



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Χρονότυπος και Μεταβολική Υγεία

Πτυχιακή εργασία

Αμπντέλ-χαλέκ Μαρία

Αθήνα, 2023



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES & EDUCATION
DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS

Chronotype and Metabolic Health
Bachelor Thesis

Ampntel-chalek Maria

Athens, 2023



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κωνσταντίνος Αναστασίου (Επιβλέπων)

Επίκουρος Καθηγητής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γιαννακούλια Μαρία

Καθηγήτρια

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Παπανικολάου Γεώργιος

Επίκουρος Καθηγητής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Αμπντέλ-χαλέκ Μαρία
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 προσβάλλει 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.
- 3)** Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή της πτυχιακής μου μελέτης κ. Αναστασίου Κωνσταντίνο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω σε ερευνητικό έργο. Με την υποστήριξη, την καθοδήγησή του και τις πολύτιμες συμβουλές του, κατάφερα να ολοκληρώσω επιτυχώς την πτυχιακή μου μελέτη αλλά και να εμπλουτίσω τις γνώσεις μου.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της επιτροπής, την κα. Γιαννακούλια Μαρία και τον κ. Παπανικολάου Νικόλαο για όλη τους τη βοήθεια στην ακαδημαϊκή μου πορεία και για την συμμετοχή τους στην αξιολόγηση της πτυχιακής μου μελέτης.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Σκαρμαλιωράκη Ιωάννη για την καλή συνεργασία που είχαμε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, την κα. Τσιαφίτσα Αντιγόνη για την πολύτιμη βοήθειά της και ακόμη τους εθελοντές που έλαβαν μέρος στη μελέτη, για την προθυμία τους και την καλή τους διάθεση.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	8
Abstract.....	9
Κατάλογος εικόνων.....	10
Κατάλογος πινάκων.....	11
Κατάλογος σχημάτων.....	12
Συντομογραφίες/ Ακρωνύμια.....	13
1. Εισαγωγή.....	14
1.1 Βιολογικοί Ρυθμοί του Ανθρώπινου Οργανισμού.....	14
1.2 Κιρκάδιος ρυθμός.....	14
1.2.1 Μοριακός μηχανισμός του κιρκάδιου ρολογιού.....	16
1.2.2 Αποσυγχρονισμός του κιρκάδιου ρολογιού.....	16
1.2.3 Αξιολόγηση κιρκάδιου ρυθμού.....	17
1.2.4 Μελατονίνη.....	18
1.2.5 Κορτιζόλη.....	18
1.2.6 Θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος.....	19
1.3 Χρονότυπος.....	20
1.3.1 Αξιολόγηση Χρονοτύπου.....	21
1.3.2 Γενετικές μεταλλάξεις.....	21
1.3.3 Επιρροές φύλου και ηλικίας.....	22
1.3.4 Κοινωνικό jetlag.....	23
1.3.5 Χρονότυπος και ύπνος.....	23
1.3.6 Χρονότυπος και διατροφή.....	24
1.4 Χρονότυπος και Μεταβολική Υγεία.....	25
1.4.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	25
1.4.2 Σακχαρώδης Διαβήτης II.....	26
1.4.3 Παχυσαρκία.....	27
1.4.4 Αθηροσκλήρωση.....	27
1.4.5 Υπέρταση.....	28
2. Σκοπός.....	28

3. Μεθοδολογία.....	29
3.1 Συμμετέχοντες	29
3.2 Διαδικασία.....	29
3.3 Ανάλυση Σύστασης Σώματος	30
3.4 Ανάλυση δειγμάτων αίματος.....	30
3.4.1 Προσδιορισμός γλυκόζης	31
3.4.2 Προσδιορισμός ινσουλίνης.....	31
3.5 Συλλογή δεδομένων	32
3.5.1 Ερωτηματολόγια	32
3.5.1.1 Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών και συμπεριφορών	32
3.5.1.2 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας.....	33
3.5.1.3 Αξιολόγηση ύπνου	33
3.5.1.4 Αξιολόγηση χρονοτύπου	33
3.5.2 Θερμοκρασία καρπού	33
3.6 Επεξεργασία δεδομένων	34
3.6.1 Θερμοκρασίες αισθητήρα	34
3.6.2 Ερωτηματολόγια	35
3.6.3 Υπολογισμός αντίστασης στην ινσουλίνη	35
3.6.4 Στατιστική ανάλυση.....	35
4. Αποτελέσματα.....	35
4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά.....	35
4.2 Διαφοροποίηση χρονοβιολογικών δεδομένων ανά φύλο	37
4.3 Συσχέτιση χρονοβιολογικών δεδομένων με τον δείκτη μάζας σώματος και τον HOMA-IR	43
4.4 Συσχέτιση των BMI και HOMA-IR με τα τεταρτημόρια των χρονοβιολογικών δεδομένων	45
4.5 Συσχέτιση των χρονοβιολογικών δεδομένων με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και της ενεργειακής πρόσληψης	49
4.6 Συσχέτιση των χρονοβιολογικών δεδομένων με τη φυσική δραστηριότητα	50
4.7 Συσχέτιση των χρονοβιολογικών δεδομένων με παραμέτρους του τρόπου ζωής.....	51
5. Συζήτηση	53
Βιβλιογραφία.....	60

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Η κirkάδια ρυθμικότητα στα ανθρώπινα όντα αντιπροσωπεύεται από έναν περίπλοκο φαινότυπο, όπου τα άτομα διαφέρουν ως προς τον προτιμώμενο χρόνο ύπνου και δραστηριότητας και αυτό μπορεί να εκφραστεί με την έννοια του πρωινού-βραδινού. Τα άτομα με βραδινό χρονότυπο έχουν υψηλότερο κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών, αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι καλά κατανοητοί.

Στόχος: Ο στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση των παραμέτρων του κirkάδιου ρυθμού με τις κατηγορίες χρονοτύπου, την αντίσταση στην ινσουλίνη και με άλλες παραμέτρους που επηρεάζουν την μεταβολική υγεία, σε ενήλικες μέσης ηλικίας.

Μεθοδολογία: Καταγράψαμε τη θερμοκρασία του καρπού σε 36 ενήλικες μέσης ηλικίας (50% γυναίκες, $55 \pm 6,2$ έτη) για 7 συνεχόμενες ημέρες υπό κανονικές συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων, το διεθνές ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας, ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ύπνου (AIS) και ένα ερωτηματολόγιο αξιολόγησης χρονοτύπου (MEQ). Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αξιολογήθηκε από τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και γλυκόζης νηστείας, ενσωματώνοντας τις τιμές αυτές για την αξιολόγηση ομοιοστατικού μοντέλου (HOMA-IR).

Αποτελέσματα: Το MESOR και το πλάτος δεν ήταν διαφορετικά μεταξύ των δύο χρονοτύπων, αλλά οι ακροφάσεις διέφεραν. Οι γυναίκες έδειξαν ακρόφαση νωρίς (9:27π.μ.) και οι άντρες είχαν καθυστερημένη ακρόφαση, που ήταν δύο ώρες αργότερα (11:26π.μ.). Οι μετρήσεις της θερμοκρασίας του δέρματος έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις με το HOMA-IR. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με το ποσοστό λίπους και τη φυσική δραστηριότητα. Βρέθηκε θετική συσχέτιση του πλάτους με την ώρα του τελευταίου γεύματος και της ώρας βραδινού ύπνου.

Συμπέρασμα: Τα τρέχοντα ευρήματα δεν είναι ξεκάθαρα. Ωστόσο, φαίνεται πως παράμετροι του κirkάδιου ρυθμού έχουν επίδραση στον ρυθμό της θερμοκρασίας του δέρματος.

Λέξεις κλειδιά: χρονότυπος, μεταβολική υγεία, βραδινός τύπος, ακρόφαση, αντίσταση στην ινσουλίνη

Abstract

Introduction: The circadian rhythmicity in human beings is represented by a phenotype, where individuals differ in their preferred timing of sleep and activity and it can be expressed in the concept of morningness-eveningness. Individuals with evening chronotype have a higher risk of metabolic disorders, although the underlying mechanisms are not well understood.

Aim: The aim of the study was to investigate the association of circadian rhythm parameters with the chronotype categories, insulin resistance and with other parameters that affect metabolic health, in middle-aged adults.

Methodology: We registered the wrist temperature of 36 middle-aged adults (50% females; 55 ± 6,2 years) for 7 consecutive days under regular free-living conditions. Participants completed a food frequency questionnaire (FFQ), the international physical activity questionnaire (IPAQ), the sleep assessment questionnaire (AIS) and the morningness-eveningness questionnaire (MEQ). The insulin sensitivity was assessed by the fasting insulin and the fasting glucose levels, and by incorporating the values for the Homeostatic model assessment (HOMA).

Results: MESOR and amplitude were not different among the two chronotypes, but the acrophases were different. Women showed an early acrophase (9:27a.m.) and men had a delayed acrophase that was 2 h later (11:26a.m.). The skin temperature measurements showed significant correlations with the HOMA-IR. There were not significant correlations with body fat percentage and physical activity levels. A positive correlation of amplitude with the time of the last meal and bedtime was found.

Conclusion: The current findings are not clear. However, it seems that parameters of the circadian rhythm have an effect on the skin temperature rhythm.

Keywords: chronotype, metabolic health, acrophase, eveningness, insulin resistance

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Λειτουργία κirkάδιου ρολογιού σε φυσιολογικούς ιστούς	15
Εικόνα 2: Παράδειγμα ημιτονοειδούς κυματομορφής κirkάδιου ρυθμού	17
Εικόνα 3: Φυσιολογικός κirkάδιος ρυθμός κορτιζόλης, μελατονίνης και θερμοκρασίας σώματος σε μία περίοδο 24 ωρών	20
Εικόνα 4: Η συμμετοχή του κirkάδιου ρυθμού στην αθληρωσκήρωση	27

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 3.1: Προσδιορισμός γλυκόζης.....	31
Πίνακας 3.2: Προσδιορισμός ινσουλίνης.....	32
Πίνακας 4.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	36
Πίνακας 4.2 Λιπώδης, άλιπη και οστική μάζα του δείγματος με τη μέθοδο DXA.....	36
Πίνακας 4.3 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	37
Πίνακας 4.4: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων και των BMI, HOMA-IR ...	44
Πίνακας 4.5: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων και σύστασης σώματος ..	45
Πίνακας 4.6: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και την συνολική προσλαμβανόμενη ενέργεια	49
Πίνακας 4.7: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων με την φυσική δραστηριότητα.....	50
Πίνακας 4.8: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων με παραμέτρους του τρόπου ζωής.....	52

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 4.1: Διάγραμμα MESOR τις καθημερινές ανά φύλο	38
Σχήμα 4.2: Διάγραμμα MESOR τα Σαββατοκύριακα ανά φύλο	38
Σχήμα 4.3: Διάγραμμα MESOR για όλες τις ημέρες ανά φύλο	39
Σχήμα 4.4: Διάγραμμα πλάτους τις καθημερινές ανά φύλο	40
Σχήμα 4.5: Διάγραμμα πλάτους τα Σαββατοκύριακα ανά φύλο	40
Σχήμα 4.6: Διάγραμμα πλάτους για όλες τις ημέρες ανά φύλο	41
Σχήμα 4.7: Διάγραμμα ακρόφασης τις καθημερινές ανά φύλο	42
Σχήμα 4.8: Διάγραμμα ακρόφασης το Σαββατοκύριακο ανά φύλο	42
Σχήμα 4.9: Διάγραμμα ακρόφασης για όλες τις ημέρες ανά φύλο	43
Σχήμα 4.10: Συσχέτιση BMI με τα τεταρτημόρια του MESOR στο σύνολο των ημερών	46
Σχήμα 4.11: Συσχέτιση BMI με τα τεταρτημόρια του πλάτους στο σύνολο των ημερών	46
Σχήμα 4.12: Συσχέτιση BMI με τα τεταρτημόρια της ακρόφασης στο σύνολο των ημερών	47
Σχήμα 4.13: Συσχέτιση δείκτη HOMA-IR με τα τεταρτημόρια του MESOR στο σύνολο των ημερών	47
Σχήμα 4.14: Συσχέτιση δείκτη HOMA-IR με τα τεταρτημόρια του πλάτους στο σύνολο των ημερών	48
Σχήμα 4.15: Συσχέτιση δείκτη HOMA-IR με τα τεταρτημόρια της ακρόφασης στο σύνολο των ημερών	48

