, συμβάλλοντας στη νυχτερινή καταστολή της όρεξης από υποθαλαμικούς νευρώνες. Επιπλέον, τα επίπεδα λεπτίνης στον οργανισμό σχετίζονται με το ποσοστό λίπους του σώματος, δηλαδή, όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα λίπους στο σώμα τόσο υψηλότερη είναι και η παραγωγή λεπτίνης και το αντίστροφο, ενώ πληροφορεί το κεντρικό νευρικό σύστημα για την ποσότητα και ποιότητα της ενέργειας που αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό. Τα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα μειώνονται μία ώρα μετά το γεύμα φτάνοντας στο *nadir*, ενώ αυξάνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια της νύχτας, με την έκκρισή της το πρωί να μεταδίδει το σήμα στον εγκέφαλο για την έναρξη της σίτισης. Ακόμα, η γκελίνη καταστέλλεται από τη λεπτίνη, την αυξητική ορμόνη (GH), την ιντερλευκίνη 1b (IL-β) και την πλούσια σε λίπος δίαιτα, ενώ διεγείρει την έκκριση της GH σε καταστάσεις έντονης νηστείας, με σκοπό την οξείδωση των TG και την παραγωγή ενέργειας. Επιπρόσθετα, τα συστήματα λεπτίνης και γκρελίνης διαταράσσονται στην παχυσαρκία, με τα παχύσαρκα άτομα λόγω αντίστασης να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα και μειωμένα επίπεδα γκρελίνης. Ωστόσο, ο τρόπος με τον οποίο τα συστήματα λεπτίνης και γκρελίνης συμβάλλουν στην ανάπτυξη ή τη διατήρηση της παχυσαρκίας δεν είναι ακόμη σαφής. Στον **(Πίν. 4)** παρουσιάζονται οι διαφορές και οι ομοιότητες των δύο ορμονών (Kokkinos and Katsilambros, 2003; Klok, Jakobsdottir and Drent, 2007; Peek *et al.*, 2012; Garaulet and Gómez-Abellán, 2014; Challet, 2019).

Πίνακας 4: Διαφορές και ομοιότητες της γκρελίνης και λεπτίνης:

	Γκρελίνη	Λεπτίνη
Είδος ορμόνης	Ορεξιογόνος	Ανορεξιογόνος
Έκκριση	Κύτταρα του θόλου (στομάχι)	Λιποκύτταρα (λιπώδης ιστός)
Συγκέντρωση	Αύξηση πριν το γεύμα Μείωση μετά το γεύμα (ρυθμιση με βάσει την ώρα γεύματος)	Αύξηση μετά το γεύμα Αύξηση το βράδυ
Δράση	Αύξηση πείνας Αύξηση πρόσληψης τροφής	Καταστολή όρεξης Μείωση πρόσληψης τροφής
Όργανο δράσης	Υποθάλαμος	

FAA	Αύξηση	Μείωση
Παχυσαρκία/ Υψηλό BMI	Μειωμένα επίπεδα	Αυξημένα επίπεδα
Ποσοστό λίπους στο σώμα	-	Αυξημένη έκκριση
Αύξηση ηλικίας	Μείωση	

3.4.3. Γλυκαγόνη και ινσουλίνη

Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος κατά την απορροφητική φάση, σε απόκριση της κατανάλωσης ενός γεύματος (υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος), ενώ η γλυκαγόνη εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος κατά τη μεταπορροφητική φάση και νηστεία (μειωμένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος), λόγω της μειωμένης διαθεσιμότητας της τροφής, αλλά και λόγω νευρικών και ορμονικών σημάτων που φτάνουν στο πάγκρεας. Ειδικότερα, η ινσουλίνη αποτελεί μόριο σηματοδότησης για τη μορφή της κυκλοφορούσας ενέργειας είτε σε μορφή γλυκόζης ή αποθηκευμένης ενέργειας στο λιπώδη ιστό, ενώ συμμετέχει στο μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπών και την πρωτεϊνοσύνθεση. Ακόμα, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μετά την κατανάλωση ενός γεύματος διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης, η οποία επάγει την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα του μυός και του λιπώδους ιστού, αλλά και των ηπατικών κυττάρων, ενώ ένα μέρος της μεταφέρεται από το πλάσμα στον υποθάλαμο, συμβάλλοντας στην καταστολή της πείνας. Ακόμα, άλλοι παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης είναι η συγκέντρωση κάποιων αμινοξέων, το GLP-1 και το GIP. Αντίθετα, τα μειωμένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, οδηγούν στην επαναφορά των επιπέδων ινσουλίνης. Αλλαγές στο σωματικό βάρος του ατόμου μεταβάλλουν την ποσότητα της ινσουλίνης και της λεπτίνης στο αίμα, στέλνοντας στον εγκέφαλο ένα μεταβαλλόμενο σήμα για την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. Από την άλλη μεριά, η γλυκαγόνη βοηθά στην ομοιόσταση της γλυκόζης στο αίμα, έχοντας αντίθετη δράση από την ινσουλίνη και δρώντας κατά κύριο λόγο στο ήπαρ. Μάλιστα αυξάνει την γλυκογονόλυση, τη γλυκονεογένεση και την παραγωγή κετονοσωμάτων στο ήπαρ, αλλά και τη μεταγραφική δραστηριότητα των Per1, Per2 και Bmal1, οδηγώντας στην αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης και κετονοσωμάτων στο πλάσμα, ενώ δρα στον υποθάλαμο, καταστέλλοντας την πείνα.

Αντίθετα, η έκκριση ινσουλίνης μεταγευματικά ενεργοποιεί την μεταγραφή των Per1 και Per2 στο ήπαρ, καταστέλλει την έκφραση του Rev- erba και διεγείρει τη φωσφορυλίωση του Bmal1 από την πρωτεϊνική κινάση β (κινάση AKT), ενώ στη συνέχεια καταστέλλει τη μεταγραφική του δραστηριότητα **(Πίν. 5)**. Ωστόσο, φαίνεται ότι ούτε η γλυκαγόνη, ούτε η ινσουλίνη επηρεάζουν τη δημιουργία μιας συμπεριφοράς αναζήτησης τροφής από τη μια μέρα στην άλλη (Woods *et al.*, 2006; Vander *et al.*, 2011; Challet, 2019).

Πίνακας 5: Διαφορές γλυκαγόνης και ινσουλίνης

	Γλυκαγόνη	Ινσουλίνη
Παραγωγή/ Έκκριση	α-κύτταρα παγκρέατος	β-κύτταρα παγκρέατος
Μεταβολική κατάσταση	Μεταπορροφητική φάση Νηστεία	Απορροφητική φάση
Ενεργοποιητές	α) Χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος β) Υπογλυκαιμία γ) Νευρικά και ορμονικά σήματα στο πάγκρεας	α) Υψηλά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος β) Συγκέντρωση ορισμένων αμινοξέων στο πλάσμα γ) Γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο (GIP)
Αναστολείς	Αύξηση συγκέντρωσης γλυκόζης πλάσματος	Μείωση συγκέντρωσης γλυκόζης στο πλάσμα
Δράσεις	α) Αύξηση γλυκογονόλυσης, γλυκονεογένεσης και παραγωγής κετονοσωμάτων (ήπαρ) β) Αύξηση μεταγραφικής δραστηριότητας των Per1, Per2 και Bmal1	α) Συμμετοχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπών και την πρωτεϊνοσύνθεση β) Μόριο σηματοδότησης για επίπεδα ενέργειας στο σώμα (μορφή γλυκόζης ή αποθηκευμένης ενέργειας στο λιπώδη ιστό) γ)Επάγει την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα μετά την πρόσληψη τροφής δ)Καταστολή πείνας (υποθάλαμος) ε)Ενεργοποίηση μεταγραφής Per1,Per2 + καταστολή έκφρασης Rev- erba + διέγερση φωσφορυλίωσης Bmal1

3.4.4. Έκκριση μελατονίνης από το γαστρεντερικό σύστημα

Μια σημαντική ποσότητα μελατονίνης παράγεται από τα βακτήρια του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ), η οποία ρυθμίζεται από την πρόσληψη τροφής, και έχει ρόλο στη ρύθμιση των κιρκαδικών ρυθμών του ΓΕΣ. Μάλιστα, η συγκέντρωση μελατονίνης στους γαστρεντερικούς ιστούς είναι κατά 10-100 φορές μεγαλύτερη από αυτή του αίματος και υπάρχει κατά 400 φορές τουλάχιστον επιπλέον μελατονίνη στο ΓΕΣ σε σχέση με την επίφυση. Ακόμα, η απελευθέρωση μελατονίνης από το ΓΕΣ φαίνεται ότι σχετίζεται με την περιοδικότητα της πρόσληψης τροφής, ενώ οι διάφορες διακυμάνσεις στα επίπεδα της μελατονίνης κατά μήκους του ΓΕΣ σχετίζονται με την πρόσληψη τροφής και την πέψη. Ωστόσο, ελάχιστη ποσότητα της παραγόμενης μελατονίνης από το ΓΕΣ περνάει στην κυκλοφορία του αίματος και έτσι δε συμβάλλει σημαντικά στον κιρκαδικό ρυθμό της μελατονίνης στη συστηματική κυκλοφορία. Μάλιστα, θεωρείται ότι η παραγώμενη μελατονίνη εκτός της επίφυσης καταναλώνεται τοπικά από κύτταρα, ιστούς ή όργανα και έτσι δρα περισσότερο ως αντιοξειδωτικός παράγοντας παρά ως ορμόνη. Η μείωση των καταναλώμενων θερμίδων μέσα στην ημέρα φαίνεται να αυξάνει το προσδόκιμο ζωής στα ζωικά μοντέλα, πιθανώς λόγω της αυξημένης παραγωγής μελατονίνης από το ΓΕΣ, η οποία καταπολεμά τις ελεύθερες ρίζες μέσω της αντιοξειδωτικής της δράσης. Επιπλέον, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα μελατονίνης στο σίελο ύστερα από την κατανάλωση του βραδινού γεύματος. Παράλληλα, η ταχεία έκκριση της μελατονίνης από το έντερο, μετά την κατανάλωση τροφής, μπορεί να σχετίζεται με τη μεταβολή των κιρκαδικών ρυθμών, όπως του ρυθμού της θερμοκρασίας του σώματος και της κορτιζόλης στο πλάσμα, η οποία δεν προκαλείται από την επίφυση, καθώς η καταστροφή του SCN που ρυθμίζει την έκκριση της μελατονίνης από την επίφυση δε συμμετέχει σε αυτή την αλλαγή. Στους ανθρώπους, η εμφάνιση υπνηλίας μετά το μεσημεριανό γεύμα σχετίζεται με μια σταδιακή μεταγευματική αύξηση των επιπέδων μελατονίνης στο αίμα, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει το φαινόμενο "*siesta*", ή αλλιώς του μεσημεριανού ύπνου μετά το φαγητό. Παράλληλα, η έκκριση της μελατονίνης μπορεί να επηρεάσει άμεσα το γαστρεντερικό σωλήνα ή έμμεσα μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος και των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νεύρων, καθώς ασκεί γαστροπροστατευτική και εντεροπροστατευτική δράση. Συνεπώς, η μελατονίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη ή θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου, της ελκώδους κολίτιδας, των γαστρικών ελκών, του

συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου και των κολικών των παιδιών. Ωστόσο, ο ρόλος της στο ΓΕΣ χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση (Bubenik, 2002; Hoogerwerf, 2006; Tan *et al.*, 2014; Challet, 2019).

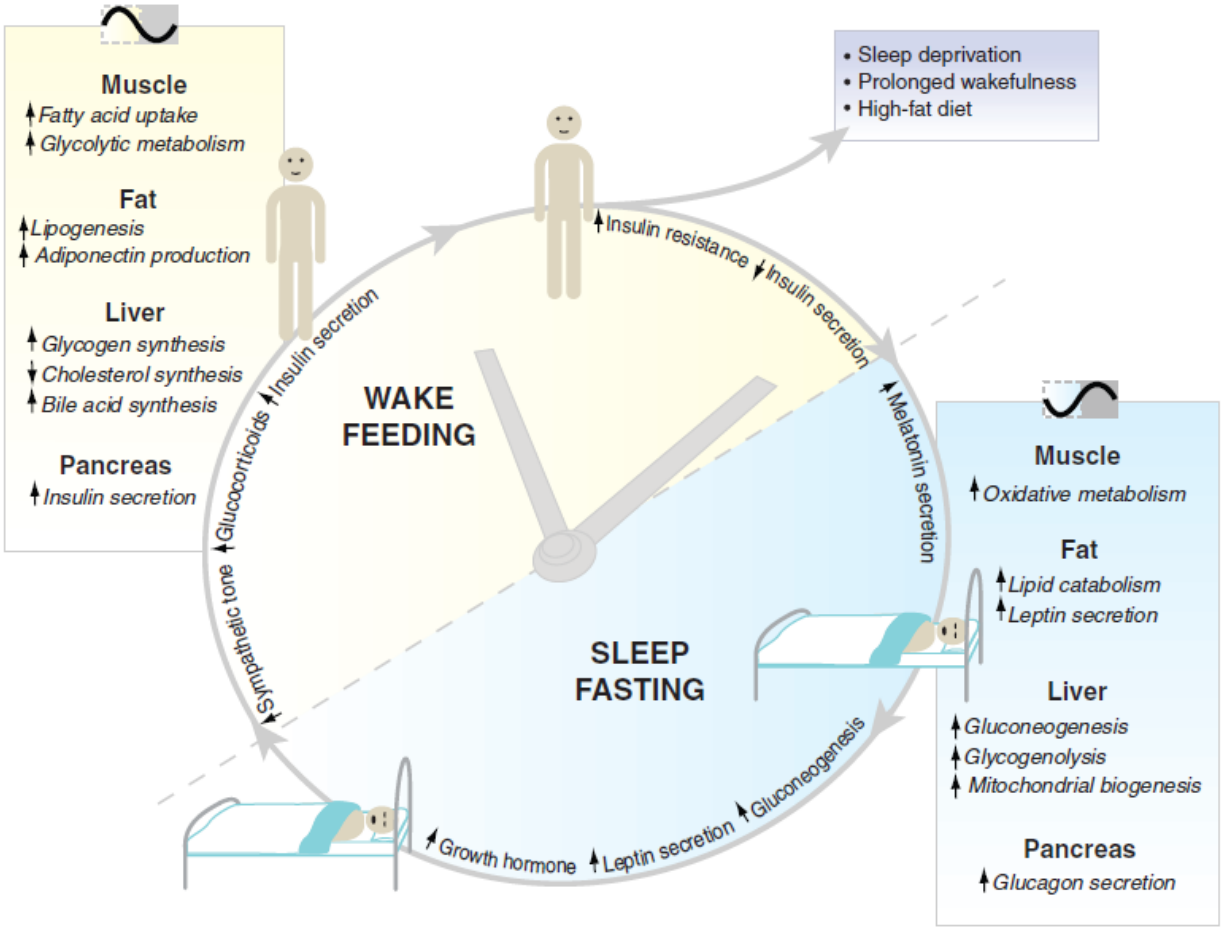
3.4.5. Μελατονίνη και τρόφιμα

Η μελατονίνη εντοπίζεται τόσο σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως αυγά, γάλα, μοσχάρι, χοιρινό, κοτόπουλο και ψάρια όσο και σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, όπως δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια και εδώδιμα έλαια, σπόρους, μανιτάρια αλλά και στο κρασί, τη μπύρα, τα ιατρικά βότανα και το πρωτόγαλα. Μάλιστα, η περιεκτικότητα μελατονίνης στα φυτικής προελεύσεως προϊόντα επηρεάζεται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες στις οποίες καλλιεργούνται, όπως θερμοκρασία, χρονική διάρκεια έκθεσης στο φως, διαδικασία ωρίμανσης και επεξεργασία κατά τη συγκομιδή. Ειδκότερα, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ψάρια, τα αυγά και οι ξηροί καρποί έχουν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις μελατονίνης σε σχέση με το κρέας, ενώ τα φρούτα τις χαμηλότερες. Έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση τροφών που περιέχουν μελατονίνη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση μελατονίνης στο πλάσμα των ατόμων, αλλά και να βελτιώσει την ποιότητα ύπνου. Ακόμα, η συγκέντρωση μελατονίνης στο γάλα φαίνεται να είναι δεκαπλάσια κατά τη διάρκεια της νύχτας σε σχέση με αυτή κατά τη διάρκεια της ημέρας. Σε μία μελέτη φάνηκε ότι η κατανάλωση φρέσκου χυμού πορτοκαλιού, μπανάνας και ανανά αύξησε σημαντικά τα επίπεδα μελατονίνης στο αίμα των εθελοντών, ενώ υπήρχε θετική συσχέτιση των αυξημένων συγκεντρώσεων μελατονίνης με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα των ασθενών. Η περιεκτικότητα μελατονίνης στο κρασί, σε συνδυασμό με τη ρεσβερατρόλη και την υδροξυτυροσόλη (πολυφαινόλη), θεωρείται ότι έχει θετικές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία. Ακόμα, η μεσογειακή διατροφή περιλαμβάνει πολλά τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε μελατονίνη, όπως το ελαιόλαδο, τα κεράσια, το κρασί από σταφύλια, ενώ η μεγάλη περιεκτικότητα της στα καρύδια σχετίζεται με την καρδιοπροστατευτική τους δράση. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν ότι η μελατονίνη, εκτός από αντιοξειδωτική δράση, εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αντικαρκινική δραστηριότητα, ενίσχυση της ανοσίας και της διάθεσης, καρδιοπροστατευτική και αντιδιαβητική δράση, νευροπροστατευτική και αντιγηραντική δραστηριότητα, ενώ ακόμα συμβάλλει στην πρόληψη της παχυσαρκίας. Συνεπώς, η κατανάλωση τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε μελατονίνη

θα μπορούσε να έχει οφέλη για την υγεία (Johns *et al.*, 2013; Tan *et al.*, 2014; J. F. Meng *et al.*, 2017; X. Meng *et al.*, 2017) Στον **(Πίν. 6)** φαίνονται οι συγκεντρώσεις της μελατονίνης σε διάφορα είδη τροφίμων ζωικής και φυτικής προέλευσης:

Πίνακας 6: Συγκεντρώσεις μελατονίνης σε διάφορα τρόφιμα (δεδομένα μελετών) (DW=ξηρό βάρος και FW=νωπό βάρος) (Johns *et al.*, 2013; X. Meng *et al.*, 2017)

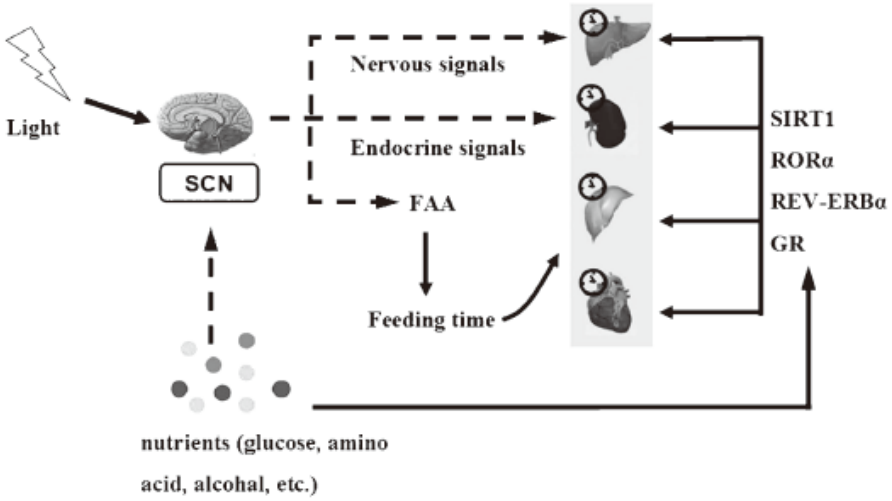
Είδος τροφίμου	Συγκεντρώσεις μελατονίνης (ng/g ή pg/mL)
Χοιρινό κρέας	2,1 ± 0,13 ng/g
Μοσχάρι	2,5 ± 0,18 ng/g
Κοτόπουλο (κρέας και δέρμα)	2,3 ± 0,23 ng/g
Σολομός	3,7 ± 0,21 ng/g
Αυγά	1,54 ng/g
Γάλα αγελάδος	14,45 ± 0,12 pg/mL
Γιαούρτι	0,13 ± 0,01 ng/mL
Πρωτόγαλα	0,6 ± 0,06 ng/mL
Ρύζι (μαύρο)	182,04 ± 1,62 ng/g DW
Ρύζι (ολόκληρο, κοντός κόκκος)	47,83 ± 0,12 ng/g DW
Basmati	38,46 ± 0,07 ng/g DW
Σιτάρι (μαλακό)	124,7 ± 14,9 ng/g FW
Σιτάρι (ολικής αλέσεως)	2-4 ng/g
Βρώμη	90,6 ±7,7 ng/g ή 1,8 ng/g FW (χρήση διαφορετικών μεθόδων ανάλυσης)
Σταφύλια (Albana, λευκά)	1,2 ng/g
Σταφύλια (φλούδα) (διάφορες ποικιλίες)	0,01-9,44 ng/g
Φράουλες (διάφορες ποικιλίες)	0,01 ng/g και 11,39 ng/g FW
Κεράσια (διάφορες ποικιλίες)	0,01-20ng/g FW
Πορτοκάλι	150 ± 6 pg/100g FW
Ανανάς	302 ± 47 pg/100g FW
Μάνγκο	699 ±0,75 pg/100g FW
Παπάγια	241 ± 15 pg/100g FW
Ηλιόσπορος	29 ng/g DW
Ελαιόλαδο (έξτρα παρθένο)	0,03 ng/g
Πιπεριές (δύο ποικιλίες)	4,48 ng/g και 11,9ng/g FW ή 31,01 ng/g και 93,4ng/g DW
Κόκκινο κρασί Merlot	8.1 ng/mL



Εικόνα 15: Διαχωρισμός συμπεριφορικών και μεταβολικών διαδικασιών (Bass and Takahashi, 2010).