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

4MUP	4-MethylUmbelliferyl Phosphate
AIS	Athens Insomnia Scale
AIS	Athens Insomnia Scale
ANOVA	Analysis Of Variance
ASP	Advanced Sleep Phase
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis
BMAL1	Brain Muscle Arnt-Like 1
BMI	Body Mass Index
CBT	Core Body Temperature
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CRY	Cryptochrome
CSM	Composite Scale of Morningness
CTQ	Circadian Type Questionnaire
DHA	Docosahexaenoic acid
DLMO	Dim Light Melatonin Onset
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DSP	Delayed Sleep Phase
DTS	Diurnal Type Scale
DXA	Dual energy X-ray Absorptiometry
FASP	Familial Advanced Sleep Phase
FDSP	Familial Delayed Sleep Phase
FFQ	Food Frequency Questionnaire
GOD	Glucose Oxidase
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
MCTQ	Munich Chronotype Questionnaire
MEQ	Morningness-Eveningness Questionnaire
MESOR	Midline Estimating Statistic Of Rhythm
PER	Period
POAH	Preoptic Anterior Hypothalamus
POD	Peroxidase
PS	Preference Scale
rMEQ	reduced Morningness–Eveningness Questionnaire
SCN	Suprachiasmatic Nucleus
SJL	Social Jet Lag
TAG	Triacylglycerol
TTFL	Transcription-Translation Feedback Loop

1. Εισαγωγή

1.1 Βιολογικοί Ρυθμοί του Ανθρώπινου Οργανισμού

Πολλές από τις λειτουργίες του σώματος εμφανίζουν περιοδικές διακυμάνσεις. Οι περιοδικές αυτές διακυμάνσεις είναι οι βιολογικοί ρυθμοί του ανθρώπινου σώματος, οι οποίοι διακρίνονται σε ημερήσιους, παλιρροϊκούς, εβδομαδιαίους, εποχικούς και ετήσιους (Stenvers *et al.*, 2019).

1.2 Κιρκάδιος ρυθμός

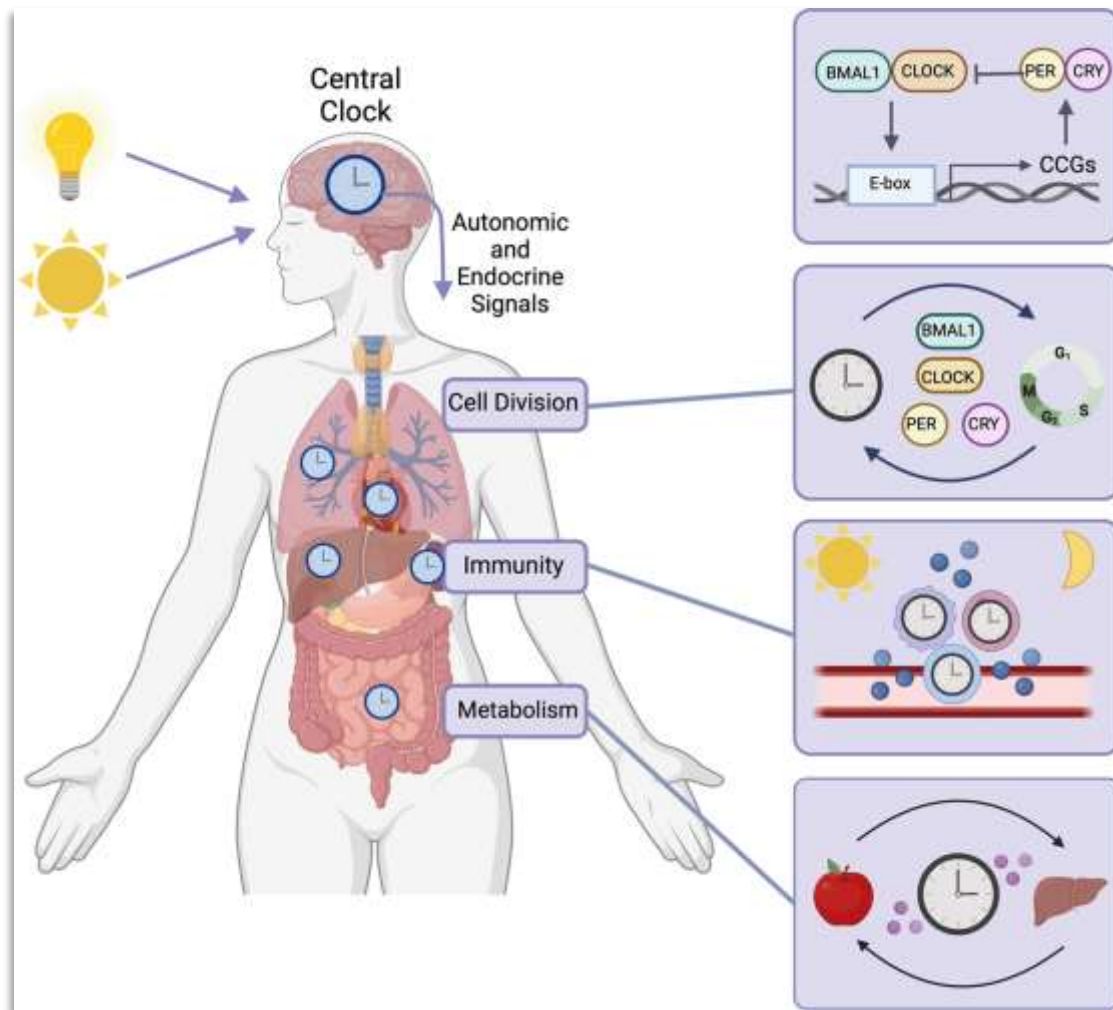
Η συχνότερη και πιο μελετημένη μορφή περιοδικών διακυμάνσεων είναι ο κιρκάδιος ρυθμός, όπου ο κύκλος του διαρκεί σχεδόν 24 ώρες (Montaruli *et al.*, 2021). Ο όρος κιρκάδιος εισήχθη τη δεκαετία του 1950 για να προσδιορίσει τους αυτοσυντηρούμενους ρυθμούς υπό σταθερές συνθήκες (Golombek and Rosenstein, 2010). Οι περίοδοι ύπνου και εγρήγορσης, η θερμοκρασία του σώματος, η συγκέντρωση των ορμονών στο αίμα, η ομοιόσταση γλυκόζης, η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και άλλες λειτουργίες, ρυθμίζονται από το κιρκάδιο σύστημα και υπόκεινται σε αυξομειώσεις κατά τη διάρκεια του 24ώρου (Zee *et al.*, 2013).

Οι κιρκάδιοι ρυθμοί οδηγούνται από ενδογενείς ταλαντωτές και εξωγενείς παράγοντες. Το κύριο ρολόι που βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του πρόσθιου υποθαλάμου (SCN), η επίφυση και τα περιφερικά ρολόγια, τα οποία βρίσκονται στους περιφερικούς ιστούς, αποτελούν τους ενδογενείς ταλαντωτές, ενώ η έκθεση στο φως, η κοινωνική ζωή και ο κύκλος ύπνου-εγρήγορσης συνιστούν τους εξωγενείς παράγοντες.

Οι εξωγενείς παράγοντες, που ονομάζονται «zeitgebers» (γερμανική λέξη που σημαίνει «δότης χρόνου»), είναι οι περιβαλλοντικές χρονικές ενδείξεις που συγχρονίζουν/συμπαράσφουρουν τους κιρκάδιους ρυθμούς καθημερινά (Golombek and Rosenstein, 2010). Η περίοδος των ενδογενών ταλαντωτών είναι κοντά, αλλά όχι ακριβώς, στις 24 ώρες. Αν δεν συγχρονίζεται τακτικά από τα zeitgebers, μπορεί να οδηγήσει σε αποσυγχρονισμό με τον ηλιακό ρυθμό. Αυτή η σχέση μέσω της οποίας ο κιρκάδιος ταλαντωτής συγχρονίζεται με τα zeitgebers ονομάζεται συμπαράσφουρμένη περίοδος (Aschoff and Pohl, 1978).

Ο κυριότερος εξωγενής παράγοντας που είναι δότης χρόνου για τον συγχρονισμό του κιρκάδιου ρυθμού, είναι το φως. Οι αλλαγές στον φωτισμό του περιβάλλοντος σε μία περίοδο 24ωρών, μεταφέρονται από τον αμφιβληστροειδή μέσω της αμφιβληστροειδο-υποθαλαμικής

οδού, στον υπερχιασματικό πυρήνα, ο οποίος συγχρονίζει τους κιρκάδιους ρυθμούς σε όλο το σώμα (Golombek and Rosenstein, 2010).



Εικόνα 1: Λειτουργία κιρκάδιου ρολογιού σε φυσιολογικούς ιστούς (Fortin *et al.*, 2023).

Συγκεκριμένα, ο υπερχιασματικός πυρήνας στέλνει σήματα χρονισμού μέσω νευρικών και ορμονικών σημάτων και της θερμοκρασίας του σώματος, στα περιφερικά ρολόγια, τα οποία βρίσκονται σχεδόν σε όλους τους άλλους ιστούς του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, του παγκρέατος, του γαστρεντερικού σωλήνα, των σκελετικών μυών και του λιπώδους ιστού. Εκτός των σημάτων από τον υπερχιασματικό πυρήνα, τα περιφερικά ρολόγια μπορούν να ρυθμιστούν και αυτά από κάποιους εξωγενείς παράγοντες, όπως είναι η πρόσληψη τροφής, ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης και η σωματική δραστηριότητα (Poggiogalle *et al.*, 2018). Ιδιαίτερα από την πρόσληψη τροφής προκύπτουν μεταβολικά σήματα που επηρεάζουν τα ρολόγια που βρίσκονται σε μεταβολικούς ιστούς, όπως το ήπαρ, ο λευκός και ο φαιός λιπώδης ιστός, το πάγκρεας και οι μύες (Stenvers *et al.*, 2019).

1.2.1 Μοριακός μηχανισμός του κirkάδιου ρολογιού

Το μοριακό ρολόι είναι ένα σύστημα νευρώνων που μπορεί να λειτουργήσει σχεδόν αυτόνομα. Δημιουργείται από δύο βρόχους ανάδρασης μεταγραφής-μετάφρασης (TTFL), οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους για να παράγουν τους ρυθμούς γονιδιακής έκφρασης 24 ωρών. Ο πυρήνας TTFL οδηγείται από τέσσερις ενσωματωμένες πρωτεΐνες ρολογιού: δύο ενεργοποιητές και δύο καταστολείς (Partch *et al.*, 2014). Συγκεκριμένα, αποτελείται από τον μεταγραφικό παράγοντα CLOCK, ο οποίος σχηματίζει ένα διμερές με την πρωτεΐνη BMAL1. Μετά την μεταγραφή και την μετάφραση των γονιδίων CLOCK και BMAL1, δημιουργείται το σύμπλοκο CLOCK:BMAL1, το οποίο συνδέεται στο E-box (περιοχή του DNA), οδηγώντας τη ρυθμική μεταγραφή των γονιδίων *Per* και *Cry*. Τα πρωτεϊνικά προϊόντα αυτών με την σειρά τους, αλληλεπιδρούν με το σύμπλοκο CLOCK:BMAL1, αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο την περαιτέρω μεταγραφική ενεργοποίηση τους (Jagannath *et al.*, 2017). Οι ρυθμοί μεταγραφής και μετάφρασης αυτών των γονιδίων διαφέρουν, διατηρώντας με αυτό τον τρόπο μία περιοδικότητα 24 ωρών (Partch *et al.*, 2014).

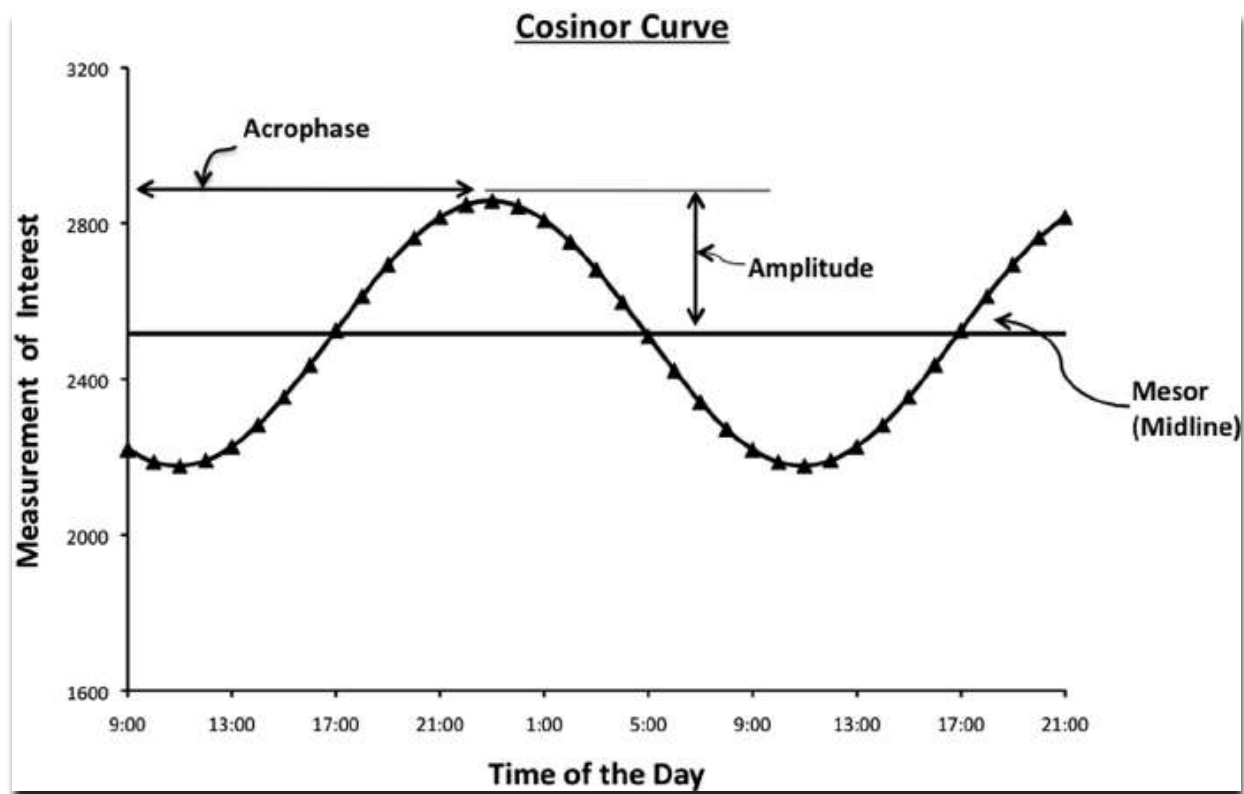
1.2.2 Αποσυγχρονισμός του κirkάδιου ρολογιού

Ο κεντρικός βηματοδότης και τα ρολόγια στους περιφερικούς ιστούς διαμορφώνουν, συλλογικά, την μεταβολική ομοιόσταση. Μία σειρά από μεταβολικές διεργασίες, όπως είναι η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η έκκριση ινσουλίνης, η σύνθεση χοληστερόλης, η οξείδωση λίπους και η ενεργειακή δαπάνη, ακολουθούν ένα ρυθμό καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου (Poggiogalle *et al.*, 2018).

Ένας κακός συγχρονισμός ανάμεσα σε συμπεριφορικούς παράγοντες και μεταβολικές διεργασίες, με τον κύκλο φως-σκοτάδι, έχει ως αποτέλεσμα την αποτυχία του εγκεφάλου να λάβει τα κατάλληλα σήματα την βέλτιστη ώρα της ημέρας, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικών νοσημάτων. Η κακή ευθυγράμμιση μπορεί να προκληθεί από χρόνιο jet lag, ακανόνιστες ώρες φαγητού, δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια, μη φυσιολογικά πρότυπα ύπνου αλλά και από πολυμορφισμούς γονιδίων του ρολογιού (Maury E, 2019).

1.2.3 Αξιολόγηση κιρκάδιου ρυθμού

Για την αξιολόγηση του κιρκάδιου ρυθμού, ο οποίος είναι μία περιοδική συνιστώσα σε μία χρονική ακολουθία, χρησιμοποιούνται τρεις παράμετροι: ακρόφαση, πλάτος και η στατιστική εκτίμηση μέσης γραμμής του ρυθμού (MESOR). Η ακρόφαση αντιπροσωπεύει την ώρα κατά την οποία ο ρυθμός κορυφώνεται. Το πλάτος αναφέρεται στο μέγεθος ή την ισχύ ενός ρυθμού και δηλώνει το πλάτος κορυφής είτε ως προς το ανώτερο, είτε ως προς το κατώτερο σημείο. Το MESOR είναι η μέση γραμμή ή ο μέσος όρος ενός ρυθμού (εικ. 2). Για τον υπολογισμό των παραμέτρων του κιρκάδιου ρυθμού χρησιμοποιείται η μέθοδος Cosinor, η οποία περιγράφει τους κιρκάδιου ρυθμούς με αλγοριθμικό μοτίβο ή ημιτονοειδή κυματομορφή (Montaruli *et al.*, 2021).



Εικόνα 2: Παράδειγμα ημιτονοειδούς κυματομορφής κιρκάδιου ρυθμού (Lucey *et al.*, 2014).

Άλλοι παράμετροι που χρησιμοποιούνται για την κατανόηση των κιρκάδιων ρυθμών είναι η περίοδος και η φάση. Η περίοδος αντιπροσωπεύει το χρονικό διάστημα που χρειάζεται ένας ρυθμός για να επαναληφθεί, ενώ η φάση μας δείχνει τον χρονισμό του ρυθμού και ορίζεται σε σχέση με ένα βασικό σημείο του, που είναι συνήθως η κορυφή (Poggiogalle *et al.*, 2018). Η φάση μπορεί να μετατοπιστεί σε έναν νέο κιρκάδιο ρυθμό μέσω του κιρκάδιου συμπαρασυρμού (Nelson *et al.*, 2022).

Ένας έμμεσος τρόπος για να εκτιμήσουμε τη φάση του ανθρώπινου βηματοδότη, μιας και δεν υπάρχει τρόπος να εξεταστεί απευθείας η λειτουργία του, είναι η μέτρηση της κορτιζόλης και της μελατονίνης πλάσματος, καθώς και η μέτρηση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος (CBT) (Klerman *et al.*, 2002).

1.2.4 Μελατονίνη

Η μελατονίνη συντίθεται και εκκρίνεται από την επίφυση τις νυχτερινές ώρες, ενώ ο ενδογενής ρυθμός της δημιουργείται από τον υπερχιασματικό πυρήνα (Claustrat and Leston, 2015). Ο κύριος ρόλος αυτής της ορμόνης είναι να διατηρεί το βιολογικό ρολόι και να προσαρμόζει το ρυθμό του σώματος. Αποτελεί έναν σημαντικό ρυθμιστή του ύπνου, καθώς η απότομη αύξηση της τάσης για ύπνο τη νύχτα, συμβαίνει συνήθως 2 ώρες μετά την έναρξη της ενδογενούς παραγωγής της. Ειδικότερα, η έκκριση μελατονίνης κορυφώνεται μεταξύ 11:00μ.μ – 5:00π.μ και η συγκέντρωσή της στο αίμα αυξάνεται 3-10 φορές. Ωστόσο το φως, εκτός από τον συντονισμό του SCN, δρα αναστέλλοντας τη σύνθεσή της. Συνεπώς, τα επίπεδά της είναι χαμηλά κατά τη διάρκεια της ημέρας και υψηλά κατά τη διάρκεια της νύχτας (Serin and Acar Tek, 2019; Zisapel, 2018). Ο ρυθμός της μελατονίνης μπορεί να αξιολογηθεί με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στο πλάσμα (ανά μία ώρα), στο σάλιο ή στα ούρα. Τέλος, η μελατονίνη έχει άμεση επίδραση στη θερμοκρασία του σώματος, ενισχύοντας τη μείωσή της τη νύχτα, γεγονός που διευκολύνει τον ύπνο. Ο προσδιορισμός των επιπέδων μελατονίνης, μαζί με την καταγραφή της θερμοκρασίας κατά τον ύπνο, αποτελεί εξαιρετικό διαγνωστικό στοιχείο για την ανίχνευση διαταραχών του κιρκάδιου ρυθμού (Claustrat and Leston, 2015).

1.2.5 Κορτιζόλη

Μία από τις πιο ισχυρές ορμόνες στην ανθρώπινη φυσιολογία είναι η κορτιζόλη. Η παραγωγή και η έκκρισή της ρυθμίζονται από τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων και αποτελεί έναν από τους τρόπους μετάδοσης του κιρκάδιου μηνύματος από το SCN, στους περιφερικούς ιστούς. Θεωρείται το κύριο γλυκοκορτικοειδές στον άνθρωπο και παράγεται ως απόκριση σε μια ποικιλία στρεσογόνων παραγόντων. Ο κιρκάδιος ρυθμός της κορτιζόλης, επηρεάζεται από τον ύπνο και παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της εγρήγορσης, καθώς τα επίπεδα της είναι χαμηλά τις πρώτες ώρες του ύπνου και κορυφώνονται λίγα λεπτά πριν την

αφύπνιση. Συγκεκριμένα, τα μέγιστα επίπεδα κορτιζόλης εμφανίζονται 7:00 - 8:00 π.μ. και τα χαμηλότερα περίπου 2:00 - 4:00 π.μ. Κατά τη διάρκεια της ημέρας μειώνεται σταδιακά και παρατηρείται αύξηση όταν το άτομο βρίσκεται υπό στρες ή πίεση. Αυτή η περιοδική έκκριση ελέγχεται από τον SCN και το ίδιο το ρολόι των επινεφριδίων (Mohd Azmi *et al.*, 2021; Serin and Acar Tek, 2019). Τα επίπεδα κορτιζόλης αξιολογούνται από δειγματοληψία σάλιου, ούρων ή αίματος (Roberts and McWade, 2021).

1.2.6 Θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος

Με τον όρο θερμοκρασία του σώματος, συνήθως αναφερόμαστε στην θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος (ιστούς, όργανα) και στην θερμοκρασία της περιφέρειας του σώματος (χέρια, πόδια) (Tansey and Johnson, 2015). Η ομοιοστάση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος (CBT) διαμεσολαβείται από ένα σύνολο νευρώνων, στην προοπτική περιοχή του πρόσθιου υποθαλάμου (POAH) και από τον κirkάδιο βηματοδότη στον υπερχιασματικό πυρήνα (Kräuchi, 2007). Η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος είναι περίπου 37°C. Ωστόσο, υπάρχουν φυσιολογικές διακυμάνσεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ημέρας (kirkάδιος ρυθμός), κατά τη διάρκεια ενός μήνα (έμμηνος κύκλος) και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (γήρανση) (Tansey and Johnson, 2015). Για παράδειγμα κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου, εμφανίζεται ένας kirkάδιος ρυθμός στη θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος με διαφορά περίπου ενός βαθμού, με υψηλότερες τιμές την ημέρα και χαμηλότερες κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σε ένα φυσικό περιβάλλον, όπου έχουμε αλλαγές στη θερμοκρασία περιβάλλοντος, κατά την άσκηση ή κατά την κατανάλωση τροφής, αυτός ο ρυθμός διαταράσσεται (Valdez, 2019). Η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος αποτελεί τον καλύτερο μεμονωμένο δείκτη της θερμικής κατάστασης στον άνθρωπο και θα μπορούσε να μετρηθεί από το στόμα, τη μασχάλη, την ουροδόχο κύστη, το ορθό και την επιφάνεια του δέρματος (Sessler, 2008).