Κεφάλαιο 4: Επίδραση της σύστασης της τροφής και της ώρας του γεύματος στους κιρκαδικούς ρυθμούς

Η διαθεσιμότητα της τροφής αποτελεί βασικό παράγοντα συγχρονισμού των περιφερειακών ρολογιών (Oike, Oishi and Kobori, 2014). Ειδικότερα, ο τρόπος ζωής της σύγχρονης κοινωνίας έχει επηρεάσει τον κύκλο νηστείας-σίτισης, με αποτέλεσμα η πλειοψηφία των ατόμων να τρώνε σε ακανόνιστες ώρες μέσα στην ημέρα. Φαίνεται ότι η ώρα και η σύσταση του γεύματος, καθώς και η συχνότητα των διατροφικών επεισοδίων μπορούν να μεταβάλλουν τη φάση των κιρκαδικών ρολογιών, ενώ η κατανάλωση τροφής σε ακονόνιστες ώρες μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικές διαταραχές λόγω του κιρκαδικού αποσυγχρονισμού. Καθώς, λοιπόν, οι μεταβολικοί ρυθμοί αλληλοσυνδέονται με τη διαθεσιμότητα των θρεπτικών ουσιών, οι κύκλοι νηστείας-σίτησης παράγουν ισχυρούς μεταβολικούς και συμπεριφορικούς ρυθμούς επιδρώντας στη σηματοδότηση του SCN και ακολούθως στο συγχρονισμό των κιρκαδικών ρολογιών με τον SCN, με αποτέλεσμα η προσκόλληση σε μη ισορροποιημένες δίαιτες ή σε ένα διαταραγμένο χρονοδιάγραμμα διατροφής, να μεταβάλλουν την φάση του μοριακού ρολογιού στους περιφερειακούς ιστούς, αλλά και την έκφραση μεταβολικών ενζύμων, χωρίς επιρροή του κεντρικού ρολογιού, οδηγώντας σε αποσυγχρονισμό μεταξύ του κεντρικού και των περιφερειακών ρολογιών (Wu *et al.*, 2015; Potter *et al.*, 2016). Ενώ τα περιφερειακά ρολόγια συγχρονίζονται από τον SCN, φαίνεται ότι τα θρεπτικά συστατικά της τροφής μπορούν να συγχρονίσουν τα περιφερειακά ρολόγια ανεξάρτητα από το κεντρικό ρολόι και άλλους παράγοντες, όπως η θερμοκρασία, η άσκηση, το κεντρικό νευρικό σύστημα, οι ορμόνες, μέσω ειδικών υποδοχέων **(Εικ. 16)** (Wu *et al.*, 2015). Παρόλα αυτά, οι επιστήμονες εστιάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό στη σχέση μεταξύ των θρεπτικών συστατικών της τροφής και του κιρκαδικού συστήματος, αλλά και της αλληλεπίδρασης της διατροφής με το γονιδίωμα των ανθρώπων. Ειδικότερα, θρεπτικά μόρια, όπως η γλυκόζη, τα αμινοξέα, η καφεΐνη, το αλκοόλ, τα λιπαρά οξέα και άλλοι διατροφικοί παράγοντες, αλλά και διατροφικά πρότυπα, όπως η HFD και η TRF φαίνεται να επιδρούν άμεσα στα γονίδια ρύθμισης των κιρκαδικών ρολογιών. Συνεπώς, η διατήρηση ενός ισορροποιημένου διατροφικού προτύπου είναι εξίσου σημαντικό με τα θρεπτικά συστατικά για τη σωστή λειτουργία των κιρκαδικών ρυθμών (McFadden *et al.*, 2014; Oike, 2017).

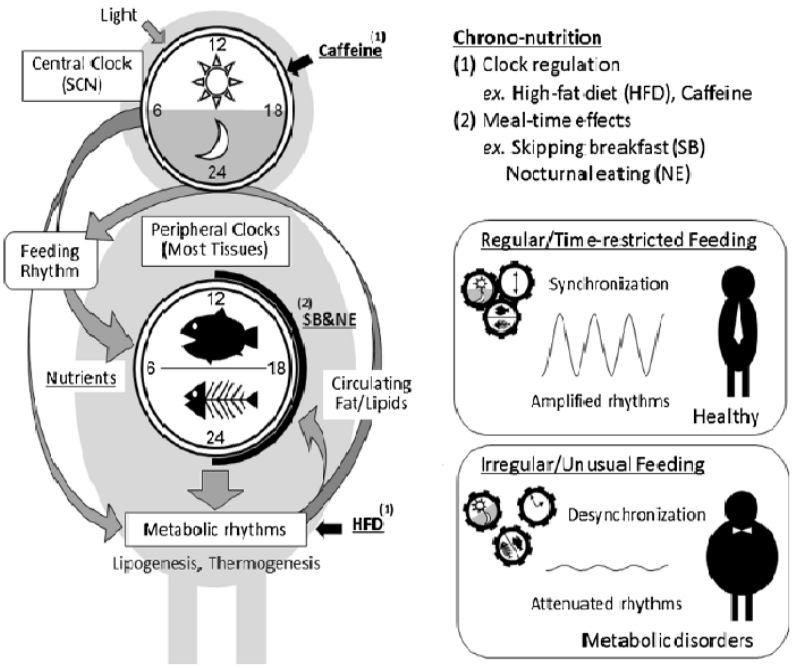


Εικόνα 16: Συγχρονισμός περιφερειακών ρολογιών μέσω των θρεπτικών συστατικών (Wu *et al.*, 2015)

4.1. Χρονοδιατροφή

Η συσχέτιση του κιρκαδικού συστήματος με τη φυσιολογία και τη διατροφή αποτέλεσε κίνητρο για την ανάπτυξη ενός καινούριου κλάδου της διατροφής, τη χρονοδιατροφή. Ο όρος χρονοδιατροφή *(chrononutrition)* υποστηρίζει ότι τα θρεπτικά συστατικά ή η ώρα του γεύματος μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία του κιρκαδικού συστήματος, ενώ ο αποσυγχρονισμός αυτού μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στις διατροφικές μας επιλογές και στο χρονοδιάγραμμα των γευμάτων. Τόσο τα θρεπτικά συστατικά, όσο και η ώρα κατανάλωσης ενός γεύματος επιδρούν στο κιρκαδικό σύστημα, ενώ η χρονοδιατροφή εξετάζει και τις δύο πλευρές: α) η επίδραση των θρεπτικών συστατικών στο κιρκαδικό ρολόι, όπως για παράδειγμα η καφεΐνη παρατείνει τη περίοδο των κιρκαδικών ρυθμών και της κινητικής δραστηριότητας και β) η επίδραση της ώρας κατανάλωσης ενός γεύματος στα σήματα εξόδου του κιρκαδικού συστήματος, όπως για παράδειγμα η παράλειψη πρωινού και η νυχτερινή κατανάλωση τροφής σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, ενώ η TRF μπορεί να μειώσει τις διαταραχές που προκαλούνται από μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Από την άλλη μεριά φαίνεται ότι τα τακτικά TRF χρονοδιαγράμματα μπορούν να συγχρονίσουν και να ενισχύσουν τους κιρκαδικούς ρυθμούς, ενώ τα ακονόνιστα γεύματα σχετίζονται με διαταραχές του κιρκαδικού συστήματος. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ώρα

του γεύματος, η κατανομή της ενέργειας κατά τη διάρκεια της ημέρας, η νυχτερινή πρόσληψη τροφής και η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων μπορούν να επηρεάσουν τον ενδιάμεσο μεταβολισμό του οργανισμού μας, καθώς και να συσχετισθεί με μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές. Μάλιστα, το γεγονός ότι άτομα που δουλεύουν κατά βάρδιες *(shift workers)* εμφανίζουν αλλαγές στα διατροφικά τους πρότυπα, λόγω του κιρκαδικού αποσυγχρονισμού, αλλά και αυξημένες πιθανότητες για ανάπτυξη μεταβολικών ασθενειών, όπως παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, ινσουλινοαντίσταση και διαβήτη, αποτέλεσε εύνασμα για περαιτέρω ανάπτυξη αυτού του κλάδου **(Εικ. 17)**. Δεδομένου ότι τα κιρκαδικά ρολόγια συνδέονται με το μεταβολισμό και την υγεία του ανθρώπου, φαίνεται ότι η οργάνωση των ρολογιών συμμετέχει στην κατανόηση διαφόρων παθήσεων, όπως της παχυσαρκίας, αλλά ακόμα και της θεραπείας τους (Oike, Oishi and Kobori, 2014; Crispim A. and Mota C., 2018).



Εικόνα 17: Επίδραση της χρονοδιατροφής στο κιρκαδικό σύστημα (Oike, Oishi and Kobori, 2014)

4.2. Επίδραση της σύστασης της τροφής στους κιρκαδικούς ρυθμούς

4.2.1. Nutrigenetics και Nutrigenomics

Η Nutrigenetics (=διατροφή με βάσει το γονιδίωμα) και η *Nutrigenomics* είναι δύο κλάδοι της επιστήμης που μελετάνε την επίδραση της γενετικής ποικιλιομορφίας στη διαιτητική απόκριση και το ρόλο των θρεπτκών συστατικών και των βιοδραστικών συστατικών των τροφίμων στη γονιδιακή έκφραση, αντίστοιχα. Παρόλο που οι κλάδοι αυτοί λαμβάνονται υπόψη από κοινού, ο όρος *Nutrigenetic*s διαφοροποιείται από τον όρο *Nutrigenomics*, καθώς εξετάζει συγκεκριμένα τις τροποποιητικές επιδράσεις της κληρονομικότητας (ή των αποκτηθέντων μεταλλάξεων στην περίπτωση του καρκίνου) σε γονίδια σχετιζόμενα με τη διατροφή. Σκοπός της επιστήμης αυτής είναι ο συνδυασμός των πληροφοριών του ανθρώπινου γονιδιώματος με τα υψηλού επιπέδου τεχνολογικά μέσα για την καλύτερη κατανόηση των αλληλεπιδράσεων θρεπτικού συστατικού-γονιδίου ανάλογα με τον γονότυπο, με απώτερο σκοπό την ανάπτυξη εξατομικευμένων στρατηγικών διατροφής για τη βελτίωση της υγείας και την πρόληψη των ασθενειών. Ειδικότερα, υπάρχουν τρεις παράγοντες που υπογραμμίζουν τη σημαντικότητα αυτών των κλάδων της επιστήμης:

1) Υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στο κληρονομούμενο γονιδίωμα μεταξύ των εθνοτικών ομάδων και ατόμων που επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών και το μεταβολισμό.

2) Οι άνθρωποι διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό στη διαθεσιμότητα τροφίμων-θρεπτικών ουσιών και τις επιλογές τους ανάλογα με τις πολιτισμικές, οικονομικές, γεωγραφικές και γευστικές αντιλήψεις.

3) Ο υποσιτισμός (ανεπάρκεια ή περίσσεια) μπορεί να επηρεάσει τη γονιδιακή έκφραση και τη σταθερότητα του γονιδιώματος, οδηγώντας σε μεταλλάξεις στη γονιδιακή αλληλουχία ή των χρωμοσωμάτων που μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογική γονιδιακή δοσολογία και έκφραση του γονιδίου και συνακόλουθα την εμφάνιση δυσμενών φαινοτύπων κατά τη διάρκεια των διαφόρων σταδίων ζωής του ατόμου (Fenech *et al.*, 2011).

Οι θεμελιώδεις υποθέσεις που στηρίζουν την επιστήμη της *Nutrigenetics* και της *Nutrigenomics* είναι οι ακόλουθες:

Α) Τα θρεπτικά συστατικά της τροφής μπορούν να επηρεάσουν άμεσα την έκφραση γονιδίων σε σημαντικές μεταβολικές οδούς και/ή έμμεσα τη συχνότητα της γενετικής

μετάλλαξης στην αλληλουχία βάσης ή στο χρωμόσωμα, προκαλώντας αλλοιώσεις στη δοσολογία του γονιδίου και την έκφραση των γονιδίων.

Β) Οι επιδράσεις των θρεπτικών συστατικών και των συνδυασμών αυτών στην υγεία εξαρτώνται από τις κληρονομούμενες γενετικές παραλλαγές που μεταβάλλουν την πρόσληψη και το μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών ή/και τη μοριακή αλληλεπίδραση των ενζύμων με το θρεπτικό συστατικό-συμπαράγοντα τους και συνεπώς τη δραστηριότητα των βιοχημικών αντιδράσεων.

Γ) Η εξατομικευμένη αξιολόγηση των διατροφικών απαιτήσεων, λαμβάνοντας υπόψη τα κληρονομούμενα και αποκτηθέντα χαρακτηριστικά στο κάθε στάδιο ζωής, τις διατροφικές προτιμήσεις και την κατάσταση υγείας, μπορεί να συμβάλλει στην προαγωγή ενός καλύτερου διατροφικού προφίλ και υγείας (Fenech *et al.*, 2011).

Τα συστατικά της τροφής μπορούν να μεταβάλλουν τη γονιδιακή έκφραση μέσω ποικίλλων μηχανισμών, όπως να δράσουν ως συνδετικά μόρια με τους μεταγραφικούς παράγοντες των νουκλεϊνικών οξέων, να λειτουργούν ως μόρια ανίχνευσης και μεταβίβασης σημάτων αλλάζοντας τη συμπεριφορά γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό ή να μεταβολίζονται από πρωτεύοντα ή δευτερεύοντα μεταβολικά μονοπάτια μεταβάλλοντας τις συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων ή των ενδιάμεσων μεταβολιτών, αλλά και να επηρεάσουν την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται σε μεταβολικούς οδούς της φλεγμονής, της γήρανσης, της κατάθλιψης και σε πολλά επίπεδα της φυσιολογίας του ατόμου (Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη, 2010). Επιπρόσθετα, οι διαιτητικές τιμές αναφοράς (RDA) ή τα ασφαλή ανώτατα όρια (UL) που έχουν σχεδιαστεί για το γενικό πληθυσμό και βασίζονται σε διαφορετικά μεταβολικά αποτελέσματα, δεν εξατομικεύονται για τις γενετικές υποομάδες, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν σημαντικά στην δραστηριότητα των πρωτεϊνικών μεταφορέων για ένα μικροθρεπτικό συστατικό ή/και των ενζύμων που απαιτούν κάποιο μικροθρεπτικό συστατικό ως συμπαράγοντα. Ο βέλτιστος στόχος θα ήταν να ταιριάζει ο συνδυασμός πρόσληψης θρεπτικών συστατικών με την τρέχουσα κατάσταση του γονιδιώματος του ατόμου (κληρονομούμενο και αποκτηθέν γονιδίωμα), έτσι ώστε η γονιδιακή έκφραση, ο μεταβολισμός και η κυτταρική λειτουργία να συνυπάρχουν φυσιολογικά και με ένα ομοιστατικό μηχανισμό. Από την άλλη μεριά, θα πρέπει να παρέχεται καλύτερη ερμηνεία των δεδομένων από επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες παρέμβασης σχετικά με τις επιπτώσεις των διαιτητικών παραγόντων στην υγεία, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στην αναθεώρηση των συστάσεων

για εξατομικευμένη διατροφή, ενώ οι διατροφικές συστάσεις θα ήταν πιο αποτελεσματικές αν λάμβαναν υπόψιν τις γονιδιακές ποικιλομορφίες και τις διαφορές στο φαινότυπο των ατόμων. Μια σημαντική αναδυόμενη πτυχή των μελετών αλληλεπίδρασης θρεπτικού συστατικού-γονιδίου είναι η *επιγενετική* (epigenetics), η οποία αναφέρεται στις διαδικασίες που ρυθμίζουν τον τρόπο και τον χρόνο ενεργοποίησης και απενεργοποίησης ορισμένων γονιδίων, ενώ η *επιγονιδιωματική* (epigenomics) αναφέρεται στην ανάλυση επιγενετικών αλλαγών σε κυτταρικό επίπεδο ή σε ολόκληρο τον οργανισμό. Μάλιστα, η διατροφή από μόνης της ή μέσω αλληλεπίδρασης με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να επηρεάσει τη γονιδιακή έκφραση, μέσω επιγενετικών και βιοχημικών μηχανισμών, ενεργοποιώντας ή απενεργοποιώντας ορισμένα γονίδια. Επιπλέον, η έλλειψη μεθυλίωσης του DNA λόγω ανεπάρκειας κάποιου δότη (φολικό οξύ, B12, χολίνη, μεθειονίνη) ή η αναστολή των μεθυλοτρανσφερασών του DNA μπορεί να μεταβάλλει την έκφραση γονιδίων (Fenech *et al.*, 2011). Συνεπώς, ο βαθμός στον οποίο η διατροφή μπορεί να διαταράξει την ισορροπία μεταξύ της υγείας και της ασθένειας εξαρτάται από το γονιδίωμα του ατόμου και την πιθανή συσχέτιση του με την εμφάνιση κάποιας ασθένειας. Τα άτομα υψηλού κινδύνου μπορούν να επωφεληθούν από συγκεκριμένες διατροφικές συστάσεις που σχετίζονται με το πρόβλημά τους, καθώς ορισμένα γονίδια σχετιζόμενα με τη διατροφή, συμπεριλαμβανομένων των φυσιολογικών και πολυμορφικών παραλλαγών, παίζουν σημαντικό ρόλο στην επίπτωση, την εκδήλωση, την εξέλιξη και την βαρύτητα χρόνιων ασθενειών (Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη, 2010).

Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι διαφορετικές σημειακές μεταλλάξεις (SNPs) στον κιρκαδικό μηχανισμό μας αλληλεπιδρούν με τα διαιτητικά θρεπτικά συστατικά και με διάφορες συμπεριφορές που σχετίζονται με την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Ειδικότερα, σε μια μελέτη ανακαλύφθηκαν διάφορες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραλλαγών του CLOCK και της διαιτητικής πρόσληψης για διαφορετικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Μάλιστα, φάνηκε ότι υπάρχει μια σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του CLOCK SNP rs 4580704 και της πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFAs) για τις τιμές γλυκόζης πλάσματος και του ομοιοστατικού μοντέλου εκτίμησης (HOmeastatic Model Assessment), καθώς φάνηκε ότι η προστατευτική δράση του υπολειπόμενου αλληλομόρφου στην ινσουλινοευαισθησία ήταν παρούσα μόνο όταν η πρόσληψη MUFA ήταν >13,2% της ενεργειακής πρόσληψης. Ακόμη, στη μελέτη αυτή βρέθηκαν διαφορετικές επιδράσεις σε

όλους τους γονότυπους CLOCK 3111T> C για την % πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) της ημερήσιας ενέργειας. Συγκεκριμένα, η επιβλαβής επίδραση των γονιδιακών παραλλαγών στην περιφέρεια της μέσης βρέθηκε μόνο με υψηλές δόσεις SFA (> 11,8%) (p=0.017) (Garaulet *et al.*, 2009). Ακόμα, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη (Dashti *et al.*, 2014) βρέθηκε ότι σε δύο διαφορετικούς και ανεξάρτητους πληθυσμούς, Μεσογειακό (n=728) και Ευρωπαϊκής προελεύσεως στη Βόρεια Αμερική (n=820), υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ του CRY1 πολυμορφισμού rs2287161 και της πρόσληψης υδατανθράκων στην αντίσταση της ινσουλίνης (p<0,05). Μάλιστα, τα δεδομένα των μετα-αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν ότι η αύξηση της πρόσληψης υδατανθράκων συσχετίστηκε με μια αύξηση του δείκτη HOMA-IR (HOmeostasis Model Assessment–Insulin Resistance index) (p=0,011), της ινσουλίνης νηστείας (p=0,007) και μια μείωση του δείκτη QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) (p=0,028), μόνο μεταξύ ατόμων που ήταν ομόζυγα για το υπολειπόμενο αλληλόμορφο C στον πολυμορφισμό CRY1 rs2287161. Τα γονίδια CRY εμπλέκονται στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, ενώ μελέτες σε ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι η γλυκονεογένεση μπορεί να τροποποιηθεί με κιρκαδικές αλλαγές στην ηπατική έκφραση του CRY. Συνεπώς, τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ του κιρκαδικού συστήματος και του μεταβολισμού της γλυκόζης και υποδεικνύει τη σημασία αυτής της θέσης CRY1 στην ανάπτυξη εξατομικευμένων προγραμμάτων διατροφής με στόχο τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη. Τέλος, φαίνεται ότι πολλές σημειακές μεταλλάξεις σχετίζονται με την παχυσαρκία και την απώλεια βάρους **(Πίν. 7)**. Για αυτό, λαμβάνοντας υπόψιν "τι, πόσο και πότε τρώμε" μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο για τη μείωση του γενετικού μας κινδύνου και ως εκ τούτου τη μείωση των χρονοδιαταραχών και της παχυσαρκίας (Lopez-Minguez, Gómez-Abellán and Garaulet, 2016).

Πίνακας 7: Συσχέτιση/Αλληλεπίδραση SNPs και επιπτώσεων στην υγεία και πιθανές λύσεις (Lopez-Minguez, Gómez-Abellán and Garaulet, 2016)

Σημειακή μετάλλαξη (SNPs)	Επίπτωση	Συστάσεις
Α) Συχετίσεις		
CLOCK SNP **rs3749474** **rs4580704** **rs1801260** **(3111T > C)**	Σχετίζεται με το BMI, την πρόσληψη ενέργειας και διάφορες μεταβλητές που σχετίζονται με την παχυσαρκία (οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου τρώνε	Για τους φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου: - Μείωση ενεργειακής πρόσληψης - Μείωση πρόσληψης λιπιδίων

	περισσότερη ποσότητα και περισσότερο λίπος και ήταν πιο παχύσαρκοι)	
PER2 rs2304672	Συνδέεται με διάφορες συμπεριφορές σχετιζόμενες με την παχυσαρκία (μειωμένη προσκόλληλη στη θεραπεία απώλλειας βάρους, κατανάλωση σνακ, άγχος κατά τη διάρκεια της δίαιτας, κατανάλωση φαγητού χωρίς αιτία, παράλειψη πρωινού)	Για φορείς του επικρατούς αλληλομόρφου: -Πιο ισχυρό follow up σχεδιασμό κατά τη διάρκεια της διαιτητικής παρέμβασης -Αποφυγή καπνίσματος - Αποφυγή έκθεσης σε τρόφιμα όταν το άτομο βαριέται - Πρόσληψη πρωινού
REVERBα rs2314339	Σχετίζεται με παχυσαρκία λόγω μειωμένης φυσικής δραστηριότητας, φυσική δραστηριότητα το απόγευμα	Για φορείς του A αλληλομόρφου: -Αύξηση σωματικής δραστηριότητας -Φυσική δραστηριότητα το πρωί
Β) Αλληλεπιδράσεις		
CLOCK rs1801260 (3111T > C)	Αλληλεπιδρά με: 1. Συναισθήματα για την παχυσαρκία (μεταξύ των φορέων αλληλόμορφων C, οι “ emotional eaters’ ” έχασαν σημαντικά μικρότερο βάρος από τους “non-emotional eaters” 2. SFA για περιφέρεια μέσης (μεταξύ φορέων αλληλόμορφων C όταν η πρόσληψη ενέργειας SFA ήταν > 11,8% είχαν υψηλότερη περιφέρεια μέσης)	Μεταξύ των φορέων αλληλομόρφων C οι “‘emotional eaters”: - Δημιουργία πιο ισχυρού σχεδιασμού follow up κατά τη διάρκεια της θεραπείας - Κατανάλωση SFA <11,8 %
MTNR1B rs10830963	Αλληλεπίδραση με την πρόσληψη μελατονίνης για ανοχή στη γλυκόζη	Για φορείς του GG : – Αποφυγή κατανάλωση τροφής όταν τα επίπεδα μελατονίνης είναι υψηλά

4.2.2. Επίδραση των θρεπτικών συστατικών στους κιρκαδικούς ρυθμούς

Τα περιφερειακά ρολόγια μπορούν να συγχρονίζονται από τη διαθεσιμότητα της τροφής, ανεξάρτητα από τον SCN. Ωστόσο, κάποια θρεπτικά συστατικά της δίαιτας μπορούν να επιδράσουν στην κιρκαδική φάση του ρολογιού, όπως η γλυκόζη, τα αμινοξέα, τα λιπίδια, η καφεΐνη και το αλκόολ, καθώς και διάφορες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία (Oda, 2015).

4.2.2.1. Γλυκόζη

Η γλυκόζη είναι ενας μονοσακχαρίτης που προέρχεται κυρίως από τη διάσπαση των υδατανθράκων της τροφής ή από την αποικοδόμηση του γλυκογόνου του σώματος και αποτελεί κύρια πηγή ενέργειας για το σώμα μας και αποκλειστική πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο (Συντώσης Λ., 2016). Ο μεταβολισμός της γλυκόζης εμφανίζει κιρκαδική ρύθμιση, ενώ η γλυκόζη φαίνεται να μεταβάλλει τη φάση των περιφερειακών ρολογιών και αποτελεί έναν από τους πιο καλά μελετημένους ρυθμιστές των κιρκαδικών ρυθμών. Στους ανθρώπους η ανοχή της γλυκόζης εμφανίζει μια μέγιστη τιμή *(peak)* το πρωί, ενώ η απόκριση στη γλυκόζη μειώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, φτάνοντας σε ένα *nadir* το βράδυ. Επιπλέον, η κιρκαδική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης προκύπτει από ημερήσιες δοσοεξαρτώμενες με το χρόνο αλλαγές, όπως είναι η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τον οργανισμό, η ινσουλινοευαισθησία και η έκκριση ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας (Froy, 2007; Chaudhari *et al.*, 2017; Almoosawi *et al.*, 2018; Poggiogalle, Jamshed and Peterson, 2018). Παράλληλα, ο SCN εμπλέκεται στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης (Serin and Acar Tek, 2019). Επιπλέον, η γλυκόζη είναι ικανή να μεταβάλλει τη φάση των περιφερειακών ρολογιών, μέσω μειορύθμισης (downregulation) των μοριακών γονιδίων Per1 and Per2 (Güldür and Otlu, 2016). Συμπληρωματικά, η γλυκόζη μπορεί να μεταβάλλει τη μέγιστη έκφραση του Per2 στον SCN των ποντικιών (Froy, 2007) και να επηρεάσει τον SCN και τα περιφερειακά ρολόγια in vivo. Μάλιστα, μεγάλες μεταβολές στη συγκέντρωση γλυκόζης στον υποθάλαμο (όπως από 0,5 nM έως 5,5 nM) επηρεάζουν το κιρκαδικό ρολόι μέσω μείωσης της κιρκαδικής περιόδου και καθυστέρηση της έκφρασης του Per2. Ακόμη, η έγχυση γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας προκαλεί έντονα την έκφραση του Per2 στον SCN, ενώ καταστέλλει την έκφραση του αντίστοιχα στο ήπαρ. Ακόμα, η γλυκόζη ρυθμίζει με έμμεσο τρόπο την AMPK, η οποία εμπλέκεται στη μετάφραση των Per πρωτεϊνών μέσω της φωσφορυλίωσης (Chaudhari *et al.*, 2017; Challet, 2019). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο συνδυασμός υδατανθράκων και πρωτεϊνών είναι απαραίτητος για να επαναπροσδιορίσει τη φάση του ηπατικού ρολογιού, σε αντίθεση με την πρωτεΐνη, τη ζάχαρη και τα έλαια που δεν είναι από μόνα τους επαρκή (Oike, Oishi and Kobori, 2014).

4.2.2.2. Λιπαρά οξέα

Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs), και ειδικότερα του παλμιτικού οξέος, μπορεί να απορρυθμίσει τους κιρκαδικούς ρυθμούς και να οδηγήσει σε παχυσαρκία και διαβήτη τύπου ΙΙ. Από την άλλη μεριά, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) σχετίζονται με καλύτερη ινσουλινοευαισθησία, μειωμένο σωματικό βάρος και μείωση των φλεγμονωδών καταστάσεων και των αρνητικών επιδράσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν γίνει για την επίδραση των PUFAs στο κιρκαδικό σύστημα, ενώ απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για το ρόλο των λιπαρών οξέων στον υποθάλαμο (Greco, Oosterman and Belsham, 2014). Αντίθετα, το παλμιτικό οξύ, ένα από τα πιο διαδεδομένα κορεσμένα λιπαρά οξέα στον ανθρώπινο οργανισμό και κυρίαρχο προφλεγμονώδες λιπαρό οξύ σε μια HFD, μπορεί να επιφέρει αρνητικές επιπτώσεις στα ηπατοκύτταρα οδηγώντας σε αντίσταση στην ινσουλίνη, οξειδωτικό στρες και κυτταρικό θάνατο σε υψηλή δόση και παρατεταμένη έκθεση. Επιπλέον, το παλμιτικό οξύ, έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλει την έκφραση των κιρκαδικών γονιδίων ρολογιού σε κυτταρικό επίπεδο, ενώ μπορεί να αποσταθεροποιήσει τη μεταγραφική δραστηριότητα του CLOCK:BMAL1, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του Bmal1. Εντούτις, φαίνεται ότι το παλμιτικό οξύ σχετίζεται με την κιρκαδική διαταραχή σε καλλιεργημένα κύτταρα, αλλά η επίδραση του στο κιρκαδικό ρολόι δεν έχει μελετηθεί *in vivo*. Ωστόσο, το ελαϊκό μονοακόρεστο λιπαρό οξύ έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει ή ανακουφίζει τις αρνητικές επιδράσεις των κορεσμένων ελεύθερων λιπαρών οξέων και ότι προστατεύει από την ινσουλινοαντίσταση και τις μεταβολικές διαταραχές (Tal, Chapnik and Froy, 2019). Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη που αναλύθηκαν οι επιδράσεις του παλμιτικού και του δοκοσαεξανοϊκού οξέος (DHA) στο κιρκαδικό σύστημα, αλλά και οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις στα περιφερειακά ρολόγια, φάνηκε ότι η παρατεταμένη έκθεση στο παλμιτικό οξύ, αλλά όχι στο DHA, οδήγησε σε αύξηση της περιόδου του Bmal1 των ινοβλαστών, ενώ η οξεία έκθεση του παλμιτικού οδήγησε σε μεγαλύτερη σε πλάτος μεταβολή των φάσεων του κιρκαδικού ρυθμού του Bmal1 σε σχέση με το DHA. Ειδικότερα, το DHA, λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης του, φαίνεται να καταστέλλει τις προφλεγμονώδεις αποκρίσεις που προκαλούνται από το παλμιτικό οξύ και τις μετατοπίσεις της φάσης του ρολογιού των ινοβλαστών (Kim *et al.*, 2016). Τέλος, σε μία ακόμη μελέτη φάνηκε ότι τρόφιμα που περιέχουν αναλογία δοκοσαεξανοϊκό/εικοσαπεντανοϊκό

(DHA/EPA) αποτελούν ιδανικό συνδυασμό για τη ρύθμιση των περιφερειακών ρολογιών (Furutani *et al.*, 2015).

Επιπρόσθετα, διάφορα άλλα συστατικά της τροφής, όπως η ρεσβερατρόλη, το ρετινοϊκό οξύ, το αλάτι, το κάλιο, το μαγνήσιο, ο σίδηρος και η θειαμίνη μπορούν να μεταβάλλουν τη φάση των κιρκαδικών ρολογιών (Langlais PJ, 1998; Kalhan and Ghosh, 2015; Oda, 2015; Feeney *et al.*, 2016; Oike, 2017).

4.2.3. Καφεΐνη

Η καφεΐνη, ένα από τα δημοφιλέστερα συστατικά του κόσμου με περισσότερο από το 80% των ανθρώπων να την καταναλώνουν, φαίνεται να μεταβάλλει τη φάση των κιρκαδικών ρυθμών. Ειδικότερα, πρόκειται για μια μεθυλξανθίνη που ασκεί τη δράση της ενάντια στις επιδράσεις της αδενοσίνης, μέσω της σύνδεσης της με τους υποδοχείς της αδενοσίνης, δρώντας ως ανταγωνιστής και προκαλώντας την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και μεταβολές στην ενδοκυτταρική συγκέντρωση της cAMP, η οποία σχετίζεται με τη σηματοδότηση του κυτταρικού μεταβολισμού σε πολλούς ιστούς και όργανα. Η καφεΐνη σχετίζεται επίσης με την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου στον ενδοκυτταρικό χώρο, μέσω σύνδεσης σε ενδοκυτταρικούς υποδοχείς διαύλου ασβεστίου. Παράλληλα, οι κύριες πηγές της καφεΐνης είναι ο καφές, το τσάι, τα προϊόντα κακάου και αναψυκτικά που περιέχουν καφεΐνη, ενώ υπάρχει και σε ορισμένα φάρμακα, όπως τα αναλγητικά και τα διουρητικά, καθώς και σε μεγάλες ποσότητες σε διάφορα ενεργειακά ποτά *(energy drinks)*. Παρόλο που οι επιδράσεις της καφεΐνης στην εγρήγορση και τις διαταραχές του ύπνου έχουν αναπτυχθεί σε μεγάλο βαθμό, η επίδρασή της στο ανθρώπινο κιρκαδικό σύστημα παραμένει άγνωστη. Έχει φανεί ότι η καφεΐνη που περιέχεται στα τρόφιμα και τα ροφήματα παρατείνει τους κιρκαδικούς ρυθμούς της κινητικής δραστηριότητας σε αρουραίους. Σε μία μελέτη φάνηκε ότι η κατανάλωση καφεΐνης το βράδυ προκαλεί μια καθυστέρηση στη φάση του κιρκαδικού ρυθμού της μελατονίνης *in vivo*, ενώ η χρόνια κατανάλωση καφεΐνης επιμηκύνει την κιρκαδική περίοδο των μοριακών ταλαντώσεων *in vitro*. Σε μια διπλά τυφλή μελέτη, διάρκειας 49 ημερών, διαπιστώθηκε ότι οι άνθρωποι που κατανάλωσαν μια δόση καφεΐνης ισοδύναμη με εκείνη σε ένα διπλό εσπρέσο 3 ώρες πριν από τη συνηθισμένη ώρα του ύπνου, οδήγησε σε

καθυστέρηση της φάσης *(phase delay)* του ρυθμού της μελατονίνης περίπου 40 λεπτών. Συνεπώς, η καφεΐνη μπορεί να προκαλέσει ισχυρή μείωση των επιπέδων της μελατονίνης σε ανθρώπους την ημέρα χορήγησής της. Ακόμη, μπορεί να μειώσει ή να επιταγχύνει το ρυθμό της ηλεκτρικής δραστηριότητας στον SCN, όπως έχει φανεί σε καλλιέργεια εγκεφάλου αρουραίων, αλλά και να επιμηκύνει την περίοδο του ανθρώπινου γονιδίου Per2 σε ανθρώπινα κύτταρα οστεοσαρκώματος U2OS (Magkos and Kavouras, 2005; Sherman *et al.*, 2011; Burke *et al.*, 2015). Τέλος, φαίνεται ότι η δόση καφεΐνης που απαιτείται για να επηρεάσει τους κιρκαδικούς ρυθμούς ισοδυναμεί περίπου με μία δόση καφέ. Συγκεκριμένα, η συχνή κατανάλωση καφέ, επιμηκύνει την περιόδο του κιρκαδικού ρυθμού σε αρουραίους κάτω από συνεχές σκοτάδι, ενώ το ίδιο παρατηρείται ακόμα και σε καλλιεργημένα κύτταρα και ιστούς ποντικιών (Oike, Oishi and Kobori, 2014). Από την άλλη μεριά, η ασφαλής χορήγηση καφεΐνης μπορεί να επαναφέρει το συγχρονισμό των κιρκαδικών ρυθμών, ύστερα από την επίδραση του jet lag, ενώ ακόμα μπορεί να συμβάλλει στο συγχρονισμό ατόμων με χρόνια δυσλειτουργία του κιρκαδικού συστήματος (Potter *et al.*, 2016).