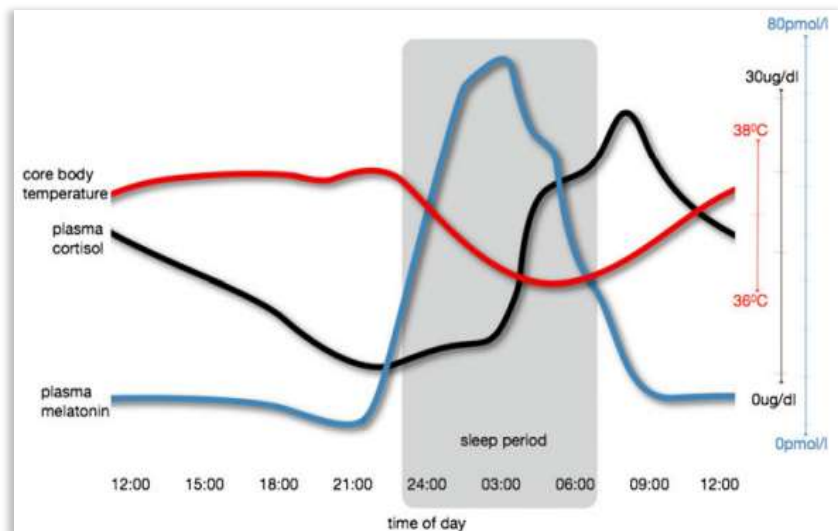
Η θερμοκρασία στην περιφέρεια του σώματος επηρεάζεται από τη ροή του αίματος στο δέρμα, η οποία αυξάνεται με την υψηλή θερμοκρασία πυρήνα και τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος και είναι συνήθως 4°C χαμηλότερη από τη θερμοκρασία του πυρήνα (Tansey and Johnson, 2015). Η μείωση της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος είναι αποτέλεσμα της απώλειας θερμότητας από τα άκρα, η οποία προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος (Hasselberg *et al.*, 2013). Κατά την διάρκεια του ύπνου υπάρχει πτώση της

θερμοκρασίας στον πυρήνα του σώματος που φτάνει έως το 10% του πλάτους του κιρκάδιου ρυθμού που ακολουθείται από μία ανακατανομή της θερμότητας από τον πυρήνα στην περιφέρεια του σώματος.

Στους ανθρώπους, η θερμοκρασία πυρήνα αρχίζει να μειώνεται λίγο πριν την έναρξη του ύπνου και αυξάνεται 2-4 ώρες πριν από την έναρξη της εγρήγορσης (εικ.3), ενώ η θερμοκρασία του δέρματος αρχίζει να αυξάνεται περίπου μισή ώρα πριν τον ύπνο (Te Lindert and Van Someren, 2018). Επίσης, στοιχεία δείχνουν ότι η υπνηλία συνδέεται στενότερα με την

αυξημένη θερμοκρασία του δέρματος παρά με την πτώση της θερμοκρασίας του πυρήνα.

Η θερμοκρασία του δέρματος βρίσκεται σε πιο προχωρημένη φάση σε σχέση με την θερμοκρασία του πυρήνα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η απώλεια θερμότητας από τα άκρα



Εικόνα 3: Φυσιολογικός κιρκάδιος ρυθμός κορτιζόλης, μελατονίνης και θερμοκρασίας σώματος σε μία περίοδο 24 ωρών (Hickie *et al.*, 2013)

μπορεί να οδηγήσει τον κιρκάδιο ρυθμό της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος (Sarabia *et al.*, 2008).

1.3 Χρονότυπος

Η κιρκάδια ρυθμικότητα αντιπροσωπεύεται από έναν φαινότυπο, ο οποίος δείχνει την προσωπική προτίμηση του ατόμου ως προς το χρονικό διάστημα που είναι πιο δραστήριο. Αυτό μπορεί να εκφραστεί με την έννοια του χρονοτύπου. Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί χρονότυποι: ο πρωινός, ο βραδινός και ο ενδιάμεσος με τους πρώτους δύο να υποδιαιρούνται σε ακραίους και μέτριους τύπους (Montaruli *et al.*, 2021).

Οι πρωινοί τύποι είναι πιο δραστήριοι τις πρωινές ώρες. Κοιμούνται και ξυπνούν νωρίς, έχοντας τη μέγιστη πνευματική και σωματική απόδοση στο πρώτο μέρος της ημέρας. Αντίθετα, οι βραδινοί τύποι προτιμούν να είναι δραστήριοι το βράδυ, να κοιμούνται και να ξυπνούν

αργά. Ο ενδιάμεσος χρονότυπος δεν έχει καμία προτίμηση για το πρωί ή το βράδυ (Song *et al.*, 2018).

Ο χρονότυπος αντανακλά μία κατάσταση και όχι κάποιο χαρακτηριστικό, καθώς ποικίλει υπό διαφορετικές δυνάμεις του *zeitgeber*. Ωστόσο, υπάρχει ισχυρή σταθερότητα με αποτέλεσμα να είναι εύκολη η υποτροπή του, μόλις σταματήσει η παρέμβαση της έκθεσης στο φως (McHill *et al.*, 2021; Zerbini *et al.*, 2020).

Βιολογικά ο άνθρωπος είναι συνήθως δραστήριος κατά την διάρκεια της ημέρας και κοιμάται τη νύχτα. Την σύγχρονη εποχή, όμως, λόγω της υπερβολικής έκθεσης στο τεχνητό φως ή της χρήσης τηλεόρασης και κινητών τηλεφώνων τη νύχτα, καθώς και του ακανόνιστου τρόπου ζωής (εργασία με βάρδιες), των διατροφικών συνηθειών και της αυξανόμενης χρήσης καφεΐνης, η συμπεριφορά ύπνου-αφύπνισης έχει αλλάξει (Taillard *et al.*, 2021).

1.3.1 Αξιολόγηση Χρονοτύπου

Ο χρονότυπος αξιολογείται χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς, όπως το Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ, Horne and Ostberg, 1976), την μειωμένη έκδοσή του με πέντε στοιχεία (rMEQ, Adan and Almirall, 1991) και το Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ, Roenneberg *et al.*, 2003). Το Composite Scale of Morningness (CSM, Smith *et al.*, 1989), το Diurnal Type Scale (DTS, Torsvall and Åkerstedt, 1980), το Circadian Type Questionnaire (CTQ, Folkard *et al.*, 1979) και το Preference Scale (PS) μπορούν, επίσης, να θεωρηθούν εργαλεία για την αξιολόγηση του χρονοτύπου (Adan *et al.*, 2012). Άλλα εργαλεία, συμπεριλαμβάνουν την θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος, έναρξη έκκρισης μελατονίνης στο αμυδρό φως (DLMO), το ημερολόγιο ύπνου, την επιταχυνσιομετρία του καρπού και την ακτιγραφία (Kaufmann *et al.*, 2018; Lyall *et al.*, 2018; Carney *et al.*, 2012).

1.3.2 Γενετικές μεταλλάξεις

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι κirkάδιοι ρυθμοί επηρεάζονται από μεταλλάξεις γονιδίων του ρολογιού. Η κirkαδική περίοδος ενός ανθρώπου μπορεί να διαφέρει σημαντικά από τον μέσο όρο των 24,2 ωρών. Επίσης, η ευαισθησία στα εξωτερικά ερεθίσματα έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλεται γενετικά.

Μεταλλάξεις σε γονίδια του κικκάδιου ρολογιού μπορούν να αλλάξουν δραστικά την διάρκεια της περιόδου. Ακόμα και με την παρουσία των zeitgebers, υπάρχει δυσκολία των ατόμων να διατηρήσουν ένα συμβατικό πρόγραμμα. Ενώ, η έκθεση στο φως μπορεί να τροποποιήσει τη φάση του κικκάδιου ρολογιού, η σύγχρονη εποχή που ζούμε μπορεί να επιδεινώσει οποιονδήποτε φαινότυπο κικκαδικής διαταραχής και πιθανώς να αυξήσει τον επιπολασμό τους.

Γονίδια που εμπλέκονται στον μοριακό μηχανισμό του κικκάδιου ρολογιού, έχουν συσχετισθεί με ακραίους πρωινούς ή βραδινούς χρονοτύπους. Η διαταραχή προχωρημένης φάσης ύπνου (ASP) περιγράφει μία κατάσταση, όπου το άτομο κοιμάται και ξυπνά πολύ νωρίς. Όταν η κατάσταση αυτή είναι ακόμη πιο ακραία ή υπάρχει οικογενειακό ιστορικό, ονομάζεται FASP. Τα άτομα με FASP κοιμούνται μέχρι τις 8:30 μ.μ. και ξυπνούν αυθόρμητα πριν από τις 5:30 π.μ. Από την άλλη μεριά, υπάρχει η διαταραχή καθυστερημένης φάσης ύπνου (DSP) και αντίστοιχα το FDSP, όπου η έναρξη του ύπνου μπορεί να είναι στις 3 π.μ. και το πρωινό ξύπνημα τις 11 π.μ. Εάν, τα άτομα με ASP ή DSP μπορούν να διατηρήσουν το πρόγραμμα που προτιμούν, τα παραπάνω χαρακτηριστικά δεν αποτελούν διαταραχή (Gentry *et al.*, 2021).

1.3.3 Επιρροές φύλου και ηλικίας

Ο κικκάδιος ρυθμός ανάμεσα στα δύο φύλα διαφέρει. Μέτρηση ως προς τη σύνθεση μελατονίνης, έδειξε ότι τα επίπεδα μελατονίνης στους άντρες κορυφώνονται λίγο αργότερα από ό,τι στις γυναίκες (Randler, 2007). Η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος στις γυναίκες ρυθμίζεται νωρίτερα, ακόμα και όταν και τα δύο φύλα διατηρούν σχεδόν τις ίδιες ώρες ύπνου και αφύπνισης (Duffy *et al.*, 2011). Ακόμη, σε συνθήκες σταθερού φωτός, η περιοδικότητα των κικκάδιων ρυθμών είναι μικρότερη στις γυναίκες από ό,τι στους άντρες (Randler C, 2007). Ο μηχανισμός στον οποίο βασίζεται αυτή η διαφορά στα δύο φύλα, παραμένει άγνωστος (Duffy *et al.*, 2011). Τέλος, οι περισσότερες μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει σαν εργαλείο αξιολόγησης ερωτηματολόγια, έχουν δώσει ασαφή αποτελέσματα. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι διαφορές του φύλου μπορεί να μειωθούν κατά την εμμηνόπαυση (Randler and Engelke, 2019).

Η ηλικία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα του χρονοτύπου (Randler and Bilger, 2009). Είναι γνωστό πως οι ηλικιωμένοι, είναι πιο πιθανό να ξυπνήσουν και να κοιμηθούν νωρίς. Παρόμοια χαρακτηριστικά του πρωινού χρονοτύπου παρατηρούνται και στη βρεφική ηλικία. Φαίνεται πως στα πρώτα χρόνια της ζωής κυριαρχεί ο πρωινός χρονότυπος, από τη

σχολική ηλικία έως την εφηβεία παρατηρείται ο βραδινός χρονότυπος και από την ενηλικίωση σε μεγαλύτερη ηλικία, ο πρωινός χρονότυπος (Simpkin *et al.*, 2014). Μία πιθανή εξήγηση για τον βραδινό χρονότυπο που παρατηρείται σε αυτό το ηλικιακό εύρος, είναι ότι υπάρχει μία καθυστερημένη φάση ύπνου, η οποία με τη σειρά της καθυστερεί τον ενδογενή ταλαντωτή και κατ' επέκταση την συμπαρασυρόμενη περίοδο. Επίσης, είναι πιθανό να υπάρχει αυξημένη ευαισθησία στα ερεθίσματα τεχνητού φωτός το βράδυ (Carskadon *et al.*, 1999).