4.2.4. Αλκοόλ

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του αλκοόλ και των κιρκαδικών ρυθμών έχει γίνει επίσης αντικείμενο μελέτης, ενώ φαίνεται να διαταράσσει διάφορους μοριακούς, ενδροκρινικούς και συμπεριφορικούς ρυθμούς των ανθρώπων. Η κατανάλωση αλκοόλ (οξεία και χρόνια) έχει συσχετιστεί με μεταβολές των κιρκαδικών ρυθμών, όπως του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, της θερμοκρασίας του σώματος και της έκκρισης ορμονών (Rosenwasser, 2001; Potter *et al.*, 2016). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει συσχετίσει την κατάχρηση αλκοόλ και το άγχος που συνδέεται με την αποχή από το αλκοόλ με περισσότερες από 204 ασθένειες στον ανθρώπινο οργανισμό (World Health Organisation, 2014). Η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ ορίζεται ως η πρόσληψη 4 ή περισσοτέρων ποτών σε διάστημα 2-3 ωρών καθημερινά για τις γυναίκες, ενώ για τους άνδρες ορίζεται ως η κατανάλωση 5 ή περισσοτέρων ποτών στη διάρκεια 2-3 ωρών ημερησίως (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2015). Επιπλέον, τα υποπροϊόντα μεταβολισμού της αλκοόλης, όπως διάφορα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και ελεύθερες ρίζες μπορούν να έχουν αρνητικές βιολογικές επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, αντιδρώντας με σημαντικά βιολογικά μόρια, όπως τα

αμινοξέα, τα λιπίδια και τα νουκλεϊκά οξέα, εμποδίζοντας τη δράση διαφόρων κυτταρικών μηχανισμών. Παράλληλα, τα υψηλά επίπεδα NADH που παράγονται από το μεταβολισμό της αλκοόλης μπορεί να επηρεάσουν τη δέσμευση του CLOCK:BMAL1. Επίσης, τα γονιδιακά κιρκαδικά ρολόγια περιέχουν ειδικές περιοχές που μπορούν να ανιχνεύουν την οξειδοαναγωγή, για αυτό το λόγο η παραγωγή του οξειδωτικού στρες από το μεταβολισμό της αλκοόλης μπορεί να προκαλέσει κυτταροτοξικότητα, συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και βλάβη σε υγιείς ιστούς και φυσιολογικά συστήμα, όπως του κιρκαδικού συστήματος. Μάλιστα, διάφορες μελέτες αποδεικνύουν ότι ο διαταραγμένος κιρκαδικός ρυθμός μπορεί να είναι ένας παράγοντας που προάγει τον τραυματισμό των ιστών που προκαλείται από το αλκοόλ. Επιπλέον, οι κιρκαδικοί ρυθμοί αποτελούν ένα μέσο κατανόησης των επιδράσεων της πρόσληψης αλκοόλ στις φυσιολογικές και συμπεριφορικές λειτουργίες**.** Μελέτες έχουν παρομοιάσει επίσης την εκτεταμένη κατανάλωση αλκοόλ *(hangover)* με την κιρκαδική διαταραχή του *jet lag*, λόγω των αλλαγών στη φάση των ρυθμών του κιρκαδικού ρολογιού. Ειδικότερα, το αίσθημα του jet lag από το αλκοόλ φαίνεται να αυξάνει άμεσα την κατανάλωση του μέσω των μεταβολών της κιρκαδικής φάσης, αλλά και να εντείνει την κατανάλωση έμμεσα λόγω διαταραχής του κιρκαδικού συστήματος. Οι περισσότερες μελέτες επίδρασης του αλκοόλ στο ανθρώπινο κιρκαδικό ρολόι πραγματοποιούνται σε χρόνιους αλκοολικούς, οι οποίοι βρίσκονται σε φάση απεξάρτησης ή σχετικής αποχής. Αντιθέτως, λίγα δεδομένα υπάρχουν για μη αλκοολικούς ή κοινωνικούς πότες *(social drinkers).* Έχει φανεί ότι πρόσληψη αιθανόλης μπορεί να μεταβάλλει την κιρκαδική έκφραση των Per γονιδίων (Per1 και Per2) στον SCN, αλλά και σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (Rosenwasser, 2001; Davis *et al.*, 2018). Συνεπώς, φαίνεται ότι οι φυσιολογικές λειτουργίες που βρίσκονται υπό τον κιρκαδικό έλεγχο επηρεάζονται από το αλκοόλ (Spanagel *et al.*, 2005). Ωστόσο, η επίδραση του στην κιρκαδική ρυθμικότητα παραμένει ακόμη υπό διερεύνηση (Froy, 2007; Güldür and Otlu, 2016).

4.2.5. Διατροφικά πρότυπα

Η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (HFD) αποτελεί ένα συχνό διατροφικό σχήμα στη σύγχρονη κοινωνία. Ειδικότερα, έρευνες έχουν συσχετίσει μια τέτοια δίαιτα με πολλές επιπτώσεις για την υγεία του ανθρώπου. Μάλιστα, η μετάβαση από μια δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες (55%) και χαμηλή σε λίπος (30%) σε μία ισοθερμιδική δίαιτα χαμηλής σε

υδατάνθρακα (40%) και υψηλότερη σε λιπαρά (45%) οδήγησε σε μεταβολή του ρυθμού της κορτιζόλης, του προφίλ έκφρασης των φλεγμονωδών και μεταβολικών γονιδίων και των ρυθμών έκφρασης του PER σε μονοκύτταρα των ανθρώπων (Potter *et al.*, 2016). Επιπλέον, η HFD μπορεί να επηρεάσει τον κεντρικό βηματόδοτη και τα περιφερειακά ρολόγια μέσω διαταραχής της περιόδου των ρυθμών της κινητικής δραστηριότητας και της διατροφικής συμπεριφοράς. Επιπλέον, μπορεί να μειώσει το πλάτος του κιρκαδικού ρολογιού και της κιρκαδικής έκφρασης των CCGs στο ήπαρ, αλλά και να μεταβάλλει την έκφραση των CCGs που σχετίζονται με την αξιοποίηση της ενέργειας στον υποθάλαμο, το ήπαρ και το λιπώδη ιστό (Güldür and Otlu, 2016; Chaudhari *et al.*, 2017). Η HFD μπορεί να οδηγήσει σε επαναπρογραμματισμό των μεταγράφων εντός του ρολογιού, αναδιοργανώνοντας τις σχέσεις μεταξύ του κιρκαδικού μεταγράφου και των μεταβολιτών, ενώ ακόμη σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλινοαντίσταση. Ο επαναπρογραμματισμός αυτός μπορεί να επιτευχθεί μέσω τριών μηχανισμών: της απώλειας ή της επαγωγής ή της προαγωγή της φάσης των ταλαντούμενων γονιδίων (Eckel-Mahan *et al.*, 2013; Güldür and Otlu, 2016). Σε μία μελέτη αποδείχθηκε ότι η προσκόλληση σε HFD για 3 ημέρες μπορεί να επαναπρογραμματίσει το κιρκαδικό ρολόι, οδηγώντας σε απώλεια της ταλάντωσης των ρυθμών ενός μεγάλου εύρους γονιδίων, πρόωρη εκδήλωση της φάσης *(phase advance)* επιπρόσθετων μεταγράφων και επαγωγή του de novo ταλαντευόμενου μεταγράφου. Αυτή η ταχεία χρονοδιαταραχή του κιρκαδικού ρολογιού αποδεικνύει ότι η πλειονότητα των λιπιδίων στη διατροφή, όχι μόνο οδηγεί στην εμφάνιση παχυσαρκίας, αλλά μπορεί να αποδιοργανώσει το κιρκαδικό ρολόι σε ελάχιστο χρονικό διάστημα (Tal, Chapnik and Froy, 2019). Επιπρόσθετα, η προσκόλληση σε HFD οδήγησε σε διαταραχή των ημερήσιων ρυθμών πολλών ορμονών και άλλων δεικτών των ποντικιών, όπως της ινσουλίνης, της γκρελίνης, της αδιπονεκτίνης, της IL-1 και IL-6 και του TNF-α (Laermans and Depoortere, 2016). Η HFD οδηγεί σε αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, αύξηση σωματικού βάρους και παχυσαρκία, ενώ ακόμα μπορεί να μεταβάλλει τους ρυθμούς της λιπογένεσης, των κυκλοφορούντων λιπιδίων, της κινητικής δραστηριότητας, αλλά και της διατροφικής συμπεριφοράς των ανθρώπων. Ένας πιθανός μηχανισμός αυτού του φαινομένου είναι η εύκολη πρόσβαση σε τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά που συμβάλλει στην εμφάνιση της παχυσαρκίας στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά και η αντικατάσταση των παραδοσιακών διατροφών με δίαιτες υψηλότερης περιεκτικότητας σε λιπαρά. Ωστόσο, οι μηχανισμοί με τους οποίους η αύξηση του διαιτητικού λίπους οδηγεί σε αυξημένο σωματικό βάρος δεν έχουν κατανοηθεί επαρκώς. Ωστόσο, η διακοπή της ημερήσιας διακύμανσης των

επιπέδων λεπτίνης στο πλάσμα μπορεί να επηρεάσει την καλή λειτουργία της λεπτίνης και να οδηγήσει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Τέλος, μια HFD μπορεί να προκαλέσει μια καθυστέρηση της φάσης *(phase delay)* στον κιρκαδικό ρυθμό πολλών γονιδιακών ρολογιών και συστατικών της οδού σηματοδότησης της αδιπονεκτίνης στο ήπαρ, ενώ η προκαλούμενη από HFD παχυσαρκία επηρεάζει αρνητικά το μικροβίωμα του οργανισμού μας, με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης δυσβίωσης *(dysbiosis)*. Συνεπώς, η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αντιπροσωπεύει έναν φαύλο κύκλο, στον οποίο μια δίαιτα που προκαλεί παχυσαρκία οδηγεί σε διαταραγμένους κιρκαδικούς ρυθμούς, γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί σε παχυσαρκία (Oike, Oishi and Kobori, 2014; Laermans and Depoortere, 2016).

Από την άλλη μεριά, η κετογονική δίαιτα είναι ένα διατροφικό σχήμα, το οποίο μειώνει δραστικά την πρόσληψη υδατανθράκων, αυξάνοντας την περιεκτικότητα της δίαιτας σε λιπαρά με φυσιολογική πρόσληψη πρωτεϊνών. Αποτελείται, κατά κύριο λόγο, από 80% λίπος, 15% πρωτεΐνη και 15% υδατάνθρακες. Πολλές φορές, η κατανάλωση υδατανθράκων περιορίζεται στα 20 γρ/ημέρα, ενώ περιλαμβάνονται πολλές πηγές λίπους και τριγλυκερίδια μακράς αλύσου (LCTs), όπως κρέας, ψάρι, γαλακτοκομικά προϊόντα και αυγά, ενώ μπορεί να εναλάσσεται με τριγλυκερίδια μέσης αλύσου (MCTs), όπως έλαιο καρύδας, φοινικοπυρηνέλαιο και διάφορα τυριά. Παρόλο αυτά, η κετογονική δίαιτα μιμείται την κατάσταση νηστείας, λόγω της μειωμένης πρόσληψης υδατανθράκων, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή κετονικών σωματίων στη μιτοχονδριακή μήτρα του ήπατος, τα οποία χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική μορφή ενέργειας από τον οργανισμό (Tognini *et al.*, 2017; Walczyk and Wick, 2017). Η προσκόλληση στην κετογονική δίαιτα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της έκφρασης των γονιδιακών ρολογιών, πρόωρη μετατόπιση της φάσης *(phase advance)* των ρυθμών κινητικότητας, πιθανώς λόγω της υψηλής συγκέντρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος (Oishi *et al.*, 2009; Crispim A. and Mota C., 2018). Μια μελέτη σε ζωικά μοντέλα έδειξε ότι η κετογονική δίαιτα προκαλεί τον επαναπρογραμματισμό συγκεκριμένων ιστών στο ρολόι του ήπατος και του εντέρου, ασκώντας διαφορετικές επιδράσεις στο καθένα. Παρόλο που η κετογονική δίαιτα έχει χρησιμοποιηθεί αρκετά στη θεραπεία παιδιών με επιληψία, αλλά και στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, του διαβήτη, των νευροεκφυλιστικών διαταραχών και διαφόρων τύπων καρκίνου, η επίδρασή της στους κιρκαδικούς ρυθμούς και την κιρκαδική ομοιόσταση παραμένει σχεδόν ακόμα άγνωστη (Tognini *et al.*, 2017).

4.2.6. Διατροφή και εντερικό μικροβίωμα

Οι μικροοργανισμοί που ζουν στη γαστρεντερική οδό περιλαμβάνουν πολλά είδη μικροβίων με τεράστιο αριθμό γονιδίων με μεγάλη φυσιολογική σημασία για τον οργανισμό μας (Jiang and Turek, 2017). Ειδικότερα, το εντερικό μας μικροβίωμα περιλαμβάνει βακτήρια, ιούς, ευκαρυώτες και πρωτόζωα, τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, αλλά και με τον ξενιστή. Υπολογίζεται ότι ο αριθμός των μικροβιακών κυττάρων στη γαστρεντερική οδό ανέρχεται στα 10^{14}, με το μεγαλύτερο μέρος να είναι βακτήρια, ξεπερνώντας ακόμη και το συνολικό αριθμό κυττάρων του σώματός μας. Ο εντερικός μικροβιότοπος του ανθρώπου αποτελείται κυρίως από 4 γένη βακτηρίων: Firmicutes (65%), Bacteroidetes (16%), Actinobacteria (9%) και Proteobacteria (5%). Τα Bacteroidetes και Firmicutes φαίνεται να καταλαμβάνουν πάνω από το 90% των συνολικών μικροβίων του εντέρου. Έχει αποδειχθεί ότι το γενετικό υπόβαθρο του ξενιστή και μάλιστα συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι σχετίζονται άμεσα με τη διαμόρφωση της σύστασης του εντερικού μικροβιότοπου, ενώ η ανάπτυξη του ανθρώπινου μικροβιώματος στο έντερο, μετά την εισαγωγή της στερεάς τροφής, εξελίσσεται και επηρεάζεται από τις διατροφικές μας συνήθειες και τις συνθήκες ζωής στις οποίες μεγαλώνουμε, ενώ η σύσταση του μικροβιώματος διαφέρει από άτομο σε άτομο (Spor, Koren and Ley, 2011; Voigt *et al.*, 2014; Zarrinpar *et al.*, 2014; Belizário *et al.*, 2018).

Ο εντερικός μικροβιότοπος σχετίζεται άμεσα με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του κιρκαδικού συστήματος και των μεταβολικών διαδικασιών, ενώ φαίνεται ότι η σύστασή του εμφανίζει κιρκαδικούς ρυθμούς που ρυθμίζονται από το κιρκαδικό ρολόι και την πρόσληψη τροφής. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι σε μεγάλο βαθμό το μικροβίωμά μας εξαρτάται από τη σύσταση της τροφής και την κατάσταση σίτισης (Jiang and Turek, 2017). Ακόμα, το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) εμφανίζει κιρκαδικούς ρυθμούς στη γονιδιακή έκφραση, την έκκριση ουσιών και την εντερική κινητικότητα τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* (Paulose *et al.*, 2016). Επιπλέον, φαίνεται ότι το εντερικό μικροβίωμα συμμετέχει σε λειτουργίες της ενεργειακής ομοιόστασης, στην παθογέννεση της ινσουλινοαντίστασης και του λιπώδους ήπατος, στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των αμινοξέων, τροποποιώντας την πιθανότητα για ανάπτυξη παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου ΙΙ (Voigt *et al.*, 2014; Challet, 2019). Παράλληλα, τα βακτήρια του εντέρου εκτελούν μια σειρά λειτουργιών μέσω ενζυμικών οδών, όπως η ζύμωση,

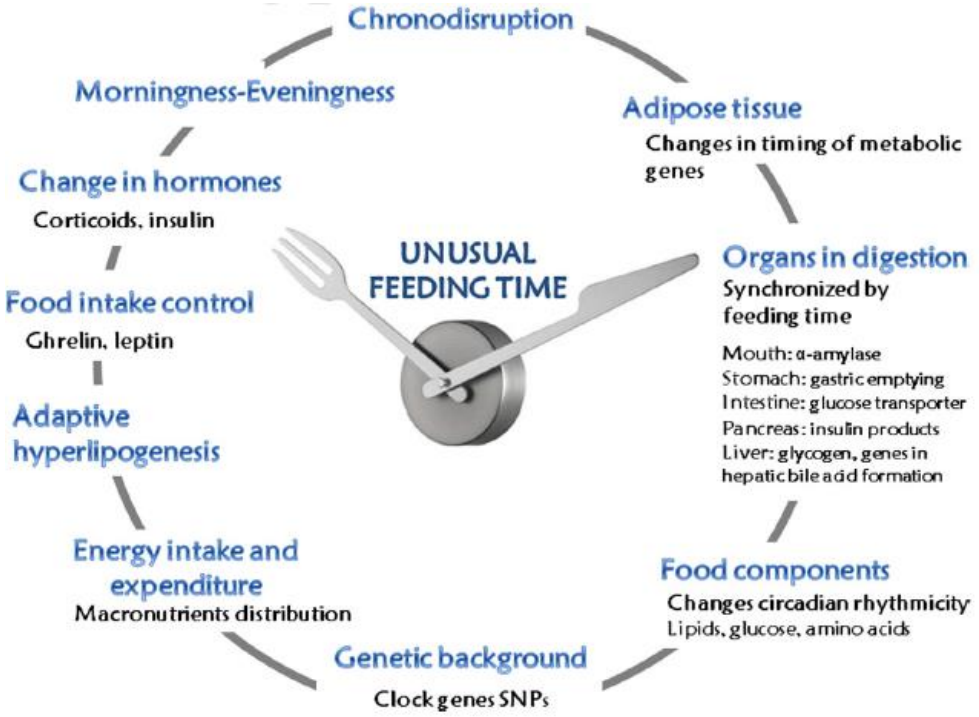
η απορρόφηση των άπεπτων υδατανθράκων και ο μεταβολισμός σύνθετων πρωτεϊνών, οι οποίες αποτελούν διαδικασίες υψίστης σημασίας για την εδραίωση της συμβίωσης των βακτηρίων και του ξενιστή. Επιπλέον, η παραγωγή μικροβιακών προϊόντων, όπως μεθάνιο, υδρόθειο και άλλων μεταβολιτών μπορεί να έχει θετική ή αρνητική επίδραση στον ξενιστή, καθώς μπορούν να ενεργοποιήσουν ή να απενεργοποιήσουν γονίδια του ξενιστή ή άλλων μικροβίων ανάλογα τη συγκέντρωσή τους (Gill *et al.*, 2006; Clemente *et al.*, 2012; Belizário *et al.*, 2018). Μάλιστα, η παραγωγή ηλεκτρικού οξέος και λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου μπορούν να μεταβάλλουν την εντερική γλυκονεογένεση. Ο εντερικός μικροβιότοπος επηρεάζει τα κυκλοφορούντα σήματα και τους εντερικούς νευρώνες που μεταδίδουν το αίσθημα της πείνας και του κορεσμού στον εγκέφαλο, ενώ συμβάλλει επίσης στις ρυθμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου, συμμετέχοντας έτσι στην κιρκαδική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Συγκεκριμένα, ο μικροβιότοπος του εντέρου ρυθμίζει διάφορα ρολόγια του ξενιστή, όπως του λεπτού και παχέος εντέρου, του ήπατος, και άλλων καθημερινών ρυθμών που εξαρτώνται από το φύλο, ενώ και αντίστροφα τα κιρκαδικά ρολόγια του ξενιστή, η ώρα κατανάλωσης της τροφής και η σύσταση της τροφής επιδρούν άμεσα στις ημερήσιες λειτουργίες και ταλαντώσεις των μικροβίων (Challet, 2019). Μια δίαιτα πλούσια σε μη επεξεργασμένα τρόφιμα φυτικής προελεύσεως με υψηλή περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες και πολυφαινόλες συμβάλλει στη διατήρηση ενός σταθερού εντερικού μικροβιότοπου (Belizário *et al.*, 2018). Τα παχύσαρκα άτομα φαίνεται ότι έχουν διαφορετική σύσταση του εντερικού μικροβιότοπου σε σχέση με τους νορμοβαρείς και επιπλέον εμφανίζουν μείωση του γένους Bacteroidetes και αύξηση του γένους Firmicutes, ενώ ακόμα η μικροχλωρίδα τους περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό γονιδίων που σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων (Turnbaugh *et al.*, 2009). Επιπλέον, η μετατόπιση της δίαιτας ποντικιών από μια δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά και πλούσια σε πολυσακχαρίτες σε μια δίαιτα υψηλή σε λιπαρά και σάκχαρα είναι ικανή να αλλάξει το μικροβίωμα τους μέσα σε μία ημέρα, αυξάνοντας κυρίως τα βακτήρια του γένους Firmicutes. Επομένως, η πολυμορφικότητα του εντερικού μικροβιώματος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις διατροφικές συνήθειες του ξενιστή, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν δυσβίωση και να αυξήσουν τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού προκαλώντας μεταβολική ενδοτοξαιμία και συνδυαστικά με τις διαταραχές του κιρκαδικού συστήματος τελικά να αυξήσουν τον κίνδυνο για φλεγμονώδεις ασθένειες και παθολογικές καταστάσεις, όπως παχυσαρκία, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

(ΙΦΝΕ), καρκίνο και διάφορες νευρολογικές διαταραχές (Hildebrandt *et al.*, 2009; Murphy *et al.*, 2010; Clemente *et al.*, 2012; Voigt *et al.*, 2014; Paulose *et al.*, 2016).