1.3.4 Κοινωνικό jetlag

Οι υποχρεωτικές κοινωνικές δραστηριότητες, όπως η εργασία και το σχολείο, επηρεάζουν σημαντικά τις ατομικές προτιμήσεις ύπνου. Ιδιαίτερα, ένας βραδινός χρονότυπος έχει μεγάλη διαφορά στη διάρκεια του ύπνου τις εργάσιμες ημέρες έναντι των ελεύθερων ημερών και με αυτό τον τρόπο οδηγείται σε ένα «χρέος ύπνου» τις εργάσιμες ημέρες που αντισταθμίζει, συνήθως, τις ελεύθερες ημέρες. Αυτή η διαφορά μεταξύ κοινωνικού και βιολογικού χρόνου, περιγράφεται ως «κοινωνικό jetlag» (Wittmann *et al.*, 2006). Συγκεκριμένα, το κοινωνικό jetlag (SJL) είναι η εσφαλμένη ευθυγράμμιση μεταξύ του χρονοτύπου ενός ατόμου και των αναγκαστικών κοινωνικών δραστηριοτήτων, όπως η εργασία και το σχολείο (Henderson *et al.*, 2019). Το SJL μπορεί να ποσοτικοποιηθεί ως η διαφορά μεταξύ του μέσου όρου ύπνου τις εργάσιμες και τις ελεύθερες ημέρες. Είναι ένα μέτρο για την περιγραφή της διαταραχής του κιρκάδιου ρυθμού, η οποία περιγράφεται ως μια διαφορά της γωνίας φάσης μεταξύ δύο ή περισσότερων ρυθμών. Αυτή η διαφορά είναι ελάχιστη στους χρονοτύπους που διατηρούν μία σταθερή διάρκεια ύπνου όλες τις ημέρες (Wittmann *et al.*, 2006).

1.3.5 Χρονότυπος και ύπνος

Οι κοινωνικές δραστηριότητες και το τεχνητό φως κατά τις βραδινές ώρες έχουν τροποποιήσει τον χρόνο ύπνου. Τα κοινωνικά zeitgebers τείνουν να γίνουν πιο σημαντικά από τα ηλικιακά ως προς την επιρροή τους στους κιρκάδιους ρυθμούς (Borisenkon *et al.*, 2019). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα και οι δύο χρονότυποι να οδηγούνται σε μία καθυστερημένη έναρξη ύπνου και ιδιαίτερα οι έφηβοι (Taillard *et al.*, 2021). Ωστόσο, αν συγκρίνουμε τους δύο τύπους μεταξύ τους, οι βραδινοί χρονότυποι πέφτουν για ύπνο και ξυπνούν πολύ αργότερα από τους πρωινούς, τόσο τις εργάσιμες όσο και τις μη εργάσιμες ημέρες με αποτέλεσμα να συνδέονται

με καθυστέρηση στην έναρξη του ύπνου και στην αφύπνιση και ακόμα με λιγότερες ώρες ύπνου κατά τη διάρκεια της εβδομάδας (Vitale *et al.*, 2015). Οι περισσότερες μελέτες έχουν βρει ότι η κirkάδια φάση των βραδινών χρονοτύπων έχει μία καθυστέρηση περίπου 2 ώρες, συγκριτικά με την κirkάδια φάση των πρωινών χρονοτύπων (Taillard *et al.*, 2021).

Ο χρονότυπος φαίνεται πως συνδέεται με τις διαταραχές ύπνου. Ο πρωινός χρονότυπος σχετίζεται με τη διαταραχή προχωρημένης φάσης ύπνου και δυσκολία στη διατήρηση του ύπνου, ενώ ο βραδινός χρονότυπος σχετίζεται με δυσκολία στην έναρξη του ύπνου και με πρωινή υπνηλία (Taillard *et al.*, 2001). Επίσης, οι βραδινοί χρονότυποι αναφέρουν συχνότερα κακή ποιότητα ύπνου και κούραση κατά τη διάρκεια της ημέρας σε σχέση με τους πρωινούς χρονοτύπους (Wittmann *et al.*, 2006).

1.3.6 Χρονότυπος και διατροφή

Οι βραδινοί χρονότυποι παρουσιάζουν μία ανθυγιεινή διατροφική συμπεριφορά. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει μία καθυστέρηση στην ώρα των γευμάτων, υπερβολική πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια της νύχτας και παράλειψη πρωινού. Η καθυστερημένη ή η ακανόνιστη ώρα των γευμάτων μπορεί να προκαλέσει κακή ευθυγράμμιση, όπου το κεντρικό κirkάδιο ρολόι αποσυγχρονίζεται με τα περιφερικά ρολόγια. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό είναι γιατί ενώ το κεντρικό ρολόι συγχρονίζεται με το ηλιακό φως, τα περιφερικά ρολόγια σε όργανα όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, οι μύες και ο λευκός λιπώδης ιστός συγχρονίζονται με τη σίτιση. Η καθυστέρηση στην ώρα των γευμάτων, ιδιαίτερα το βράδυ, αυξάνει τον κίνδυνο μετατόπισης της σίτισης προς τη φάση της ανάπαυσης, γεγονός που συνδέεται με ασθένειες όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης, στα άτομα με βραδινό χρονότυπο, έχει παρατηρηθεί πως έχουν χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών και λαχανικών και υψηλότερη πρόσληψη γλυκών τροφίμων ή ποτών, καφεΐνης και αλκοόλ (Mazgi *et al.*, 2019). Ωστόσο, δεν είναι ακόμα σαφές εάν υπάρχει σχέση αιτιότητας μεταξύ χρονοτύπου και διατροφικών προτύπων ή πρόσληψης τροφής ή απλώς ο χρονότυπος είναι το αποτέλεσμα σύνθετων συμπεριφορών που όμως επηρεάζουν και την διατροφή (Almoosawi *et al.*, 2019).

1.4 Χρονότυπος και Μεταβολική Υγεία

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι μεταβολές των βασικών κιρκάδιων παραμέτρων, όπως είναι η περίοδος, η φάση και το πλάτος, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για διάφορες ασθένειες και συνδέονται στενά με την εξέλιξη της νόσου (Ruan *et al.*, 2021). Μια σειρά από μεταβολικές διεργασίες όπως η ευαισθησία στην ινσουλίνη, η έκκριση ινσουλίνης, η σύνθεση χοληστερόλης, η οξείδωση του λίπους και η ενεργειακή δαπάνη, ακολουθούν ένα ρυθμό καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Υπό το πρίσμα αυτού, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η κιρκαδική κακή ευθυγράμμιση φαίνεται πως αυξάνει τη γλυκόζη, την ινσουλίνη, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και μειώνει την ενεργειακή δαπάνη (Poggiogalle *et al.*, 2018). Οι βραδυνοί χρονότυποι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για να παρουσιάσουν χρόνια ήπια κιρκάδια κακή ευθυγράμμιση, καθώς οι συμπεριφορές σίτισης και ύπνου είναι περισσότερο πιθανό να συμβούν σε ακατάλληλες στιγμές σύμφωνα με το κιρκάδιο σύστημα (Reutrakul *et al.*, 2014). Ειδικότερα, εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας, HbA1c, LDL-C και τριγλυκεριδίων και σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη από τους πρωινούς χρονοτύπους (Lotti *et al.*, 2022).

1.4.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη του Σακχαρώδη Διαβήτη II. Εμφανίζεται παρουσία χρόνιας περίσσειας ενέργειας και έχει ως αποτέλεσμα την συσσώρευση έκτοπων λιπιδίων στον ηπατικό και σκελετικό μυϊκό ιστό, μειώνοντας τη σηματοδότηση της ινσουλίνης σε αυτούς τους ιστούς, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία (Chan *et al.*, 2022).

Το κεντρικό ρολόι ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής, την ενεργειακή δαπάνη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη ολόκληρου του σώματος, ενώ τα περιφερικά ρολόγια βελτιώνουν τις δράσεις αυτές. Όπως έχει φανεί από πειραματικά πρωτόκολλα, μία κακή ευθυγράμμιση αυτών και γενικότερα παράγοντες που συμβάλλουν στην διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού, επιδρούν θετικά στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη. Μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών στο γονίδιο του ρολογιού και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, φαίνεται πως αλληλεπιδράσεις μεταξύ διατροφής και γονιδιακών μεταλλάξεων του ρολογιού επηρεάζουν τη γλυκόζη νηστείας, την αντίσταση στην ινσουλίνη και το σωματικό βάρος. Η διάρκεια και η ποιότητα του ύπνου, ο βραδινός χρονότυπος, το

κοινωνικό jetlag και η εργασία με βάρδιες είναι παράγοντες που συμβάλουν στην παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού μπορεί να προκαλέσει κακή ευθυγράμμιση μεταξύ των περιφερικών ρολογιών και να συμβάλει στην έκτοπη συσσώρευση λιπιδίων (Stenvers *et al.*, 2019).

1.4.2 Σακχαρώδης Διαβήτης II

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης υπολογίζεται ότι επηρεάζει 415 εκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως, με το 90% αυτών να έχουν Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II. Ο Διαβήτης μπορεί να οδηγήσει σε μικροαγγειακές (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) και μακροαγγειακές επιπλοκές (στεφανιαία νόσο) που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και μπορούν να μειώσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής αυτών των ατόμων (Chan *et al.*, 2022; Reutrakul *et al.*, 2014). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι άνθρωποι που εργάζονται τη νύχτα ή που υποφέρουν από κοινωνικό jet lag είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν Σακχαρώδη Διαβήτη II. Τα άτομα αυτά βιώνουν αλλαγές στον κιρκάδιο ρυθμό, όπως είναι η διακοπή του κεντρικού ρολογιού που οδηγεί σε αποσύνδεση από τα περιφερειακά ρολόγια (και αντίστροφα), οι οποίες επιδεινώνουν τα μεταβολικά νοσήματα και μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση βάρους και απορύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης στο αίμα, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και Σακχαρώδη Διαβήτη II (Chan *et al.*, 2022).

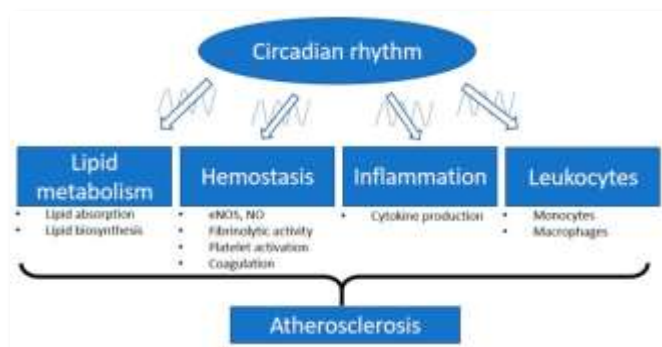
Έχει βρεθεί ότι πολυμορφισμοί σε πολλά γονίδια ρολογιού όπως το CLOCK, το BMAL1 και το CRY αυξάνουν τον κίνδυνο Σακχαρώδης Διαβήτης II. Επίσης, καθώς η ομοιόσταση της γλυκόζης στο αίμα ρυθμίζεται από το κεντρικό κιρκάδιο ρολόι αλλά και από τα περιφερικά ρολόγια (πάγκρεας, ήπαρ, μύες, λιπώδης ιστός), μία κακή ευθυγράμμιση αυτών έχει επίδραση στον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Η μείωση στο πλάτος των κιρκάδιων ταλαντώσεων, που προκύπτει από την κακή ευθυγράμμιση του SCN με τον κύκλο φωτός, έχει επιρροή στις μεταβολικές διεργασίες, όπως είναι ο ρυθμός της κορτιζόλης ή η απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης. Επίσης, αποσυγχρονισμός μπορεί να προκύψει και μεταξύ των περιφερικών ρολογιών, γεγονός που επηρεάζει τη μεταβολική λειτουργία με αποτέλεσμα την έκτοπη συσσώρευση λιπιδίων καθώς και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και TAG στο πλάσμα, μειώνοντας μακροπρόθεσμα τη λειτουργία των β-κυττάρων (Parameswaran and Ray, 2022).

1.4.3 Παχυσαρκία

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι ο βραδινός χρονότυπος είναι πιο πιθανό να είναι υπέρβαρος/παχύσαρκος σε σύγκριση με τον πρωινό χρονότυπο. Το γεγονός ότι ο βραδινός χρονότυπος συνδέεται με ανθυγιεινές διατροφικές συμπεριφορές και ακανόνιστα διατροφικά πρότυπα, τα οποία οδηγούν σε κακή κirkάδια ευθυγράμμιση, είναι πιθανό να αποτελεί παράγοντα υπέρβαρου/παχυσαρκίας. Επίσης, η παράλειψη πρωινού, που παρατηρείται στον βραδινό χρονότυπο, κάνει τα άτομα να πεινούν περισσότερο μέσα στην ημέρα και έχει ως αποτέλεσμα την αναπλήρωση των θερμίδων κυρίως τις βραδινές ώρες. Έχει φανεί ότι τα παχύσαρκα άτομα καταναλώνουν το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας τους μία ώρα πιο κοντά στον χρόνο έναρξης της έκκρισης μελατονίνης σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογικό βάρος (van der Merwe *et al.*, 2022).

1.4.4 Αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση προκύπτει από την προοδευτική συσσώρευση λιπιδίων και ινώδους ιστού στις μεγάλες αρτηρίες και αποτελεί την κύρια αιτία καρδιαγγειακών παθήσεων, εγκεφαλικών επεισοδίων και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ενώ, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και το κάπνισμα είναι κάποιοι από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις, στοιχεία δείχνουν ότι η κirkαδική διαταραχή αποτελεί, επίσης, έναν κρίσιμο παράγοντα που οδηγεί σε αθηροσκλήρωση. Το κεντρικό ρολόι μαζί με τα περιφερικά ρολόγια στα αιμοφόρα αγγεία, τα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα συντονίζουν τη φυσιολογική αιμοδυναμική και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις.



Εικόνα 4: Η συμμετοχή του κirkαδίου ρυθμού στην αθηροσκλήρωση (Man *et al.*, 2021).

Τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα εξαρτώνται από την ισορροπία της απορρόφησης και της βιοσύνθεσης λιπιδίων, εμφανίζουν κirkαδικές ταλαντώσεις και είναι ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Οι αγγειακές

λειτουργίες ρυθμίζονται από το περιφερικό ρολόι. Πολλά σημαντικά μόρια

που είναι υπεύθυνα για την ινωδολυτική δραστηριότητα, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

και την πήξη, έχει αποδειχθεί ότι ευθυγραμμίζονται με τους κirkάδιους ρυθμούς. Ο αποσυγχρονισμός του κirkάδιου ρολογιού οδηγεί σε φλεγμονή. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες εκφράζονται με κirkάδιο ρυθμό. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων στην κυκλοφορία σε φλεγμονώδη ερεθίσματα και η λειτουργία των μακροφάγων ρυθμίζονται από το κirkάδιο ρολόι. Επομένως, όταν διαταράσσεται ο κirkάδιος ρυθμός, οι διαδοχικές φλεγμονώδεις διεργασίες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η ανισορροπία των λιπιδίων θα μπορούσαν να προάγουν την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών (Man *et al.*, 2021).

1.4.5 Υπέρταση

Η υπέρταση είναι μία από τις πιο συχνές καρδιαγγειακές διαταραχές. Αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων, στεφανιαίας νόσου και νεφρικής ανεπάρκειας. Οι διακυμάνσεις στους κirkάδιους ρυθμούς είναι χαρακτηριστικές για την αρτηριακή πίεση, εμφανίζοντας μία απότομη αύξηση νωρίς το πρωί, με υψηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια της ημέρας, μία ήπια μεταγευματική πτώση και μία μεγαλύτερη πτώση τη νύχτα, κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης. Μία παθολογική κirkάδια διακύμανση στην αρτηριακή πίεση, όπως είναι η νυχτερινή υπέρταση, παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης και άλλων καρδιαγγειακών διαταραχών. Παρόλο που η αιτία της νυχτερινής υπέρτασης φαίνεται να μην διαφέρει από την αιτία της κοινής υπέρτασης, η παθογένεια είναι ασαφής. Ωστόσο, αρκετά στοιχεία δείχνουν μία συσχέτιση μεταξύ της ανεπαρκούς νυχτερινής πτώσης της αρτηριακής πίεσης με τη μειωμένη απελευθέρωση μελατονίνης. Η έκθεση στο φως οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα μελατονίνης, τα οποία με τη σειρά τους αποσυγχρονίζουν το κεντρικό ρολόι, οδηγώντας σε διαταραχή του κirkάδιου ρυθμού (Simko and Pechanova, 2009).

2. Σκοπός

Υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος βιβλιογραφίας σχετικά με τους κινδύνους για την υγεία που έχει αποδοθεί στον ίδιο τον χρονότυπο, ανεξαρτήτως διαφόρων παραγόντων. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό ο χρονότυπος να αξιολογηθεί και να εκτιμηθεί σωστά χρησιμοποιώντας, εκτός από τα ερωτηματολόγια, βιολογικούς δείκτες όπως είναι η καταγραφή της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος.

Ωστόσο, η θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος είναι δύσκολο να μετρηθεί σε συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης και έτσι η θερμοκρασία του δέρματος έχει προταθεί ως ένας αξιόπιστος δείκτης που μπορεί να μετρηθεί εύκολα. Μία μέθοδος καταγραφής θερμοκρασίας του δέρματος, είναι η θερμοκρασία του καρπού χρησιμοποιώντας ασύρματο αισθητήρα iButton. Πρόκειται για μία μη επεμβατική και οικονομική μέθοδο, επιτρέποντας στα άτομα να διατηρούν τον συνήθη τρόπο ζωής τους (Sarabia *et al.*, 2008).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι, αρχικά, να εξετάσει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου καταγραφής θερμοκρασίας του δέρματος. Ύστερα, εξετάζοντας πιθανές διαφορές στον κirkάδιο ρυθμό των συμμετεχόντων, να προσδιοριστεί ο χρονότυπος και ακόμη να διερευνηθεί η πιθανή σχέση των χρονοβιολογικών δεδομένων με την αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και άλλους παράγοντες της μεταβολικής υγείας. Η καταγραφή της θερμοκρασίας του δέρματος, θα γίνει με τη βοήθεια ειδικών αισθητήρων και η αξιολόγηση της αντίστασης στην ινσουλίνη θα γίνει με τον προσδιορισμό του δείκτη HOMA-IR.

3. Μεθοδολογία

3.1 Συμμετέχοντες

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 45 άτομα, άντρες και γυναίκες, ηλικίας 45-65 ετών. Συνολικά, 9 εθελοντές αποκλείστηκαν από την μελέτη. Οι 3 από τους συμμετέχοντες έχασαν την συσκευή τους, οι 5 είχαν κακό συγχρονισμό του αισθητήρα και ένας συμμετέχων, δεν ήθελε τελικά να συνεχίσει τη διαδικασία. Συνεπώς, τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την μελέτη ήταν από 36 εθελοντές.

3.2 Διαδικασία

Οι ενδιαφερόμενοι, χωρισμένοι σε μικρά γκρουπ, προσκλήθηκαν στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο κατά τις πρωινές ώρες. Προηγουμένως, είχε γίνει τηλεφωνική ενημέρωση σχετικά με την διαδικασία και τις απαιτήσεις του πειράματος και τους είχε ζητηθεί να είναι νηστικοί για την πρωινή αιμοληψία. Στο πανεπιστήμιο, έλαβαν, εκ νέου, τις κατάλληλες πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά της μελέτης, πραγματοποιήθηκε επεξήγηση των ερωτηματολογίων καθώς και προφορική και γραπτή συγκατάθεσή τους. Οι συμμετέχοντες

προχώρησαν στη διαδικασία της αιμοληψίας και της ανάλυσης σύστασης σώματος. Στο τέλος, τοποθετήθηκε το iButton και οι εθελοντές έλαβαν οδηγίες για το πώς να το χειρίζονται και να μην ξεχνούν να σημειώνουν κάθε πότε το αφαιρούν. Επίσης, έλαβαν οδηγίες να διατηρήσουν τον συνήθη τρόπο ζωής τους για τις επόμενες 7 ημέρες της πειραματικής διαδικασίας. Μετά από μία εβδομάδα, οι συμμετέχοντες επέστρεφαν τις συσκευές μαζί με τα ερωτηματολόγια. Η πειραματική διαδικασία ξεκίνησε την Πέμπτη 25 Μαΐου 2023 και ολοκληρώθηκε την Τετάρτη 26 Ιουλίου 2023, προκειμένου να αποφευχθούν τυχόν χρονοτυπικά εξαρτώμενα κυκλικά αποτελέσματα (Allebrandt *et al.*, 2014). Κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, η ανατολή του ηλίου σημειώθηκε μεταξύ 6:07 έως 6:22 και η δύση του ηλίου μεταξύ 20:36 έως 20:39, σύμφωνα με την Εθνική Μετεωρολογική Υπηρεσία.

3.3 Ανάλυση Σύστασης Σώματος

Για την ανάλυση σύστασης σώματος, αρχικά, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA) και συγκεκριμένα, ο λιπομετρητής Tanita MC-780P. Οι εθελοντές μετρήθηκαν με ελαφριά ένδυση και χωρίς υποδήματα. Ύστερα από την αποκατάσταση του τεχνικού προβλήματος που υπήρξε, η διαδικασία για την ανάλυση σύστασης σώματος συνεχίστηκε με τη μέθοδο της απορροφησιομετρίας ακτίνων X διπλής ενέργειας (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), χρησιμοποιώντας τον σαρωτή σώματος GE Lunar DPX (Madison, WI, software version 3.6). Η μέθοδος DXA χρησιμοποιήθηκε στους 24 από τους 36 εθελοντές. Η μέθοδος της βιοηλεκτρικής εμπέδησης εφαρμόστηκε σε όλους στους εθελοντές. Τέλος, για την μέτρηση του ύψους, χρησιμοποιήθηκε επιτοίχιο αναστημόμετρο.

3.4 Ανάλυση δειγμάτων αίματος

Η αιμοληψία των εθελοντών είχε ως σκοπό την αξιολόγηση ορισμένων μεταβολικών δεικτών. Ο ορός, που διαχωρίσαμε μετά από φυγοκέντρηση, διατηρήθηκε στους -80°C έως ότου ολοκληρωθεί η διαδικασία της αιμοληψίας όλων των εθελοντών και γίνει η επεξεργασία των δειγμάτων παράλληλα και κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Μετρήθηκαν τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας προκειμένου να αξιολογηθεί ο δείκτης HOMA-IR.

3.4.1 Προσδιορισμός γλυκόζης

Παρουσία του ενζύμου γλυκόζο οξειδάση (GOD), η γλυκόζη οξειδώνεται και δίνει H_2O_2 . Η αντίδραση του H_2O_2 με φαινολικό παράγωγο και 4-αμινοφαιναζόνη καταλύεται από το ένζυμο υπεροξειδάση (POD) και παράγει έγχρωμο προϊόν ερυθρού χρώματος. Η αύξηση της απορρόφησης στα 510nm είναι ανάλογη της συγκέντρωσης γλυκόζης στο δείγμα.

Πίνακας 3.1: Προσδιορισμός γλυκόζης

	T	Δ	S
Διάλυμα εργασίας	1.0	1.0	1.0
Γλυκόζη 100mg/dL	-	-	0.01
Απεσταγμένο H_2O	0.01	-	-
Δείγμα	-	0.01	-

T: Τυφλό, Δ: Δείγμα, S: Πρότυπο

Όλοι οι παραπάνω όγκοι δηλώνουν mL.

Ανάδευση και παραμονή σε υδατόλουτρο στους 37°C για 10 λεπτά.

Φωτομέτρηση έναντι τυφλού σε μήκος κύματος 510nm.

Υπολογισμοί:

$Γλυκόζη_{(mg/dL)} = A_{\Delta}/A_S \times 100$ (Trinder, 1969).