4.3. Επίδραση της ώρας γεύματος στους κιρκαδικούς ρυθμούς

Πολλές μελέτες επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση της σύστασης της τροφής, αλλά και της ώρας κατανάλωσης ενός γεύματος με τη ρύθμιση του σωματικού βάρους, της όρεξης και του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων. Ειδικότερα, η ώρα γεύματος αποτελεί ισχυρό συγχρονιστή των περιφερειακών ρολογιών, ενώ μπορεί να καλύψει τα σήματα συγχρονισμού του SCN στους ιστούς και τα όργανα. Η κατανάλωση γευμάτων αργά μέσα στην ημέρα και η παράλειψη του πρωινού σχετίζονται με αυξημένο BMI και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων μεταβολικών διαταραχών σχετιζόμενων με τη παχυσαρκία, ενώ ακόμα μειώνει την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων απώλειας σωματικού βάρους. Επιπλέον, η κατανάλωση ενός γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος στην αρχή της ενεργούς φάσης του οργανισμού παίζει σημανικό ρόλο στην μεταβολική προσαρμογή ενός μεταγενέστερου γεύματος υψηλό σε υδατάνθρακα, ενώ ένα γεύμα στην αρχή της ενεργούς φάσης υψηλό σε υδατάνθρακα μειώνει σημαντικά την μεταβολική ευελιξία για την αντιμετώπιση υψηλών σε λιπαρά γευμάτων σε μεταγενέστερα χρονικά διαστήματα. Έτσι, η κατανάλωση γευμάτων υψηλά σε λιπαρά στο τέλος της ημέρας οδηγεί σε αυξημένο BMI, μειωμένη ανοχή γλυκόζης, υπερινσουλιναιμία, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και λεπτίνης και αυξημένο κίνδυνο καρδιομεταβολικού συνδρόμου (Jakubowicz *et al.*, 2013; Oike, Oishi and Kobori, 2014; Güldür and Otlu, 2016; Grant *et al.*, 2017; Crispim A. and Mota C., 2018). Από την άλλη μεριά, η κατανάλωση ενός πρωινού υψηλών θερμίδων και ενός μικρού δείπνου σχετίζεται με βελτιωμένους μεταβολικούς δείκτες, όπως του σωματικού βάρους, της γλυκόζης νηστείας, της ινσουλινοευαισθησίας, των TG, της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, της όρεξης και της γκρελίνης σε σχέση με όσους ακολούθησαν το αντίθετο διατροφικό σχήμα. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πρωινού και του αυξημένου σωματικού βάρους (Jakubowicz *et al.*, 2013). Επιπλέον, ο περιορισμός της πρόσληψης τροφής σε συγκεκριμένες ώρες μέσα στην ημέρα έχει συσχετιστεί με θετικά αποτελέσματα στη διατροφική συμπεριφορά. Αντίθετα, οι ακανόνιστες ώρες κατανάλωσης ενός γεύματος μπορούν να αποσυγχρονίσουν το κιρκαδικό ρολόι και να

οδηγήσουν σε μεταβολικές ασθένειες στους ανθρώπους **(Εικ. 18)**. Παρόλο που, ο μηχανισμός της συσχέτισης της ώρας του γεύματος και του σωματικού βάρους δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως, φαίνεται ότι η κιρκαδική ρύθμιση των ορμονών σχετίζεται άμεσα, λόγω του ότι η έκφραση και η δραστηριοποίηση τους αποδίδεται κυρίως στη συγχρονισμένη έκφραση των κιρκαδικών γονιδίων. Έτσι, αλλαγές στο χρονοδιάγραμμα της πρόσληψης τροφής μπορούν να μεταβάλλουν την κιρκαδική έκφραση πολλών ορμονών, όπως της ινσουλίνης, της γκρελίνης, της αδιπονεκτίνης, της κορτιζόλης και της λεπτίνης, οδηγώντας σε μια διαδοχική εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών (Garaulet and Gómez-Abellán, 2014). Μάλιστα, η ακονόνιστη ώρα ενός γεύματος διαταράσσει το αίσθημα του κορεσμού, οδηγώντας σε αυξημένη πρόσληψη τροφής, μέσω της διαταραχής του μεταβολισμού της λεπτίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας (Oike, Oishi and Kobori, 2014). Από την άλλη μεριά, η ώρα του γεύματος σχετίζεται με αλλαγές στην έκφραση των γονιδιακών ρολογιών, καθώς φαίνεται ότι όσοι καταναλώνουν αργά το δείπνο σχετίζονται με μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων στους περιφερειακούς ιστούς, επηρεάζοντας το κεντρικό ρολόι του SCN ή ακόμα και τα περιφερειακά ρολόγια και τα κιρκαδικά γονίδια. Συνεπώς, η ώρα κατανάλωσης ενός γεύματος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τη βελτίωση της υγείας και τη διατήρηση της ομοιόστασης των κιρκαδικών ρυθμών (Tahara and Shibata, 2013a; Kosec *et al.*, 2019).



Εικόνα 18: Επίδραση των ακανόνιστων γευμάτων μέσα στην ημέρα (Garaulet and Gómez-Abellán, 2014)

4.3.1. Time-restricted feeding

Το *time-restricted feeding* (TRF) είναι ένα διατροφικό σχήμα, στο οποίο η διαθεσιμότητα της τροφής περιορίζεται σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μέσα στην ημέρα, χωρίς κάποια μείωση της ενεργειακής πρόσληψης ή αλλαγές στην ποιότητα των θρεπτικών συστατικών. Ειδικότερα, η κατανάλωση τροφής *ad libitum* καθημερινά την ίδια ώρα και σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μπορεί να προσαρμόσει τον κύκλο νηστείας-σίτισης μέσα σε λίγες μόνο ημέρες. Τα ζώα που καταναλώνουν *ad libitum* τροφή κάθε μέρα σε συγκεκριμένη ώρα και για ορισμένο χρονικό διάστημα, προσαρμόζονται στο διάστημα αυτό σίτισης και εν τέλει καταναλώνουν καθημερινά την τροφή τους σε αυτό το χρονικό διάστημα. Μάλιστα, φαίνεται ότι ο περιορισμός της τροφής σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μέσα στην ημέρα σχετίζεται με θετικές επιδράσεις σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες και συμπεριφορές. Συγκεκριμένα, 2-4 ώρες πριν την κατανάλωση του γεύματος, αυξάνεται η FAA, η οποία σχετίζεται με αυξημένη κινητική δραστηριότητα και θερμοκρασία σώματος, έκκριση κορτιζόλης, κινητικότητας του εντέρου και δραστηριοποίησης πεπτικών ενζύμων, τα οποία αποτελούν σήματα εξόδου του SCN. Ο περιορισμός της σίτισης στη φάση ανάπαυσης των ποντικιών (ημέρα) οδήγησε σε αποσύνδεση των περιφερειακών ρολογιών με τον SCN, ενώ συνέβαλε στην αυξημένη κινητική δραστηριότητα και θερμοκρασία σώματος πριν την παρουσίαση του γεύματος. Το TRF μπορεί και ελέγχει τη φάση του SCN και να καθοδηγεί τους ρυθμούς ακόμα και σε μεταλλαγμένα ρολόγια ποντικιών με βλάβη στον SCN. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις επηράζει μόνο τη φάση των περιφερειακών ρολογιών, χωρίς επίδραση στον κεντρικό βηματοδότη, οδηγώντας σε αποσύνδεση μεταξύ του κεντρικού και περιφερειακών ρολογιών (Ferrell and Chiang, 2015; Froy, 2017). Παρόλο που, η *ad libitum* κατανάλωση μιας HFD μπορεί να διαταράξει την πρόσληψη τροφής και τους κιρκαδικούς ρυθμούς, φαίνεται ότι ο συνδυασμός HFD-TRF για διάστημα κατανάλωσης τροφής 9-12 ώρες στην ενεργή φάση των ποντικιών, επαναφέρει τα περιφερειακά ρολόγια και απαλείφει τις αρνητικές επιδράσεις της HFD, συμβάλλοντας στη διατήρηση ενός υγειούς σωματικού βάρους και φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης και χοληστερόλης, αλλά και στη βελτίωση των φλεγμονωδών δεικτών. Παράλληλα, σε παχύσαρκα ποντίκια το TRF συσχτίστηκε με μειωμένη υπερινσουλιναιμία, ηπατική στεάτωση και φλεγμονή (Hutchison, Wittert and Heilbronn, 2017;Crispim A. and Mota C., 2018).

Ένα μεγάλο εύρος μελετών έχει αποδείξει ότι το TRF σχετίζεται με πολλές θετικές επιδράσεις σε διάφορες μεταβολικές ασθένειες, με το 8ωρο να αποτελεί το πιο συχνά επιλεγμένο χρονικό διάστημα στη διαθεσιμότητα της τροφής, κατά τη διάρκεια της ενεργούς φάσης. Ειδικότερα, η μείωση της διαθεσιμότητας της τροφής στις 8-12 ώρες καθημερινά στην ενεργή φάση των ποντικιών, χωρίς κάποια αλλαγή στην ποιότητα και ποσότητα της τροφής, σχετίζεται με μειωμένη εναπόθεση λίπους, μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου, αυξημένη αντοχή, μειωμένη συστηματική φλεγμονή, επιβράδυνση της γήρανσης, καλύτερη λειτουργία του εντέρου και βελτιωμένους δείκτες υγείας (Gill and Panda, 2015). Ακόμα, άλλες μελέτες σε τρωκτικά δείχνουν ότι το μακροχρόνιο TRF μπορεί να αυξήσει το εύρος της έκφρασης των κιρκαδικών γονιδίων και των καταβολικών παραγόντων, να μειώσει τα επίπεδα των νοσογόνων δεικτών, να παρέχει καλύτερη φυσική απόδοση, βελτιώνοντας τη λειτουργία των κιρκαδικών ρολογιών και προάγωντας την καλή υγεία, καθώς μπορεί να αναιρεί τις μεταβολικές συνέπειες των κακών διατροφικών συνηθειών. Ενώ τα δεδομένα μελετών από τρωκτικά είναι πιο ξεκάθαρα, φαίνεται ότι οι επιδράσεις του TRF σε ανθρώπους είναι λιγότερο σαφείς και οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που εξετάζουν αυτό το σενάριο παραμένουν ελάχιστες (Froy, 2017; Hutchison, Wittert and Heilbronn, 2017;Crispim A. and Mota C., 2018). Παράλληλα, η έλλειψη μεθόδων και παραμέτρων για την περιγραφή του τρόπου κατανάλωσης τροφής των ανθρώπων σε καθημερινή βάση, καθιστά δύσκολη τη μελέτη της διάρκειας του "παραθύρου σίτισης", δηλαδή το χρονικό διάστημα μεταξύ του πρώτου γεύματος και του τελευταίου, και τα πιθανά οφέλη από τη μείωση της διάρκειας αυτής. Δεδομένου ότι η διαθεσιμότητα της τροφής διαρκεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στη σημερινή εποχή, φαίνεται ότι το TRF θα μπορούσε να επιδράσει θετικά απέναντι στην παχυσαρκία και άλλων μεταβολικών διαταραχών (Crispim A. and Mota C., 2018). Επιπλέον, η μετάβαση από ένα χρονοδιάγραμμα σίτισης 14 ωρών σε ένα αντίστοιχο 10-11 ωρών καθημερινά, χωρίς κάποια αλλαγή στην ποσότητα και ποιότητα της διατροφής, έχει συσχετιστεί με μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη, μειωμένο σωματικό βάρος, βελτίωση της ποιότητας ύπνου και του αισθήματος της πείνας και περισσότερη ενέργεια σε παχύσαρκα άτομα μετά από 16 εβδομάδες, τα οποία διατηρήθηκαν έπειτα από ένα χρόνο (Gill and Panda, 2015). Αρκετές μελέτες έχουν γίνει για την περίοδο του Ραμαζανιού, καθώς πρόκειται για ένα TRF πρωτόκολλο στο οποίο τα άτομα απέχουν από την κατανάλωση τροφής και ροφημάτων στη διάρκεια της ημέρας και η διαθεσιμότητα της τροφής περιορίζεται στις νυχτερινές ώρες, το οποίο μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την υγεία. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες έχουν αποδείξει ότι το Ραμαζάνι

σχετίζεται με βελτιωμένα επίπεδα λιπιδίων, μειωμένη χοληστερόλη, LDL και TG, αλλά και αύξηση της HDL. Μερικά από αυτά τα οφέλη για την υγεία μπορεί να οφείλονται στον ήπιο περιορισμό της ενέργειας και στη μικρή απώλεια βάρους που συνήθως παρατηρείται σε απάντηση της νηστείας του Ραμαζανιού. Από την άλλη μεριά, άλλες μελέτες έχουν συσχετίσει το Ραμαζάνι με μεταγευματική υπεργλυκαιμία, αυξημένη γλυκόζη αίματος νηστείας και επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Συνεπώς, η εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου TRF τη νύχτα θα είχε ευεργετικές επιδράσεις για τη ρύθμιση του βάρους, αλλά όχι για το γλυκαιμικό έλεγχο (Hutchison, Wittert and Heilbronn, 2017; Crispim A. and Mota C., 2018).

5.5.2. Νυχτερινή πρόσληψη τροφής

Η νυχτερινή κατανάλωση τροφής έχει συσχετιστεί με πολλές μεταβολικές διαταραχές για την υγεία των ανθρώπων. Επιπλέον, φαίνεται ότι η ώρα κατανάλωσης της τροφής σχετίζεται με τον χρονότυπο των ατόμων, καθώς πολλές μελέτες δείχνουν ότι ο τύπος του χρονότυπου σχετίζεται με μεταβολές στη θερμοκρασία του σώματος, την έκκριση μελατονίνης και κορτιζόλης, την εγρήγορση, την απόδοση και τη διατροφική συμπεριφορά. Ακόμα, οι "πρωινοί τύποι" ξεκινούν τη δραστηριοποίησή τους και την πρόσληψη τροφής νωρίς το πρωί, σε αντίθεση με τους "βραδινούς τύπους" που δραστηριοποιούνται κυρίως το βράδυ, έχοντας περισσότερες πιθανότητες να οδηγηθούν σε αδηφαγικά επεισόδια (Kandeger *et al.*, 2018). Επιπλέον, η νυχτερινή πρόσληψη τροφής σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, όπως παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, ινσουλινοαντίσταση, αυξημένο BMI, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου ΙΙ και καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ τα άτομα που δουλεύουν το βράδυ και καταναλώνουν γεύματα και σνακ κατά τη διάρκεια της νύχτας, σχετίζονται με την εμφάνιση αυτών των μεταβολικών διαταραχών. Παράλληλα, φαίνεται ότι τα παχύσαρκα άτομα καταναλώνουν το μεγαλύτερο μέρος της ενεργειακής πρόσληψης το βράδυ και τείνουν να παραλείπουν το πρωινό γεύμα. Αντίθετα οι πρωινοί τύποι σχετίζονται με καλύτερο έλεγχο της ενεργειακής πρόσληψης (Crispim A. and Mota C., 2018; Bonham *et al.*, 2018b). Τα άιτια των μεταβολικών διαταραχών σχετίζονται με τη μείωση της γαστρικής κένωσης και την αύξηση της ινσουλινοαντίστασης το βράδυ. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η οξείδωση του λίπους είναι χαμηλότερη το βράδυ σε σύγκριση με εκείνη το πρωί, ο ενεργειακός μεταβολισμός είναι λιγότερο αποτελεσματικός κατά τη διάρκεια της νύχτας και η DIT είναι σημαντικά χαμηλότερη

το βράδυ σε σχέση με το πρωί, ενώ παράλληλα παρατηρείται μειωμένη ινσουλινοευασιθησία και ανοχή γλυκόζης το βράδυ (Crispim A. and Mota C., 2018). Τέλος, η νυχτερινή σίτιση οδηγεί σε αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη πιθανώς λόγω ανεπάρκειας κορεσμού. Δεδομένα από διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της νυχτερινής πρόσληψης τροφής και της συνολικής πρόσληψης ενέργειας (de Castro, 2004).

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η νυχτερινή κατανάλωση τροφής σχετίζεται με το σύνδρομο νυχτερινής πρόσληψης τροφής (NES), το οποίο περιγράφθηκε για πρώτη φορά το 1995 στη θεραπεία απώλειας βάρους ενός δείγματος παχύσαρκων ατόμων. Ειδικότερα, αποτελεί μια διατροφική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από πρωινή ανορεξία, βραδινή ή νυχτερινή πρόσληψη τροφής και υπερφαγία, σε συνδυασμό με διαταραγμένο κύκλο ύπνου-αφύπνισης, όπως αϋπνία, αλλά και εμφάνιση καταθλιπτικής διάθεσης. Το NES αποτελεί μια διαταραχή του κιρκαδικού συστήματος, ενώ η κλινική κατάσταση των ατόμων με NES συνδέεται με το βραδινό χρονότυπο των ατόμων, λόγω της αυξημένης δραστηριοποίησης που παρατηρείται τις βραδινές ώρες, με τα επίπεδα μελατονίνης, λεπτίνης και κορτιζόλης να αποσυγχρονίζονται με τους κιρκαδικούς ρυθμούς. Παράλληλα, ο SCN είναι υπεύθυνος τόσο για τον κιρκαδικό έλεγχο, όσο και για τα συμπτώματα του NES. Στο σύνδρομο αυτό οι κιρκαδικοί ρυθμοί της πρόσληψης τροφής και του ύπνου αποσυγχρονίζονται με το κεντρικό ρολόι, εμφανίζοντας μια καθυστέρηση στην κατανάλωση τροφής (Townsend, 2007; Vander *et al.*, 2015; Kandeger *et al.*, 2018).

4.3.3. Επίδραση πρωινού γεύματος

Το πρωινό γεύμα θεωρείται το σημαντικότερο γεύμα της ημέρας, ανάμεσα στα υπόλοιπα δύο βασικά γεύματα (μεσημεριανό, δείπνο), με πολλές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες να επιβεβαιώνουν τα οφέλη του για την υγεία. Μάλιστα διάφορες κλινικές μελέτες έχουν συσχετίσει τη λήψη πρωινού με μειωμένο BMI, σωματικό βάρος και περιφέρεια μέσης, αλλά και με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικών διαταραχών, όπως παχυσαρκία, διαβήτη τύπου ΙΙ και στεφανιαίας νόσου. Ακόμα, η λήψη πρωινού επιδρά στην 24ωρη ρύθμιση της γλυκόζης, ενώ σχετίζεται και με μειωμένο αίσθημα πείνας. Αντίθετα, η παράλειψη του

πρωινού έχει συσχετιστεί με αυξημένο σωματικό βάρος, ινσουλινοαντίσταση, διαταραγμένο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, αλλά και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου ΙΙ, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ειδικότερα, η παράλειψη πρωινού μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μεταγευματικής ινσουλίνης, οδηγώντας σε φλεγμονώδη κατάσταση και σε διαταραγμένη ομοιόσταση της γλυκόζης. Οι άνθρωποι που καταναλώνουν πρωινό σχετίζονται με υψηλότερη κατανάλωση υδατανθράκων, πρωτεϊνών σε σχέση με αυτούς που το παραλείπουν, ενώ είναι πιο πιθανό να καλύψουν τις ημερήσιες ανάγκες τους σε μικροθρεπτικά συστατικά, λόγω της καλύτερης πέψης που σχετίζεται με τις πρωινές ώρες. Συνεπώς, φαίνεται ότι οι θετικές επιδράσεις του πρωινού γεύματος αντανακλούν στην επίδραση του στη συνολική σύσταση της δίαιτας του ατόμου. Μάλιστα, φαίνεται ότι τα άτομα που καταναλώνουν συχνά πρωινό ακολουθούν μια πιο ποιοτική δίαιτα, συμπεριλαμβάνοντας υψηλότερη περιεκτικότητα φυτικών ινών, ασβεστίου, βιταμίνης Α και C, ριφοβλαμίνης, ψευδαργύρου και σιδήρου σε σχέση με αυτούς που το παραλείπουν, ενώ το διατροφικό τους προφίλ χαρακτηρίζεται από μειωμένη περιεκτικότητα σε λιπαρά και χοληστερόλη, αλλά και μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη.