3.4.2 Προσδιορισμός ινσουλίνης

Οι μετρήσεις για την ινσουλίνη έγιναν μέσω ανοσοενζυμικού μετρητή AIA 600II. Το δείγμα της ινσουλίνης συνδέεται μέσω αντίδρασης με μονοκλωνικό αντίσωμα που βρίσκεται ακινητοποιημένο σε μαγνητική στερεά φάση και σημασμένο. Τα μαγνητικά σφαιρίδια πλένονται για να αφαιρεθούν τα αδέσμευτα σημασμένα με ένζυμο μονοκλωνικά αντισώματα και στη συνέχεια επωάζονται με ένα φθορογόνο υπόστρωμα, 4-methylumbelliferyl phosphate (4MUP). Η ποσότητα του επισημασμένου με ένζυμο μονοκλωνικού αντισώματος που συνδέεται με τα σφαιρίδια είναι ευθέως ανάλογη με την συγκέντρωση της ινσουλίνης στο δείγμα δοκιμής. Η διαδικασία γίνεται αυτοματοποιημένα αφού ύστερα από το δείγμα ακολουθούν κωδικοποιημένοι σωλήνες που προσδιορίζουν την μέτρηση που θα ακολουθήσει στο δείγμα.

Η ινσουλίνη είναι αντιδιαβητική ορμόνη και παράγεται στα κύτταρα του παγκρέατος ως προΐνσουλίνη, η οποία περιέχει 109 αμινοξέα με μοριακό βάρος 11.500 περίπου. Αυτό το πεπτίδιο μετατρέπεται ταχέως σε προΐνσουλίνη 9.000 με 86 αμινοξέα και μοριακό βάρος με διάσπαση και αποθηκεύεται στα β κύτταρα.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι τιμές αναφοράς για τις φυσιολογικές τιμές ινσουλίνης στον ορό:

Πίνακας 3.2: Προσδιορισμός ινσουλίνης

	Fasting	120min
N	44	44
Mean	6	14
Range	1-14	1-35

Τιμές αναφοράς ινσουλίνης $\mu\text{U/mL}$

3.5 Συλλογή δεδομένων

3.5.1 Ερωτηματολόγια

Οι εθελοντές κλήθηκαν να υπογράψουν ένα συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής, να απαντήσουν σε ερωτήσεις που αφορούσαν τα δημογραφικά τους στοιχεία και σε ερωτήσεις σχετικά με το ατομικό ιατρικό ιστορικό τους. Στη συνέχεια, συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών και συμπεριφορών, την φυσική δραστηριότητα, την ποιότητα του ύπνου καθώς και την αξιολόγηση χρονοτύπου.

3.5.1.1 Αξιολόγηση διαιτητικών συνηθειών και συμπεριφορών

Για την αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών, συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων FFQ, το οποίο αξιολογούσε τις διατροφικές τους επιλογές τον τελευταίο μήνα και ακόμη απάντησαν σε ερωτήσεις σχετικά με τις διατροφικές τους συμπεριφορές.

3.5.1.2 Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας

Για την αξιολόγηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας, χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας (IPAQ) με ερωτήσεις που αφορούσαν το χρονικό διάστημα που καταναλώνει το άτομο σε έντονη, μέτρια ή και ήπια φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών καθώς, επίσης, και τον χρόνο που ξοδεύει σε καθιστικές δραστηριότητες κατά τη διάρκεια των καθημερινών (Δευτέρα - Παρασκευή).

3.5.1.3 Αξιολόγηση ύπνου

Επιπλέον, με τη βοήθεια ειδικού ερωτηματολογίου (AIS), εκτιμήθηκε η δυσκολία στον ύπνο που μπορεί να έχει βιώσει το άτομο υπό την προϋπόθεση ότι συνέβη τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα.

3.5.1.4 Αξιολόγηση χρονοτύπου

Τέλος, για τον προσδιορισμό του χρονοτύπου χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Morningness-Eveningness, το οποίο αποτελείται από 19 ερωτήσεις σχετικά με τις ώρες ύπνου, αφύπνισης και την ώρα που το άτομο αισθάνεται καλύτερα μέσα στην ημέρα. Επίσης, στο τέλος του ερωτηματολογίου το άτομο κάνει μία αυτοαξιολόγηση ως προς τον δικό του χρονότυπο. Ανάλογα με την βαθμολογία που συγκεντρώνει ο κάθε συμμετέχων, ταξινομείται σε μία από τις τρεις κατηγορίες: πρωινός, ενδιάμεσος και βραδινός χρονότυπος.

3.5.2 Θερμοκρασία καρπού

Τα ThermoChron iButtons (DS1921H-F5#) είναι καταγραφικά θερμοκρασίας με μεγάλο εύρος και μεγάλη διάρκεια μπαταρίας. Στις εφαρμογές του συγκεκριμένου αισθητήρα, περιλαμβάνεται η παρακολούθηση της θερμοκρασίας σε ανθρώπους ή σε ζώα. Έχει εύρος θερμοκρασίας από +15°C έως +46°C, με ακρίβεια $\pm 1^\circ\text{C}$ και μετρά με ανάλυση 0,125°C. Μπορεί να διαβάσει έως και 2048 τιμές με ρυθμό καταγραφής από 1 λεπτό έως 255 λεπτά.

Στην τρέχουσα μελέτη επιλέχθηκε ως ρυθμός μέτρησης τα 10 λεπτά και η διάρκεια εφαρμογής στους συμμετέχοντες ήταν 7 ημέρες, ακολουθώντας τα πρωτόκολλα προηγούμενων μελετών (Sarabia *et al.*, 2008; Davidson *et al.*, 2003). Το iButton στερεώθηκε στον καρπό του μη κυρίαρχου χεριού, στην ακτινωτή αρτηρία, χρησιμοποιώντας έναν ελαστικό επίδεσμο. Η

επιλογή του μη κυρίαρχου χεριού γίνεται ώστε να μειωθεί το φαινόμενο της κάλυψης που μπορεί να προκύψει λόγω της υψηλότερης δραστηριότητας του κυρίαρχου χεριού (Sarabia *et al.*, 2008). Καθώς ο αισθητήρας δεν είναι αδιάβροχος, οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες να τον αφαιρούν κατά τη διάρκεια του μπάνιου ή σε οποιαδήποτε δραστηριότητα υπήρχε ο κίνδυνος να βραχεί. Έλαβαν, επίσης, οδηγίες για το πώς να επανατοποθετήσουν τον αισθητήρα, καθώς και ποια είναι η σωστή πλευρά τοποθέτησής του (Van Marken Lichtenbelt *et al.*, 2006). Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν πως θα πρέπει να καταγράφουν ένα ημερολόγιο κάθε φορά που θα αφαιρούσαν τον αισθητήρα.

3.6 Επεξεργασία δεδομένων

3.6.1 Θερμοκρασίες αισθητήρα

Μετά από μία εβδομάδα παρακολούθησης, μεταφέρθηκαν οι πληροφορίες που ήταν αποθηκευμένες στο iButton μέσω προσαρμογέα (DS1402D-DR8), σε προσωπικό υπολογιστή χρησιμοποιώντας το OneWireViewer Version 4.1.0, λογισμικό που παρέχεται από τον κατασκευαστή. Αρχικά, έγινε επεξεργασία των δεδομένων από το iButton προκειμένου να αφαιρεθούν οι λανθασμένες μετρήσεις, που προέρχονται από την προσωρινή αφαίρεση των αισθητήρων. Ύστερα για τον προσδιορισμό της κυκλάδας ρυθμικότητας, τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη μέθοδο Cosinor. Η ανάλυση Cosinor χρησιμοποιεί τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων μιας χρονοσειράς με τη βοήθεια συνημιτονικών συναρτήσεων γνωστών περιόδων (12 και 24 ώρες), προσαρμόζοντας την ακόλουθη συνάρτηση στα πειραματικά δεδομένα:

$$C(t) = Mesor + A \cos\left(\frac{2\pi(t - Acrophase)}{P}\right)$$

Για τον υπολογισμό των παραπάνω τριών παραμέτρων (Mesor, Amplitude, Acrophase) χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό φύλλο “1-day cosinor+12.xlsx” (Miller, 2019; 2020). Ο μέσος όρος για όλες τις μεταβλητές υπολογίστηκε ανά άτομο για όλες τις ημέρες και στη συνέχεια για τις καθημερινές και τα Σαββατοκύριακα.

3.6.2 Ερωτηματολόγια

Τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων που συμπληρώθηκαν από τους εθελοντές καταχωρήθηκαν σε υπολογιστικά φύλλα για την περαιτέρω επεξεργασία τους στις στατιστικές αναλύσεις.

3.6.3 Υπολογισμός αντίστασης στην ινσουλίνη

Η αξιολόγηση ομοιοστατικού μοντέλου για αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR), βασίζεται στις μετρήσεις γλυκόζης νηστείας και ινσουλίνης. Το γινόμενο των τιμών ινσουλίνης και γλυκόζης διαιρείται με μία σταθερά. Συγκεκριμένα, υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{Γλυκόζη νηστείας} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right) \times \text{Ινσουλίνη νηστείας} \left(\frac{\text{mU}}{\text{L}} \right) / 22,5$$

Τιμή μεγαλύτερη του 2 υποδηλώνει αντίσταση στην ινσουλίνη (Mari *et al.*, 2005).

3.6.4 Στατιστική ανάλυση

Οι διαφοροποιήσεις μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών, σε διάφορες υπο-ομάδες του δείγματος εξετάστηκαν, με ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (ANOVA). Για την μελέτη της σχέσης μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος ανεξαρτησίας χ^2 (chi square test). Η επίδραση των χρονοβιολογικών δεδομένων σε δείκτες κατάστασης βάρους, στην σύσταση σώματος, στον δείκτη HOMA-IR και σε παραμέτρους του τρόπου ζωής (δίαιτα, φυσική δραστηριότητα, ύπνος) εκτιμήθηκε με απλές συσχετίσεις κατά Pearson. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$.

4. Αποτελέσματα

4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Το τελικό δείγμα της μελέτης μας αποτελούνταν συνολικά από 36 άτομα, 18 άντρες και 18 γυναίκες. Τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά τους αποτυπώνονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 4.1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

	Άντρες (N=18)	Γυναίκες (N=18)	P. value
Ηλικία	54,1 ± 6,8	55,9 ± 5,7	0,414
Βάρος	95 ± 21	71,9 ± 17,1	0,001
Ύψος	176,2 ± 8,9	159,1 ± 6,2	0,000
BMI	30,4 ± 5,3	28,6 ± 7,3	0,399
Λιπώδης μάζα (%)	25,4 ± 6,7	35,5 ± 8,1	0,000
HOMA-IR	4,4 ± 6,6	1,4 ± 0,7	0,059

Τα παραπάνω δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση. Η μέση ηλικία των αντρών του δείγματος είναι τα 54,1 έτη και των γυναικών τα 55,9. Η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος (BMI) στους άντρες είναι 30,4, ενώ στις γυναίκες το 28,6, μία διαφορά που ακολουθείται σε μεγαλύτερο βαθμό από τον δείκτη HOMA-IR, αγγίζοντας τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($P=0,059$). Οι παραπάνω τιμές BMI, ταξινομούν τους άντρες σε παχυσαρκία βαθμού I, ενώ τις γυναίκες σε υπέρβαρο. Στον παραπάνω πίνακα, επίσης, αποτυπώνεται η λιπώδης μάζα σε ποσοστό, για το κάθε φύλο, το οποίο είναι αποτέλεσμα της μεθόδου βιοηλεκτρικής εμπέδησης. Ανάμεσα στα δύο φύλα παρατηρούμε μία διαφορά περίπου 10%, η οποία είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,000$).

Στον πίνακα 4.2, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για την λιπώδη, την άλιπη και την οστική μάζα με την μέθοδο DXA, που εφαρμόστηκε στα 24 άτομα της μελέτης. Παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα και για τα 3 μεγέθη.