Το πρωινό γεύμα επιδρά σημαντικά στο ηπατικό ρολόι, καθώς καταναλώνεται μετά από τη μεγαλύτερη περίοδο νηστείας του οργανισμού. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η κατανάλωση πρωινού σχετίζεται με μειωμένο BMI και μειωμένο κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών αφορούν μεταβολές στη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης και των λιπιδίων, του ενεργειακού ισοζυγίου, αλλά και της όρεξης. Ειδικότερα, ο οργανισμός μπορεί να διαχειρίζεται καλύτερα ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες το πρωί σε σχέση με οποιαδήποτε άλλη ώρα μέσα στην ημέρα, λόγω της έντονης δραστηριοποίησης του κεντρικού νευρικού συστήματος και της έκκρισης ορμονών, όπως της ινσουλίνης, του GLP-1, αλλά και λόγω της αυξημένης ινσουλινοευαισθησίας που παρατηρείται τις πρωινές ώρες. Επιπλέον, η λήψη πρωινού σχετίζεται με καλύτερο αίσθημα της πείνας και καλύτερη γλυκαιμική απόκριση καθόλη τη διάρκεια της ημέρας. Ωστόσο, οι βραδινοί χρονότυποι συνηθίζουν να παραλείπουν το πρωινό και έτσι δεν υπάρχει σωστή σηματοδότηση για την ώρα κατανάλωσης του γεύματος. Επιπλέον, φαίνεται ότι ένα ημερήσιο διαιτολόγιο που αποτελείται από ένα υψηλά θερμιδικό πρωινό και ένα χαμηλά θερμιδικό δείπνο σχετίζεται με μειωμένη μεταγευματική υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της ημέρας σε σύγκριση με ένα πλάνο διατροφής με ένα “φτωχό” πρωινό και ένα “πλούσιο” δείπνο (Timlin and Pereira, 2007; Stenvers *et al.*, 2012;

Oike, Oishi and Kobori, 2014; Maki, Phillips-Eakley and Smith, 2016; Potter *et al.*, 2016; Froy, 2017;Crispim A. and Mota C., 2018; Shimizu *et al.*, 2018; Challet, 2019).

4.4. Συχνότητα διατροφικών επεισοδίων

Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει η επίδραση της συχνότητας των διατροφικών επεισοδίων στο κομμάτι της χρονοδιατροφής. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει τη μεγαλύτερη συχνότητα γευμάτων με μειωμένο κίνδυνο ασθενειών. Ωστόσο, διάφορες πειραματικές μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα**.** Μάλιστα, μια πρόσφατη προοπτική έρευνα έδειξε θετική συσχέτιση της υψηλής συχνότητας γευμάτων με τον υψηλότερο κίνδυνο ασθενειών (6 γεύματα/ημέρα) σε σύγκριση με την κατανάλωση λιγότερων γευμάτων μέσα στην ημέρα (1-2 γεύματα/ ημέρα) (Kosec *et al.*, 2019). Συχνά, η κατανάλωση 3 γευμάτων την ημέρα (πρωινό, μεσημεριανό, δείπνο), χωρίς κάποιο περιορισμό των μικρογευματιδίων σχετίζεται με ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο, ενώ μελέτες δείχνουν ότι σχετίζεται με καλύτερο έλεγχο της πείνας μέσα στην ημέρα. Παρόλο αυτά, δεν υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος αριθμός γευμάτων που έχει υιοθετηθεί παγκοσμίως, αν και φαίνεται να κυριαρχούν τα 3 γευμάτα/ημέρα (Kosec *et al.*, 2019). Ωστόσο, τα διατροφικά πρότυπα ποικίλλουν όλο και περισσότερο, λόγω της παράλειψης του πρωινού και της κατανάλωσης περισσότερων σνακ που παρατηρείται μέσα στην ημέρα. Ωστόσο, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα μικρά και τακτικά γεύματα σχετίζονται με χαμηλότερο σωματικό βάρος και διατήρηση αυτού για μεγαλύτερο διάστημα, χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και ινσουλίνης, χοληστερόλης και TG, αλλά και μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου ΙΙ, ενώ ενισχύουν το αίσθημα του (Crispim A. and Mota C., 2018). Αντίθετα, η μειωμένη συχνότητα των γευμάτων μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση των λιπιδίων του αίματος και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τα συχνότερα γεύματα (Kosec *et al.*, 2019). Από την άλλη μεριά, πολλές μεγάλες προοπτικές μελέτες (prospective studies) έχουν αποδείξει ότι η συχνή κατανάλωση σνακ συνδέεται με αυξημένο σωματικό βάρος, αυξημένο κοιλιακό λίπος και αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου ΙΙ, λόγω της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης, κυρίως ελεύθερων σακχάρων, αλλά και των αυξημένων ερεθισμάτων της πρόσληψης τροφής. Ακόμα, η μειωμένη συχνότητα των γευμάτων έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο παχυσαρκίας και χρόνιων διαταραχών και αυξημένο προσδόκιμο ζωής σε

ζωικά μοντέλα, ενώ σε μία μελέτη υγιών ατόμων (n=50,660) φάνηκε ότι η πρόσληψη 1-2 γευμάτων/ημέρα οδήγησε σε μείωση του BMI σε σχέση με τα 3 γεύματα, υποστηρίζοντας ότι τα αποτελέσματα αυτά σχετίζονται με την ώρα και τη συχνότητα κατανάλωσης του γεύματος, την περίοδο της ολονύκτιας νηστείας, αλλά την επίδραση της γκρελίνης και ινσουλίνης, συμβάλλοντας στη βελτίωση της λειτουργίας των περιφερειακών ρολογιών (Kahleova *et al.*, 2017; Crispim A. and Mota C., 2018). Ωστόσο, φαίνεται ότι ο μικρός αριθμός των γευμάτων (1-2 γεύματα/ημέρα) σχετίζεται συχνά με παράλειψη του πρωινού γεύματος και λήψη ενός υψηλά θερμιδικού βραδινού γεύματος, οδηγώντας σε διαταραγμένο μεταβολικό έλεγχο. Συνεπώς, υπάρχουν ακόμα αντίθετες απόψεις σχετικά με τις επιδράσεις μικρών και συχνών γευμάτων *(nibbling)* σε σύγκριση με τα μεγάλα και ακανόνιστα γεύματα *(gorging)* (Kahleova *et al.*, 2017; Kosec *et al.*, 2019). Τέλος, η Αμερικανική Διαιτητική Ένωση (ADA) προτείνει 4-5 γεύματα/ημέρα, συμπεριλαμβανομένου του πρωινού, με σκοπό την καλύτερη διαχείρηση του βάρους και τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη, αλλά και την αποτροπή των χρόνιων παθήσεων (Crispim A. and Mota C., 2018).

Συμπεράσματα

Είναι κατανοητό, πλέον, ότι το ανθρώπινο κιρκαδικό σύστημα αποτελεί ένα ενδογενές ρολόι, το οποίο συγχρονίζεται με τα 24ωρα ερεθίσματα του περιβάλλοντος, ενώ απουσία κάποιου εξωτερικού ερεθίσματος συνεχίζει να λειτουργεί εκτελώντας ρυθμούς "ελεύθερης λειτουργίας". Επιπλέον, το κιρκαδικό σύστημα, μέσω θετικών και αρνητικών συνιστώσεων παλίνδρομης ρύθμισης, μπορεί να ελέγχει τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης, τη θερμοκρασία του σώματος και την έκκριση ορμονών. Παρόλο που το φως της ημέρας αποτελεί τον κυριότερο συγχρονιστή του κιρκαδικού συστήματος, επηρεάζοντας άμεσα την κιρκαδική φάση του SCN στον υποθαλάμο, φαίνεται ότι η πρόσληψη τροφής μπορεί να συγχρονίσει τα περιφερειακά ρολόγια, καλύπτωντας μάλιστα τη σηματοδότηση από τον SCN. Ωστόσο, ο SCN συγχρονίζει τα περιφερειακά ρολόγια μέσω νευρικών, ορμονικών και χυμικών παραγόντων. Μάλιστα, τα γλυκοκορτικοειδή φαίνεται να συμμετέχουν στο συγχρονισμό των περιφερειακών ρολογιών από τον SCN, αλληλεπιδρώντας με τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοειδών που υπάρχουν στους περιφερειακούς ιστούς και τα όργανα και συγχρονίζοντας έτσι τα περιφερειακά ρολόγια. Παράλληλα, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συγχρονίζουν το κιρκαδικό σύστημα, οι λεγόμενοι *(Zeitgebers)*, όπως ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης, η θερμοκρασία του σώματος και οι κοινωνικές συναναστροφές. Ο συγχρονισμός των κιρκαδικών ρυθμών με τα εξωτερικά ερεθίσματα είναι πολύ σημαντικός για τη σωστή λειτουργία των φυσιολογικών συστημάτων, ενώ ο αποσυγχρονισμός των ρολογιών, όπως η εκτεταμένη χρήση του ηλεκτρικού φωτός, οι διαταραχές του ύπνου, το κοινωνικό jet lag, οι ακανόνιστες ώρες σίτισης, τα εναλλασσόμενα ωράρια εργασίας, αλλά και η βραδινή εργασία μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένο σωματικό βάρος, ινσουλινοαντίσταση, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη ανοχή γλυκόζης, διαταραχή του ενδροκρινικού συστήματος και ακολούθως να συμβάλλουν στην εμφάνιση παχυσαρκίας, μεταβολικού συνδρόμου, διαβήτη τύπου ΙΙ, καρδιαγγειακών νοσημάτων και άλλων μεταβολικών διαταραχών, μειώνοντας το προσδόκιμο ζωής των ατόμων. Μάλιστα, η διαθεσιμότητα της τροφής μπορεί να καλύψει τη φάση του κεντρικού ρολογιού και να συγχρονίσει τα περιφερειακά ρολόγια, οδηγώντας σε αποσύζευξη του κεντρικού και των περιφερειακών ρολογιών. Επιπλέον, φαίνεται ότι οι κιρκαδικοί ρυθμοί επηρεάζουν τις μεταβολικές διαδικασίες, όπως τη λιπογένεση, τη γλυκογονόλυση, την πρωτεϊνοσύνθεση, ενώ επιδρούν στο κέντρο κορεσμού του υποθαλάμου, μέσω της κιρκαδικής ρύθμισης των

ορεξιογόνων και ανορεξιογόνων ορμονών, αλλά και τη ρύθμιση του ρολογιού του ήπατος και του παγκρέατος. Παράλληλα, διάφορες μεταλλάξεις των μοριακών ρολογιών του κιρκαδικού συστήματος σχετίζονται με μεταβολικές διαταραχές. Δύο νέοι κλάδοι στον τομέα της επιστήμης, η χρονοδιατροφή, η οποία μελετάει την επίδραση της σύστασης και της ώρας κατανάλωσης της τροφής στους κιρκαδικούς ρυθμούς και η nutrigenomics, η οποία εξετάζει την επίδραση της διατροφής στο γονιδίωμά μας μπορούν να συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς και στην αντιμετώπιση μεταβολικών ασθενειών. Μάλιστα, η εφαρμογή εξατομικευμένων διατροφικών προγραμμάτων θεραπείας με βάσει το γονιδίωμα του κάθε ατόμου θα μείωνε σε μεγάλο βαθμό τον επιπολασμό διαφόρων ασθενειών. Επιπρόσθετα, ο τομέας της χρονοδιατροφής αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για την μελέτη των κιρκαδικών ρυθμών, την προαγωγή της υγείας των ανθρώπων, κυρίως των ατόμων που δουλεύουν κατά βάρδιες, ενώ μπορεί να αποτελέσει κομμάτι της θεραπείας πολλών μεταβολικών ασθενειών. Ακόμη, το εντερικό μας μικροβίωμα αποτελεί ένα τεράστιο κομμάτι ερευνητικής μελέτης με ιδιαίτερο ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού και την αλληλεπίδραση με το κιρκαδικό σύστημα. Παράλληλα, η διαθεσιμότητα και η σύσταση της τροφής επηρεάζει την αναλογία των βακτηρίων του εντέρου και τις ομοιοστατικές του λειτουργίες, επιδρώντας στη σχέση του ξενιστή και των μικροβίων. Από την άλλη μεριά, φαίνεται ότι η έκκριση μελατονίνης από το γαστρεντερικό σύστημα λειτουργεί ως αντιοξειδωτικός παράγοντας παρά ως ορμόνη, ενώ η πρόσληψη μελατονίνης από τα τρόφιμα προάγει την καλή υγεία λόγω της αντιοξειδωτικής, καρδιοπροστατευτικής και αντιφλεγμονώδους δράση της. Από την άλλη μεριά, διάφορα συστατικά των τροφίμων, όπως η γλυκόζη, τα λιπαρά οξέα, η καφεΐνη και το αλκοόλ μπορούν να επιδράσουν σημαντικά στη φάση των κιρκαδικών ρολογιών, μεταβάλλοντας την έκφραση συγκεκριμένων κιρκαδικών γονιδίων, ενώ λίγα στοιχεία υπάρχουν για την επίδραση των αμινοξέων, του αλατιού, της ρεσβερατρόλης, του ρετινοϊκού οξέος και διαφόρων ιχνοστοχείων στους κιρκαδικούς ρυθμούς. Ωστόσο, μια δίαιτα υψηλή σε λιπαρά (HFD) μεταβάλλει την έκφραση των κιρκαδικών ρολογιών, οδηγώντας ακόμα και σε επαναπρογραμματισμό των κιρκαδικών ρολογιών σε ελάχιστο χρονικό διάστημα. Αντίθετα, ο συνδυασμός HFD-TRF μπορεί να μειώσει τις αρνητικές επιδράσεις της HFD. Ακόμα, λίγα στοιχεία υπάρχουν για την επίδραση της κετογονικής δίαιτας στα κιρκαδικά ρολόγια των ανθρώπων, ενώ απαιτούνται περαιτέρω επιδημιολογικές και κλινικές μελέτης παρέμβασεις σε ανθρώπους. Ωστόσο, η μελέτη της επίδρασης της χρονοδιατροφής παραμένει ακόμα ασαφής και χρειάζεται περαιτέρω

διερεύνηση. Συγκεκριμένα, απαιτούνται καλά οργανωμένες μελέτες και μελέτες παρέμβασης με σκοπό να κατονοηθούν καλύτερα οι επιδράσεις της σύστασης και της ώρας κατανάλωσης των γευμάτων, αλλά και η επίδραση των διαφόρων διατροφικών σχημάτων, όπως της TRF, της κετογονικής δίαιτας και της δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στην ανθρώπινη μεταβολική υγεία. Επιπλέον, φαίνεται ότι η νυχτερινή πρόσληψη τροφής και η παράλειψη του πρωινού γεύματος σχετίζονται με αυξημένο BMI, μειωμένη ινσουλινοευαισθησία και διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ μπορούν να οδηγήσουν σε παχυσαρκία, καρδιομεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη τύπου ΙΙ και αδηφαγικά επεισόδια. Καθώς, λοιπόν, τα συστατικά των τροφίμων και ο χρόνος σίτισης έχουν την ικανότητα να επαναφέρουν τους ρυθμούς του σώματος, είναι εξαιρετικά σημαντικό να κατανοήσουμε καλύτερα τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης τροφής και των κιρκαδικών ρυθμών, για την πρόληψη των μεταβολικών ασθενειών, την προαγωγή της ευημερίας και την αύξηση της μακροζωίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Adamantidis, A. and de Lecea, L. (2008) 'Sleep and metabolism: shared circuits, new connections', *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 19(10), pp. 362–370.

Albreiki, M. S., Middleton, B. and Hampton, S. M. (2017) 'A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants', *Endocrine Connections*, pp. 100–110. doi: 10.1530/ec-16-0097.

Almoosawi, S. *et al.* (2018) 'Chronotype: Implications for Epidemiologic Studies on Chrono-Nutrition and Cardiometabolic Health', *American Society for Nutrition*, 10(1), pp. 30–42.

Antunes, L. C. *et al.* (2010) 'Obesity and shift work: Chronobiological aspects', *Nutrition Research Reviews*, 23(1), pp. 155–168. doi: 10.1017/S0954422410000016.

Aparecida Crispim, C. *et al.* (2007) 'The influence of sleep and sleep loss upon food intake and metabolism', *Nutrition Research Reviews*, 20(2), pp. 195–212.

Arendt, J. (2009) 'Managing jet lag: Some of the problems and possible new solutions', *Sleep Medicine Reviews*. Elsevier Ltd, 13(4), pp. 249–256. doi: 10.1016/j.smrv.2008.07.011.

Aurelio Balsalobre, Francesca Damiola, and U. S. (1998) 'A Serum Shock Induces Circadian Gene Expression in Mammalian Tissue Culture Cells', *Cell*, 93, pp. 929–937.

Bass, J. and Takahashi, J. S. (2010) 'Circadian integration of metabolism and energetics', *Science*, 330, pp. 1349–1354.

Bedrosian, T. A., Fonken, L. K. and Nelson, R. J. (2016) 'Endocrine Effects of Circadian Disruption', *Annual Review of Physiology*, 78(1), pp. 109–131. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105102.

Belizário, José E *et al.* (2018) 'Microbiome and Gut Dysbiosis', *Experientia Supplementum*, pp. 459–476. doi: 10.1007/978-3-319-74932-7_13.

Bertéus Forslund, H. *et al.* (2005) 'Snacking frequency in relation to energy intake and food choices in obese men and women compared to a reference population', *International Journal of Obesity*, 29(6), pp. 711–719. doi: 10.1038/sj.ijo.0802950.

Bonham, M. P. *et al.* (2018a) 'Does modifying the timing of meal intake improve cardiovascular risk factors? Protocol of an Australian pilot intervention in night shift workers with abdominal obesity', *BMJ Open*, 8(3), pp. 1–10. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020396.

Bonham, M. P. *et al.* (2018b) 'Does modifying the timing of meal intake improve cardiovascular risk factors? Protocol of an Australian pilot intervention in night shift workers with abdominal

obesity', *BMJ Open*, 8, p. e020396. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020396.

Boulos, Z. and Terman, M. (1980) 'Food availability and daily biological rhythms', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 4(2), pp. 119–131. doi: 10.1016/0149-7634(80)90010-X.

Brown, S. A. *et al.* (2002) 'Rhythms of mammalian body temperature can sustain peripheral circadian clocks', *Current Biology*, 12(18), pp. 1574–1583. doi: 10.1016/S0960-9822(02)01145-4.

Brown, S. A. *et al.* (2008) 'Molecular insights into human daily behavior', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, pp. 1602–1607.

Bubenik, G. A. (2002) 'Gastrointestinal melatonin: Localization, function, and clinical relevance', *Digestive Diseases and Sciences*, 47(10), pp. 2336–2348.

Buijs, R. M. and Kalsbeek, A. (2001) 'Hypothalamic integration of central and peripheral clocks', *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), pp. 521–526. doi: 10.1038/35081582.

Burgess, H. J. and Fogg, L. F. (2008) 'Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion', *PLoS ONE*, 3(8), p. e3055. doi: 10.1371/journal.pone.0003055.

Burke, T. M. *et al.* (2015) 'Effects oficaffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro', *Science Translational Medicine*, 7(305), pp. 1–9. doi: 10.1126/scitranslmed.aac5125.

Buxton, O. M. *et al.* (2010) 'Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men', *Diabetes*, 59(9), pp. 2126–2133. doi: 10.2337/db09-0699.

Cagampang, F. R. and Bruce, K. D. (2012) 'The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism', *British Journal of Nutrition*, 108(3), pp. 381–392.

Cagnacci, A. (1997) 'Influences of melatonin on human circadian rhythms', *Chronobiology International*, 14(2), pp. 205–220. doi: 10.3109/07420529709001156.

Cahill L., Chiuve S., Mekary R., Jensen M., Flint A., Hu F., R. E. (2013) 'A Prospective Study of Breakfast Eating and Incident Coronary Heart Disease in a Cohort of Male U.S. Health Professionals', *Bone*, 128(4), pp. 337–343. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001474.

de Castro, J. M. (2004) 'The Time of Day of Food Intake Influences Overall Intake in Humans', *The Journal of Nutrition*, 134(1), pp. 104–111. doi: 10.1093/jn/134.1.104.

Chaix, A. *et al.* (2014) 'Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges', *Cell Metabolism*. Elsevier Inc., 20(6), pp. 991–1005. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.001.

Challet, E. *et al.* (2003) 'Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals', *Biological Chemistry*, 384(5), pp. 711–719. doi: 10.1515/BC.2003.079.

Challet, E. (2019) 'The circadian regulation of food intake', *Nature Reviews Endocrinology*.

Springer US, 15(7), pp. 393–405.

Chan, S. and Debono, M. (2010) 'Review: Replication of cortisol circadian rhythm: New advances in hydrocortisone replacement therapy', *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 1(3), pp. 129–138. doi: 10.1177/2042018810380214.

Chaput, J. P. *et al.* (2009) 'Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: Analyses of the Quebec Family Study', *Sleep Medicine*, 10(8), pp. 919–924. doi: 10.1016/j.sleep.2008.09.016.

Charmane Eastman, I. and Burgess Helen J. (2009) 'How To Travel the World Without Jet lag', *Sleep Medicine Clinics*, 4(2), pp. 241–255. doi: 10.1016/j.jsmc.2009.02.006.

Chaudhari, A. *et al.* (2017) 'Circadian clocks, diets and aging', *Nutrition and Healthy Aging*, 4, pp. 101–112. doi: 10.3233/NHA-160006.

Cheung, I. N. *et al.* (2016) 'Morning and Evening Blue-Enriched Light Exposure Alters Metabolic Function in Normal Weight Adults', *PLoS ONE*, 11(5), pp. 1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0155601.

Clemente, J. C. *et al.* (2012) 'The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view', *Cell*. Elsevier Inc., 148(6), pp. 1258–1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.

Costa, G. (2003) 'Shift work and occupational medicine: An overview', *Occupational Medicine*, 53(2), pp. 83–88. doi: 10.1093/occmed/kqg045.

Crispim A., C. and Mota C., M. (2018) 'New perspectives on chrononutrition', *Biological Rhythm Research*. Taylor & Francis, 50. doi: 10.1080/09291016.2018.1491202.

Czeisler, C. A. and Gooley, J. J. (2007) 'Sleep and circadian rhythms in humans', *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 72, pp. 579–597. doi: 10.1101/sqb.2007.72.064.

Damiola, F. *et al.* (2000) 'Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus', *Genes and Development*, 14, pp. 2950–2961.

Dardente, H. and Cermakian, N. (2007) 'Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals', *Chronobiology International*, 24(2), pp. 195–213.

Dashti, H. S. *et al.* (2014) 'CRY1 circadian gene variant interacts with carbohydrate intake for insulin resistance in two independent populations: Mediterranean and North American', *Chronobiology International*, 31(5), pp. 660–667. doi: 10.3109/07420528.2014.886587.

David R. Weaver (2016) *Introduction to Circadian Rhythms and Mechanisms of Circadian Oscillations Circadian Clocks: Role in Health and Disease*. Edited by Michelle L. Gumz.

Gainesville Florida USA: Springer on behalf of the American Physiological Society (APS).

Davis, B. T. *et al.* (2018) 'Circadian Mechanisms in Alcohol Use Disorder and Tissue Injury', *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42(4), pp. 668–677. doi: 10.1111/acer.13612.

Debono, M. *et al.* (2009) 'Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(5), pp. 1548–1554.

Dibner, C., Schibler, U. and Albrecht, U. (2010) 'The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks', *Annual Review of Physiology*, 72, pp. 517–49. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821.

Duffy, J. F. and Wright, K. P. (2005) 'Entrainment of the human circadian system by light', *Journal of Biological Rhythms*, 20(4), pp. 326–338. doi: 10.1177/0748730405277983.

Eckel-Mahan, K. L. *et al.* (2013) 'Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge', *Cell*. Elsevier Inc., 155, pp. 1464–1478. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.034.

Ekmekcioglu, C. and Touitou, Y. (2011) 'Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation', *Obesity Reviews*, 12(1), pp. 14–25. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00716.x.

Emens, J. S. and Burgess, H. J. (2015) 'Effect of light and melatonin and other melatonin receptor agonists on human circadian physiology', *Sleep Medicine Clinics*. Elsevier Inc, 10(4), pp. 435–453. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.08.001.

Erren, T. C. and Reiter, R. J. (2009) 'Defining chronodisruption', *Journal of Pineal Research*, 46(3), pp. 245–247. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00665.x.

Esquirol, Y. *et al.* (2009) 'Shift work and metabolic syndrome: Respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms', *Chronobiology International*, 26(3), pp. 544–559.

Feeney, K. A. *et al.* (2016) 'Daily magnesium fluxes regulate cellular timekeeping and energy balance', *Nature*, 532(7599), pp. 375–9. doi: 10.1038/nature17407.

Fenech, M. *et al.* (2011) 'Nutrigenetics and nutrigenomics: Viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice', *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 4, pp. 69–89.

Ferrell, J. M. and Chiang, J. Y. L. (2015) 'Circadian rhythms in liver metabolism and disease', *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Elsevier, 5(2), pp. 113–122. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.003.

Fonken, L. K. *et al.* (2010) 'Light at night increases body mass by shifting the time of food intake', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(43), pp. 18664–18669.

Froy, O. (2007) 'The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals',

Frontiers in Neuroendocrinology, 28(2–3), pp. 61–71. doi: 10.1016/j.yfrne.2007.03.001.

Froy, O. (2017) 'Circadian rhythms, nutrition and implications for longevity in urban environments', *Proceedings of the Nutrition Society*, pp. 1–7. doi: 10.1017/S0029665117003962

Froy, O. and Garaulet, M. (2018) 'The circadian clock in white and brown adipose tissue: Mechanistic, endocrine, and clinical aspects', *Endocrine Reviews*, pp. 261–273.

Furutani, A. *et al.* (2015) 'Fish oil accelerates diet-induced entrainment of the mouse peripheral clock via GPR120', *PLoS ONE*, 10(7), p. e0132472. doi: 10.1371/journal.pone.0132472.

Garaulet, M. *et al.* (2009) 'CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: Modulation by monounsaturated fatty acids', *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(6), pp. 1466–1475.

Garaulet, M. and Gómez-Abellán, P. (2014) 'Timing of food intake and obesity: A novel association', *Physiology and Behavior*, pp. 44–50. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.001%0APlease.

Garaulet, M. and Madrid, J. A. (2010) 'Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity', *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V., 62, pp. 967–978. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.005.

Garaulet, M., Ordovás, J. M. and Madrid, J. A. (2010) 'The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity', *International Journal of Obesity*, 34(12), pp. 1667–1683.

Garaulet, P. M. *et al.* (2013) 'Timing of food intake predicts weight loss effectiveness', *Int J Obes (Lond)*, 37(4), pp. 604–611. doi: 10.1038/ijo.2012.229.

Gibson, E. M., Williams, W. P. and Kriegsfeld, L. J. (2009) 'Aging in the circadian system: Considerations for health, disease prevention and longevity', *Experimental Gerontology*. Elsevier Inc., 44(1–2), pp. 51–56. doi: 10.1016/j.exger.2008.05.007.

Gil-Lozano, M. *et al.* (2015) 'Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters timedependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers', *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 310(1), pp. E41–E50.

Gill, S. and Panda, S. (2015) 'A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits', *Cell Metabolism*. Elsevier Inc.

Gill, S. R. *et al.* (2006) 'Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome', *Science*, 312(5778), pp. 1355–1359.

Golombek, D. A. and Rosenstein, R. E. (2010) 'Physiology of circadian entrainment', *Physiological Reviews*, 90(3), pp. 1063–1102. doi: 10.1152/physrev.00009.2009.

Gombert, M. *et al.* (2018) 'Circadian rhythm variations and nutrition in children', *Journal of*

Child Science, 8, pp. e60–e66. doi: 10.1055/s-0038-1670667.

Gooley, J. J. and Chua, E. C. P. (2014) 'Diurnal regulation of lipid metabolism and applications of circadian lipidomics', *Journal of Genetics and Genomics*. Elsevier Ltd, 41(5), pp. 231–250.

Grandner, M. A. *et al.* (2013) *Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample*, *Appetite*. doi: 10.1016/j.appet.2013.01.004.

Grandner, M. A. (2017) 'Sleep, Health, and Society', *Sleep Med Clin.*, 12(1), pp. 1–22.

Grant, C. L. *et al.* (2017) 'Timing of food intake during simulated night shift impacts glucose metabolism: A controlled study', *Chronobiology International*, 34(8), pp. 1003–1013.

Greco, J. A., Oosterman, J. E. and Belsham, D. D. (2014) 'Differential effects of omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid and palmitate on the circadian transcriptional profile of clock genes in immortalized hypothalamic neurons', *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 307, pp. R1049–R1060. doi: 10.1152/ajpregu.00100.2014.

Güldür, T. and Otlu, H. G. (2016) 'Circadian rhythm in mammals: time to eat & time to sleep', *Biological Rhythm Research*. Taylor & Francis. doi: 10.1080/09291016.2016.1251968.

Hildebrandt, M. A. *et al.* (2009) 'High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity', *Gastroenterology*. Elsevier Inc., 137(5), pp. 1716–1724.

Hirota, N., Sone, Y. and Tokura, H. (2003) 'Effect of Evening Exposure to Dim or Bright Light on the Digestion of Carbohydrate in the Supper Meal Naoko', *CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL*, 20(5), pp. 853–862. doi: 10.1081=CBI-120024216.

Hirota, T. and Fukada, Y. (2004) 'Resetting Mechanism of Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals', *Zoological Science*, 21(4), pp. 359–368. doi: 10.2108/zsj.21.359.

Holmbäck, I. *et al.* (2010) 'A high eating frequency is associated with an overall healthy lifestyle in middle-aged men and women and reduced likelihood of general and central obesity in men', *British Journal of Nutrition*, 104(7), pp. 1065–1073. doi: 10.1017/S0007114510001753.

Honma, S. (2018) 'The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm', *Journal of Physiological Sciences*.doi:10.1007/s12576-018-0597-5.

Hoogerwerf, W. A. (2006) 'Biologic clocks and the gut', *Current Gastroenterology Reports*, 8, pp. 353–359. doi: 10.1007/s11894-006-0019-3.

Huang, W. *et al.* (2011) 'Circadian rhythms, sleep, and metabolism', *Journal of Clinical Investigation*, 121(6), pp. 2133–2141. doi: 10.1172/JCI46043.

Hussain, M. M. and Pan, X. (2015) 'Circadian Regulation of Macronutrient Absorption', *Journal of Biological Rhythms*, 30(6), pp. 459–469. doi: 10.1177/0748730415599081.

Hutchison, A. T., Wittert, G. A. and Heilbronn, L. K. (2017) 'Matching meals to body clocks—Impact on weight and glucose metabolism', *Nutrients*, 9(222), pp. 1–10.

Jakubowicz, D. *et al.* (2013) 'High Caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women', *Obesity*, 21(12), pp. 2504–2512.

Jaussent, I. *et al.* (2011) 'Insomnia symptoms in older adults: Associated factors and gender differences', *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(1), pp. 88–97.

Jeanne F. Duffy, Kirsi-Marja Zitting, E. D. C. (2015) 'Aging and circadian rhythms', *Sleep Medicine Clinics*. Elsevier Inc, 10(4), pp. 423–434. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.08.002.

Jiang, P. and Turek, F. W. (2017) 'Timing of meals: when is as critical as what and how much', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 312(5), pp. E369–E380.

Johns, N. P. *et al.* (2013) 'Dietary intake of melatonin from tropical fruit altered urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin in healthy volunteers', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61, pp. 913–919.

Johnston, J. D. (2014a) 'Physiological links between circadian rhythms, metabolism and nutrition', *Experimental Physiology*, 99(9), pp. 1133–1137.

Johnston, J. D. (2014b) 'Physiological responses to food intake throughout the day', *Nutrition Research Reviews*, 27(1), pp. 107–118. doi: 10.1017/S0954422414000055.

Jonathan D Johnston, José M Ordovás, F. A. S. and F. W. T. (2016) 'Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans1–3', *Change*, pp. 399–406.

Josiane L. Broussard, Amy C. Reynolds, Christopher M. Depner, Sally A. Ferguson, Drew Dawson, and K. P. W. J. (2017) 'Markers of Circadian Rhythms in Humans In Vivo', in Kumar, V. (ed.) *Biological Timekeeping: Clocks, Rhythms and Behaviour*. India: Springer(India), pp. 281–283. doi: DOI 10.1007/978-81-322-3688-7_13.

Kahleova, H. *et al.* (2017) 'Meal Frequency and Timing Are Associated with Changes in Body Mass Index in Adventist Health Study 2', *The Journal of Nutrition*, (8), pp. 1722–1728.

Kalhan, S. C. and Ghosh, A. (2015) 'Dietary iron, circadian clock, and hepatic gluconeogenesis', *Diabetes*, 64, pp. 1091–1093. doi: 10.2337/db14-1697.

Kalsbeek, A. *et al.* (2001) 'The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels', *Endocrinology*, 142(6), pp. 2677–2685. doi: 10.1210/endo.142.6.8197.

Kandeger, A. *et al.* (2018) 'The relationship between night eating symptoms and disordered eating attitudes via insomnia and chronotype differences', *Psychiatry Research*. Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.003.

Karlsson, B., Knutsson, A. and Lindahl, B. (2001) '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*, 58(11), pp. 747–752. doi: 10.1136/oem.58.11.747.

Kennaway, D. J. *et al.* (2013) 'Global Loss of Bmal1 Expression Alters Adipose Tissue Hormones, Gene Expression and Glucose Metabolism', *PLoS ONE*, 8(6), p. e65255.

Kenneth P. Wright Jr, Andrew W. McHill, Brian R. Birks, Brandon R. Griffin, Thomas Rusterholz, and E. D. C. (2013) 'Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light- Dark Circle', *Curr Biol*, 23(16), pp. 1554–1558. doi: 10.1016/j.cub.2013.06.039.

Kim, S. M. *et al.* (2016) 'Role of Inflammatory Signaling in the Differential Effects of Saturated and Poly-unsaturated Fatty Acids on Peripheral Circadian Clocks', *EBioMedicine*. Elsevier B.V., pp. 100–111. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.03.037.

Klerman, E. B. *et al.* (2002) 'Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker', *Journal of Biological Rhythms*, 17(2), pp. 181–193.

Klok, M. D., Jakobsdottir, S. and Drent, M. L. (2007) 'The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review', *Obesity Reviews*, 8(1), pp. 21–34. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x.

Knutsson, A. (2003) 'Health disorders of shift workers', *Occupational Medicine*, 53(2), pp. 103–108. doi: 10.1093/occmed/kqg048.

Kobayashi, H. *et al.* (2004) 'Effect of feeding on peripheral circadian rhythms and behaviour in mammals', *Genes to Cells*, 9(9), pp. 857–864. doi: 10.1111/j.1365-2443.2004.00769.x.

Kokkinos, A. and Katsilambros, N. (2003) 'Ghrelin: Existing knowledge and exciting prospects', *Archives of Hellenic Medicine*, 20(6), pp. 609–616.

Koren, D., O'Sullivan, K. L. and Mokhlesi, B. (2015) 'Metabolic and Glycemic Sequelae of Sleep Disturbances in Children and Adults', *Current Diabetes Reports*, 15(1), pp. 562,1–10.

Kosec, T. *et al.* (2019) 'The influence of meal frequency and timing on health in humans: The role of fasting', *Sensors (Switzerland)*, 11(719), pp. 1–19. doi: 10.3390/nu11040719.

Kräuchi, K. (2002) 'How is the circadian rhythm of core body temperature regulated?', *Clinical Autonomic Research*, 12(3), pp. 147–149. doi: 10.1007/s10286-002-0043-9.

De La Iglesia, H. O. *et al.* (2015) 'Access to electric light is associated with shorter sleep duration in a traditionally hunter-gatherer community', *Journal of Biological Rhythms*, 30(4), pp. 342–350. doi: 10.1177/0748730415590702.

Laermans, J. *et al.* (2015) 'Role of the clock gene Bmal1 and the gastric ghrelin-secreting cell in

the circadian regulation of the ghrelin-GOAT system', *Scientific Reports*. Nature Publishing Group, 5(16748), pp. 1–10.

Laermans, J. and Depoortere, I. (2016) 'Chronobesity: Role of the circadian system in the obesity epidemic', *Obesity Reviews*, 17(2), pp. 108–125. doi: 10.1111/obr.12351.

Langlais PJ, H. T. (1998) 'Thiamine deficiency-induced disruptions in the diurnal rhythm and regulation of body temperature in the rat', *Metab Brain Dis.*, 13(3), pp. 225–239. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9804367.

Laposky, A. D. *et al.* (2008) 'Sleep and circadian rhythms: Key components in the regulation of energy metabolism', *FEBS Letters*, 582(1), pp. 142–151. doi: 10.1016/j.febslet.2007.06.079.

Lopez-Minguez, J., Gómez-Abellán, P. and Garaulet, M. (2016) 'Circadian rhythms, food timing and obesity', *Proceedings of the Nutrition Society*, 75(4), pp. 501–511.

Lowden, A. *et al.* (2010) 'Eating and shift work- effects on habits, metabolism, and performance', *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 36(2), pp. 150–162.

Lucas-Sánchez, A. *et al.* (2012) 'Envejecimiento del sistema circadiano', *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*. SEGG, 47(2), pp. 76–80. doi: 10.1016/j.regg.2011.09.008.

Luyster, F. S. *et al.* (2012) 'Sleep: A Health Imperative', *Sleep*, 35(6), pp. 727–734.

Magkos, F. and Kavouras, S. A. (2005) 'Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45(7–8), pp. 535–562.

Maki, K. C., Phillips-Eakley, A. K. and Smith, K. N. (2016) 'The Effects of Breakfast Consumption and Composition on Metabolic Wellness with a Focus on Carbohydrate Metabolism', *American Society for Nutrition.Adv Nutr*, 7, pp. 613S-621S. doi: 10.3945/an.115.010314.

Marcheva B., Ramsey K., Peek C., Affinati A., Maury E., J. B. (2013) 'Circadian Clocks and metabolism', *Handb Exp Pharmacol*, 217, pp. 127–155. doi: 10.1007/978-3-642-25950-0_6.

Marcheva, B. *et al.* (2013) 'Circadian Clocks and Metabolism', *Handb Exp Pharmacol*, 217, pp. 127–155. doi: 10.1007/978-3-642-25950-0.

McFadden, E. *et al.* (2014) 'The relationship between obesity and exposure to light at night: Cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generations study', *American Journal of Epidemiology*, 180(3), pp. 245–250. doi: 10.1093/aje/kwu117.

McHill, A. W. *et al.* (2014) 'Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(48), pp. 17302–17307. doi: 10.1073/pnas.1412021111.

Mendoza, J. (2006) 'Circadian clocks: Setting time by food', *Journal of Neuroendocrinology*, 19, pp. 127–137. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01510.x.

Meng, J. F. *et al.* (2017) 'Melatonin in grapes and grape-related foodstuffs: A review', *Food Chemistry*. Elsevier Ltd, 231, pp. 185–191. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.03.137.

Meng, X. *et al.* (2017) 'Dietary sources and bioactivities of melatonin', *Nutrients*, 9(4), pp. 1–64. doi: 10.3390/nu9040367.

Mesas, A. E. *et al.* (2012) 'Selected eating behaviours and excess body weight: A systematic review', *Obesity Reviews*, 13(2), pp. 106–135. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00936.x.

Mohawk, J. A., Green, C. B. and Takahashi, J. S. (2012) 'Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals', *Annual Review of Neuroscience*, 35, pp. 445–62. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-153128.

Moore-Ede, M. C. (1986) 'Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis', *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 250(5), pp. R737–R752. doi: 10.1152/ajpregu.1986.250.5.r737.

Mrosovsky, N. (1999) 'Masking: history, definitions, and measurement', 16(4), pp. 415–429.

Murphy, E. F. *et al.* (2010) 'Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models', *Gut*, 59(12), pp. 1635–1642.

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2015) *Excessive Alcohol Use*, *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion*.

Nedeltcheva, A. V. *et al.* (2009) 'Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks', *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(1), pp. 126–133.

Nedeltcheva, A. V. *et al.* (2010) 'Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity', *Annals of Internal Medicine*. Elsevier Ltd, 153(7), pp. 435–441. doi: 10.7326/0003-4819-153-7-201010050-00006.

Obayashi K., Saek K., Iwamoto J., Okamoto N., T. K. and Nezu S. , Ikada Y., K. N. (2013) 'Exposure to Light at Night, Nocturnal Urinary Melatonin Excretion, and Obesity/Dyslipidemia in the Elderly: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(January), pp. 337–344. doi: 10.1210/jc.2012.

Obayashi, K. *et al.* (2014) 'Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly', *Chronobiology International*, 31(3), pp. 1–7. doi: 10.3109/07420528.2013.864299.

Obayashi, K., Saeki, K. and Kurumatani, N. (2016) 'Ambient light exposure and changes in

obesity parameters: A longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(9), pp. 1–9. doi: 10.1210/jc.2015-4123.

Oda, H. (2015) 'Chrononutrition', *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 61, pp. S92–S94. doi: 10.3177/jnsv.61.S92.

Oike, H. (2017) 'Modulation of circadian clocks by nutrients and food factors', *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. doi: 10.1080/09168451.2017.1281722.

Oike, H., Oishi, K. and Kobori, M. (2014) 'Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition', *Current Nutrition Reports*, 3(3), pp. 204–212. doi: 10.1007/s13668-014-0082-6.

Oishi, K. *et al.* (2009) 'Ketogenic diet disrupts the circadian clock and increases hypofibrinolytic risk by inducing expression of plasminogen activator inhibitor-1', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29, pp. 1571–1577. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.190140.

Oosterman, J. E. *et al.* (2014) 'Impact of nutrients on circadian rhythmicity', *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, pp. 1–32.

Pan, A. *et al.* (2011) 'Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women', *PLoS Medicine*, 8(12), pp. 1–9. doi: 10.1371/journal.pmed.1001141.

Partch, C. L., Green, C. B. and Takahashi, J. S. (2014) 'Molecular architecture of the mammalian circadian clock', *Trends in Cell Biology*. Elsevier Ltd, 24(2), pp. 90–99.

Paulose, J. K. *et al.* (2016) 'Human gut bacteria are sensitive to melatonin and express endogenous circadian rhythmicity', *PLoS ONE*, 11(1), p. e0146643. doi: 10.1371/journal.pone.0146643.

Peek, C. B. *et al.* (2012) 'Nutrient sensing and the circadian clock', *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Ltd, 23(7), pp. 312–318. doi: 10.1016/j.tem.2012.02.003.

Pendergast, J. S. *et al.* (2013) 'High-fat diet acutely affects circadian organisation and eating behavior', *European Journal of Neuroscience*, 37(8), pp. 1350–1356. doi: 10.1111/ejn.12133.

Piosczyk, H. *et al.* (2014) 'Prolonged sleep under stone age conditions', *Journal of Clinical Sleep Medicine*, pp. 719–722. doi: 10.5664/jcsm.3854.

Pivovarova, O. *et al.* (2015) 'Changes of dietary fat and carbohydrate content alter central and peripheral clock in humans', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, pp. 1–12.

Poggiogalle, E., Jamshed, H. and Peterson, C. M. (2018) 'Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans', *Metabolism: Clinical and Experimental*. Elsevier Inc., 84, pp. 11–27. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.017.

Pot, G. K. (2017) 'Sleep and dietary habits in the urban environment: The role of chrono-

nutrition', *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(3), pp. 189–198.

Pot, G. K., Hardy, R. and Stephen, A. M. (2014) 'Irregular consumption of energy intake in meals is associated with a higher cardiometabolic risk in adults of a British birth cohort', *International Journal of Obesity*. London, pp. 1518–1524. doi: 10.1038/ijo.2014.51.

Potter, G. D. M. *et al.* (2016) 'Nutrition and the circadian system', *British Journal of Nutrition*, 116(3), pp. 434–442. doi: 10.1017/S0007114516002117.

Ralph E. Mistlberger (2011) 'Neurobiology of food anticipatory circadian rhythms', *Physiology & Behavior*. Elsevier Inc., 104(4), pp. 535–545. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.04.015.

Refinetti, R. (2010) 'The circadian rhythm of body temperature', *Frontiers in Bioscience*, 15(2), pp. 564–594. doi: 10.2741/3634.

Refinetti, R. (2016) 'Aging', in *Circadian Physiology*. 3nd edn. New York, Oxon: CRC Press, p. 384.

Reilly, T., Waterhouse, J. and Edwards, B. (2005) 'Jet lag and air travel: Implications for performance', *Clinics in Sports Medicine*, 24(2), pp. 367–380. doi: 10.1016/j.csm.2004.12.004.

Reppert, S. M. and Weaver, D. R. (2002) 'Coordination of circadian timing in mammals', *Nature*, 418(6901), pp. 935–941. doi: 10.1038/nature00965.

Richards, J. and Gumz, M. L. (2012) 'Advances in understanding the peripheral circadian clocks', *FASEB Journal*, 26(9), pp. 3602–3613. doi: 10.1096/fj.12-203554.

Roenneberg, T. *et al.* (2012) 'Social jetlag and obesity', *Current Biology*, 22, pp. 939–943.

Roenneberg, T., Daan, S. and Merrow, M. (2003) 'The Art of Entrainment', *Journal of biological rhythms*, 18(3), pp. 183–194. doi: 10.1177/0748730403253393.

Roenneberg, T. and Merrow, M. (2016) 'The circadian clock and human health', *Current Biology*. Elsevier Ltd, 26(10), pp. R432–R443. doi: 10.1016/j.cub.2016.04.011.

Rosenwasser, A. M. (2001) 'Alcohol, Antidepressants, and Circadian Rhythms', *Alcohol Research & Health*, 25(2), pp. 126–135.

Rutter, J., Reick, M. and McKnight, S. L. (2002) 'Metabolism and the Control of Circadian Rhythms', *Annual Review of Biochemistry*, 71(1), pp. 307–331.

Saini, C. *et al.* (2012) 'Simulated body temperature rhythms reveal the phase-shifting behavior and plasticity of mammalian circadian oscillators', *Genes and Development*, 26(6), pp. 567–580. doi: 10.1101/gad.183251.111.

Samuelson G. (2000) 'Dietary habits and nutritional status in adolescents over Europe. An overview of current studies in the Nordic countries', *European Journal of Clinical Nutrition*, 54, pp. S21–S28.

Sandu, C. *et al.* (2012) 'Human skin keratinocytes, melanocytes, and fibroblasts contain distinct circadian clock machineries', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(19), pp. 3329–3339. doi: 10.1007/s00018-012-1026-1.

Savides, T. J. *et al.* (1986) 'Natural light exposure of young adults', *Physiology and Behavior*, 38(4), pp. 571–574. doi: 10.1016/0031-9384(86)90427-0.

Scheer, F. A. J. L. *et al.* (2009) 'Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(11), pp. 4453–4458. doi: 10.1073/pnas.0808180106.

Serin, Y. and Acar Tek, N. (2019) 'Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance', *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74, pp. 322–330.

Sharma, V. K. and Chandrashekaran, M. K. (2005) 'Zeitgebers (time cues) for biological clocks', *Current Science*, 89(7), pp. 1136–1146.

Sherman, H. *et al.* (2011) 'Caffeine alters circadian rhythms and expression of disease and metabolic markers', *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.biocel.2011.02.008.

Shigenobu Shibata, Yu Tahara, A. H. (2010) 'The adjustment and manipulation of biological rhythms by light, nutrition , and abused drugs', *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V., 62(9–10), pp. 918–927. doi: 10.1016/j.addr.2010.06.003.

Shimizu, H. *et al.* (2018) 'Delayed first active-phase meal, a breakfastskipping model, led to increased body weight and shifted the circadian oscillation of the hepatic clock and lipid metabolism-related genes in rats fed a high-fat diet', *PLoS ONE*, 13(10), p. e0206669.

Sierra-Johnson, J. *et al.* (2008) 'Eating meals irregularly: A novel environmental risk factor for the metabolic syndrome', *Obesity*, 16(6), pp. 1302–1307. doi: 10.1038/oby.2008.203.

Simon P. Fisher, Russell G. Foster, and S. N. P. (2013) *The Circadian Control of Sleep*. Handbook o. Edited by A. K. and M. Merrow. Verlag Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/978-3-642-25950-0_7.

Spanagel, R. *et al.* (2005) 'Alcohol consumption and the body's biological clock', *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(8), pp. 1550–1557.

Spiegel, K. *et al.* (2005) 'Sleep loss: A novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes', *Journal of Applied Physiology*, 99(5), pp. 2008–2019.

Spor, A., Koren, O. and Ley, R. (2011) 'Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome', *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group, 9(4), pp. 279–290. doi: 10.1038/nrmicro2540.

St-Onge, M.-P., Mikic, A. and Pietrolungo, C. E. (2016) 'Effects of Diet on Sleep Quality', *American Society of Clinical Nutrition.Advances in Nutrition*, 7(5), pp. 938–949. doi: 10.3945/an.116.012336.

St-Onge, M. P. *et al.* (2011) 'Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals', *American Journal of Clinical Nutrition*, 94(2), pp. 410–416. doi: 10.3945/ajcn.111.013904.

Stenvers, D. J. *et al.* (2012) *Nutrition and the circadian timing system*. 1st edn, *Progress in Brain Research*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-59427-3.00020-4.

Stenvers, D. J. *et al.* (2019) 'Circadian clocks and insulin resistance', *Nature Reviews Endocrinology*. Springer US, 15(2), pp. 75–89. doi: 10.1038/s41574-018-0122-1.

Stephan, F. K. (2002) 'The "other" circadian system: Food as a zeitgeber', *Journal of Biological Rhythms*, pp. 284–292. doi: 10.1177/074873002129002591.

Stevens, R. G. (2009) 'Electric light causes cancer?Surely you're joking, Mr. Stevens', *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 682(1), pp. 1–6. doi: 10.1016/j.mrrev.2009.01.003.

Stevens, R. G. and Zhu, Y. (2015) 'Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: Is that a problem?', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1667), pp. 1–9. doi: 10.1098/rstb.2014.0120.

Storch, K. F. and Weitz, C. J. (2009) 'Daily rhythms of food-anticipatory behavioral activity do not require the known circadian clock', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(16), pp. 6808–6813. doi: 10.1073/pnas.0902063106.

Straif, K. *et al.* (2007) *Carcinogenicity of shift-work , painting , and fire-fighting*.

Tahara, Y. and Shibata, S. (2013a) 'Chronobiology and nutrition', *Neuroscience*. IBRO.

Tahara, Y. and Shibata, S. (2013b) 'Chronobiology and Nutrition', *Neuroscience*. IBRO. doi: http:// dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.049.

Tal, Y., Chapnik, N. and Froy, O. (2019) 'Non-obesogenic doses of fatty acids modulate the functionality of the circadian clock in the liver', *Cellular and Molecular Life Sciences*. Springer International Publishing, pp. 1795–1806. doi: 10.1007/s00018-019-03023-6.

Tan, D. X. *et al.* (2014) 'Melatonin identified in meats and other food stuffs: Potentially nutritional impact', *Journal of Pineal Research*, 57, pp. 213–218.

Tan, X. *et al.* (2015) 'Associations of disordered sleep with body fat distribution, physical activity and diet among overweight middle-aged men', *Journal of Sleep Research*, 24(4), pp. 414–424. doi: 10.1111/jsr.12283.

Till Roenneberg *et al.* (2013) 'Light and the Human Circadian Clock', in A. Kramer and M. Merrow (ed.) *Circadian Clocks*. Handbook o. Munich,Germany: Springer, pp. 311–331.

Timlin, M. T. and Pereira, M. A. (2007) 'Breakfast frequency and quality in the etiology of adult obesity and chronic diseases', *Nutrition Reviews*, 65(6), pp. 268–281.

Tognini, P. *et al.* (2017) 'Distinct Circadian Signatures in Liver and Gut Clocks Revealed by Ketogenic Diet', *Cell Metabolism*. Elsevier Inc., pp. 523–538. doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.015.

Townsend, A. B. (2007) 'Night eating syndrome', *Holistic Nursing Practice*, 21(5), pp. 217–222. doi: 10.1097/01.HNP.0000287984.09720.59.

Turnbaugh, P. J. *et al.* (2009) 'A core gut microbiome in obese and lean twins', *Nature*. Nature Publishing Group, 457(7228), pp. 480–484.

Turner, P. L. and Mainster, M. A. (2008) 'Circadian photoreception: Ageing and the eye's important role in systemic health', *British Journal of Ophthalmology*, 92(11), pp. 1439–1444. doi: 10.1136/bjo.2008.141747.

VAletonina, L. S. (no date) *Συμπλήρωμα διατροφής με βάση τη ρίζα βαλεριάνας και τη μελατονίνη*.

Vander, A. *et al.* (2011) 'Ρύθμιση του Μεταβολισμού Οργανικών Ενώσεων, της Ανάπτυξης και του Ενεργειακού Ισοζυγίου', in Γελαδάς, Ν. and Τσακόπουλος, Μ. (eds) *Φυσιολογία του ανθρώπου: Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού*. 1st edn. Nicosia: Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, pp. 791–797.

Vander, W. J. *et al.* (2015) 'Education, progressive muscle relaxation therapy, and exercise for the treatment of night eating syndrome. A pilot study', *Appetite*, 89, pp. 136–44.

Vitale, J. A. *et al.* (2018) 'Biological rhythms, chronodisruption and chrono-enhancement: The role of physical activity as synchronizer in correcting steroids circadian rhythm in metabolic dysfunctions and cancer', *Chronobiology International*, 35(9), pp. 1185–1197.

Voigt, R. M. *et al.* (2014) 'Circadian disorganization alters intestinal microbiota', *PLoS ONE*, 9(5), p. e97500.

Vosko, A. M., Colwell, C. S. and Avidan, A. Y. (2010) 'Jet lag syndrome: Circadian organization, pathophysiology, and management strategies', *Nature and Science of Sleep*, 2, pp. 187–198. doi: 10.2147/NSS.S6683.

Walczyk, T. and Wick, J. Y. (2017) 'The ketogenic diet: Making a comeback', *Consultant Pharmacist*, 32(7), pp. 388–396. doi: 10.4140/TCP.n.2017.388.

Waterhouse, J. *et al.* (2005) 'The circadian rhythm of core temperature: Origin and some

implications for exercise performance', *Chronobiology International*, 22(2), pp. 207–225. doi: 10.1081/CBI-200053477.

Waterhouse, J. *et al.* (2007) 'Jet lag: trends and coping strategies', *Lancet*, 369(9567), pp. 1117–1129. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60529-7.

Weaver, D. R. (2016) *Introduction to Circadian Rhythms and Mechanisms of Circadian Oscillations.Circadian Clocks: Role in Health and Disease*. Edited by Michelle L. Gumz. Worcester, MA 01605, USA: Springer on behalf of The American Physiological Society. doi: 10.1007/978-1-4939-3450-8.

De Weerth, C., Zijl, R. H. and Buitelaar, J. K. (2003) 'Development of cortisol circadian rhythm in infancy', *Early Human Development*, 73(1–2), pp. 39–52. doi: 10.1016/S0378-3782(03)00074-4.

Weinert, D. (2000) 'Age-Dependent Changes of the circadian system', *CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL*, 17(3), pp. 261–283.

Weinert, D. (2010) 'Circadian temperature variation and ageing', *Ageing Research Reviews*. Halle, Germany: Elsevier, pp. 51–60. doi: 10.1016/j.arr.2009.07.003.

Weiss, A. *et al.* (2010) 'The association of sleep duration with adolescents' fat and carbohydrate consumption', *Sleep*, 33(9), pp. 1201–1209. doi: 10.1093/sleep/33.9.1201.

Westerterp-Plantenga, M. S. (2016) 'Sleep, circadian rhythm and body weight: Parallel developments', *Proceedings of the Nutrition Society*, 75(4), pp. 1–9.

Wolk, R. and Somers, V. K. (2007) 'Sleep and the metabolic syndrome', *Experimental Physiology*, 92(1), pp. 67–78. doi: 10.1113/expphysiol.2006.033787.

Woods, S. C. *et al.* (2006) 'Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361, pp. 1219–1235.

World Health Organisation (2014) *Global status report on alcohol and health 2014*. Edited by Vladimir Poznyak and Dag Rekve. doi: /entity/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/index.html.

Wu, T. *et al.* (2015) 'Nutrients and circadian rhythms in mammals', *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 61, pp. S89–S91. doi: 10.3177/jnsv.61.S89.

Yoshizaki, T. *et al.* (2013) 'Effects of feeding schedule changes on the circadian phase of the cardiac autonomic nervous system and serum lipid levels', *European Journal of Applied Physiology*, 113(10), pp. 2603–2611. doi: 10.1007/s00421-013-2702-z.

Zarrinpar, A. *et al.* (2014) 'Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut

microbiome', *Cell Metabolism*. Elsevier Inc., 20, pp. 1006–1017.

Zisapel, N. (2018) 'New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation', *British Journal of Pharmacology*, 175(16), pp. 3190–3199.

Ηλεκτρονική Πύλη του Ασκληπιακού Πάρκου (2008) *Κορτιζόλη*, *Ασκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών*. Available at: http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=201 (Accessed: 30 September 2019).

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου (2000) 'Μελατονίνη: Η ορμόνη του κωναρίου με τις πολλαπλές δράσεις', pp. 524–527.

Καραγκιόζογλου-Λαμπούδη, Θ. (2010) *Γενετική και εξατομικευμένη διατροφή*, *Med Nutrition*. Available at: https://www.mednutrition.gr/portal/lifestyle/systaseis-diatrofis/3953-genetiki-kai-eksatomikevmeni-diatrofi (Accessed: 28 September 2019).

Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (no date) *Προληπτικά μέτρα για την πρόληψη της χρονικής υστέρησης βιολογικού ρολογιού (Jet lag)*, *Υπουργείο Υγείας και κοινωνικής Αλληλεγγύης*. Available at: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/PROLIPRIKA_METRA_jet_lag.pdf (Accessed: 9 September 2019).

Συντώσης Λ., Σ. Κ. (2016) 'Υδατάνθρακες', in *Διατροφή και Μεταβολισμός*. Nicosia: Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, pp. 18–19.

Τσαούσογλου, Μ. *et al.* (2006) 'Μοριακοί Μηχανισμοί Κιρκάδιων Ρυθμών: Μελέτη Σε Πειραματόζωα Και Οι Πρώτες Ενδείξεις Στον Άνθρωπο', *Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών*, pp. 125–133.