Πίνακας 4.2 Λιπώδης, άλιπη και οστική μάζα του δείγματος με τη μέθοδο DXA

	Άνδρες (N=14)	Γυναίκες (N=10)	P. value
Λιπώδης μάζα (%)	26,2 ± 6,5	40,3 ± 12,5	0,002
Άλιπη μάζα (Kg)	63 ± 8,6	38,6 ± 4,4	0,000
Οστική μάζα (Kg)	3,5 ± 0,5	2,5 ± 0,3	0,000

Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 4.3), απεικονίζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματός μας που αφορούν την οικογενειακή και επαγγελματική κατάσταση, καθώς και το μορφωτικό επίπεδο. Τα ποσοστά εκφράζουν το μέρος των εθελοντών εντός των εκάστοτε ομάδων. Δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση σε κάποιο από τα παρακάτω δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.

Πίνακας 4.3 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

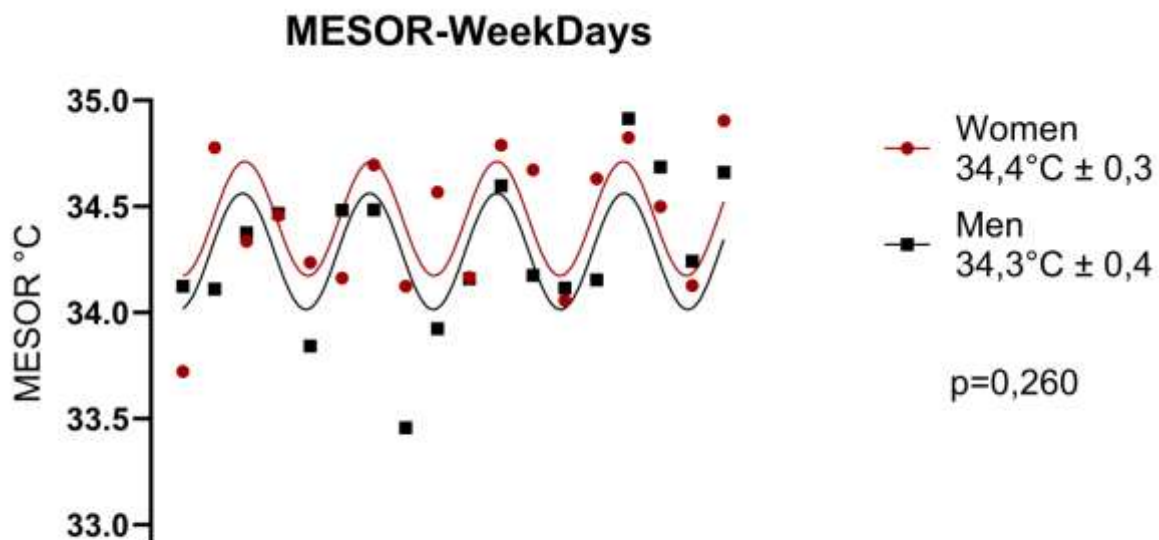
	Άντρες (N=18)	Γυναίκες (N=18)	P. value
Οικογενειακή Κατάσταση			0,366
% Άγαμοι	11,1	5,6	
% Έγγαμοι	77,8	72,2	
% Διαζευγμένοι	5,6	22,2	
% Χήροι	5,6	0	
Επαγγελματική Κατάσταση			0,075
% Συνταξιούχοι	33,3	11,3	
% Δημόσιοι Υπάλληλοι	11,1	33,3	
% Ιδιωτικοί Υπάλληλοι	16,7	16,7	
% Ελεύθεροι Επαγγελματίες	33,3	16,7	
% Άνεργοι	5,6	0	
% Οικιακά	0	22,2	
Σπουδές			0,122
% Δημοτικό	5,6	22,2	
% Γυμνάσιο	16,7	11,1	
% Λύκειο	33,3	33,3	
% ΑΕΙ-ΤΕΙ	44,4	16,7	
% Μεταπτυχιακό	0	16,7	

4.2 Διαφοροποίηση χρονοβιολογικών δεδομένων ανά φύλο

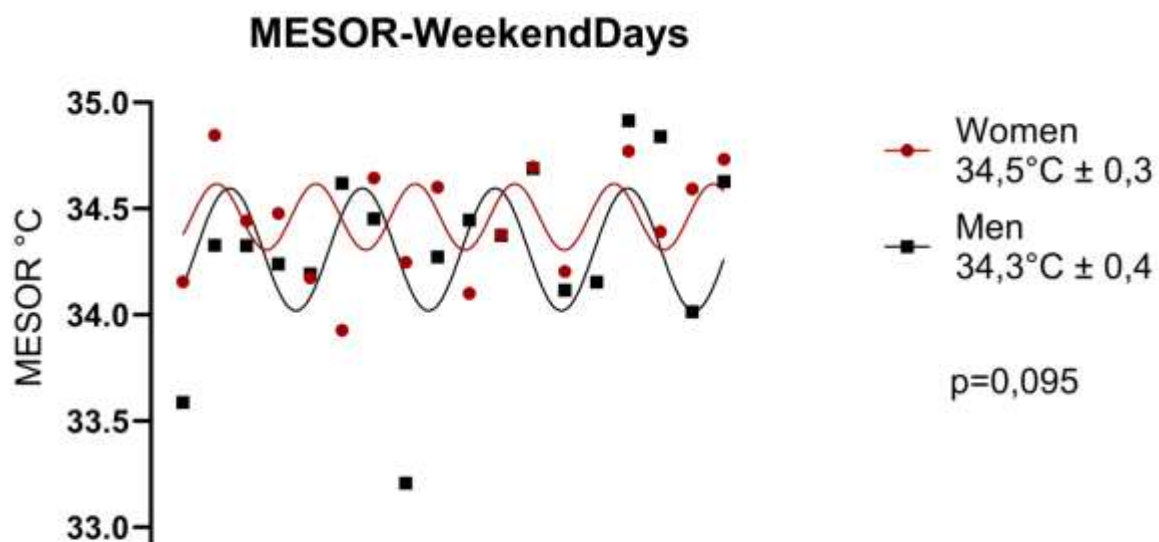
Οι χρονοβιολογικοί δείκτες εξετάστηκαν συνολικά για όλες τις ημέρες και προκειμένου να υπάρξει καλύτερη κατανόηση αυτών, έγινε διαχωρισμός σε καθημερινές ημέρες και σε Σαββατοκύριακο, θεωρώντας τις καθημερινές ημέρες ως εργάσιμες και το Σαββατοκύριακο ως ελεύθερες ημέρες.

- **MESOR**

Παρακάτω εξετάζεται η σχέση της στατιστικής εκτίμησης μέσης γραμμής του ρυθμού (MESOR) ανάμεσα στα δύο φύλα.



Σχήμα 4.1: Διάγραμμα MESOR τις καθημερινές ανά φύλο



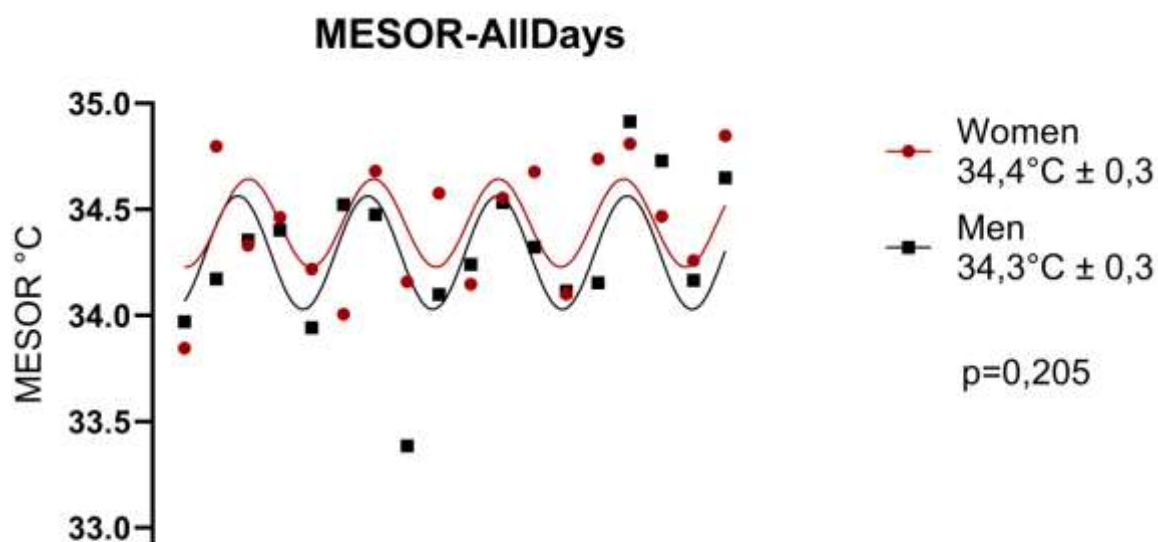
Σχήμα 4.2: Διάγραμμα MESOR τα Σαββατοκύριακα ανά φύλο

Στο σχήμα 4.1, που φαίνεται το MESOR τις καθημερινές ημέρες, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια ιδιαίτερη διαφοροποίηση ανάμεσα στα δύο φύλα. Οι γυναίκες έχουν αυξημένο MESOR κατά $0,1^{\circ}\text{C}$, κάτι όμως που δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικό ($p=0,260$).

Στο σχήμα 4.2, που εξετάζεται το MESOR τα Σαββατοκύριακα, είναι εμφανές ότι υπάρχει μεγαλύτερη διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα, με τις γυναίκες να έχουν αυξημένο MESOR κατά $0,2^{\circ}\text{C}$. Παρόλα αυτά, δεν πρόκειται για μία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p=0,095$).

Αξίζει, να σημειωθεί ότι οι άντρες δεν είχαν καμία απολύτως μεταβολή του MESOR τις καθημερινές και τα Σαββατοκύριακα, σε αντίθεση με τις γυναίκες.

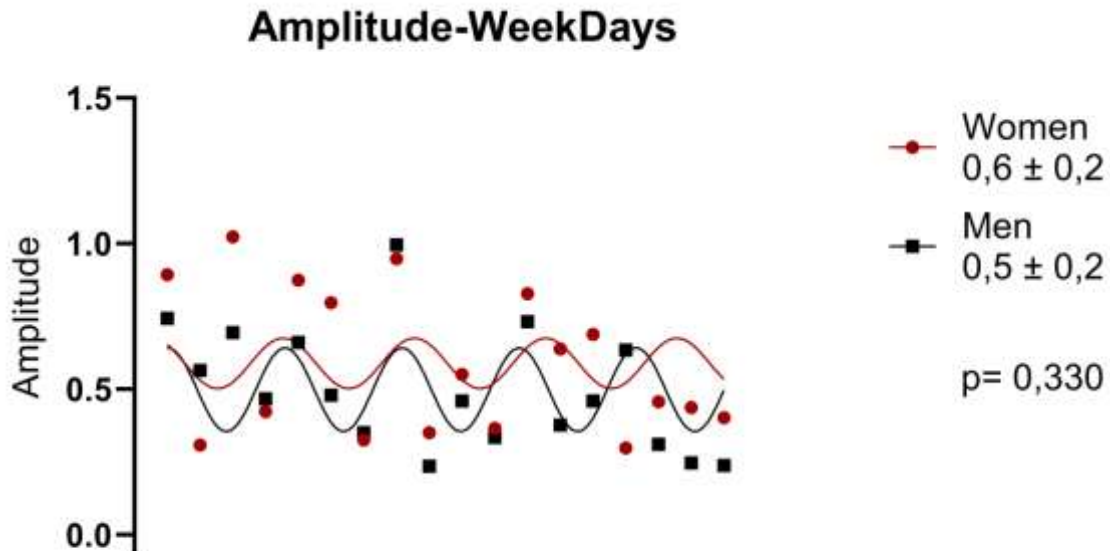
Συνολικά, για όλες τις ημέρες, οι γυναίκες είχαν αυξημένο MESOR ($34,4 \pm 0,3$), συγκριτικά με τους άντρες ($34,3 \pm 0,3$), χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικό ($p=0,205$):



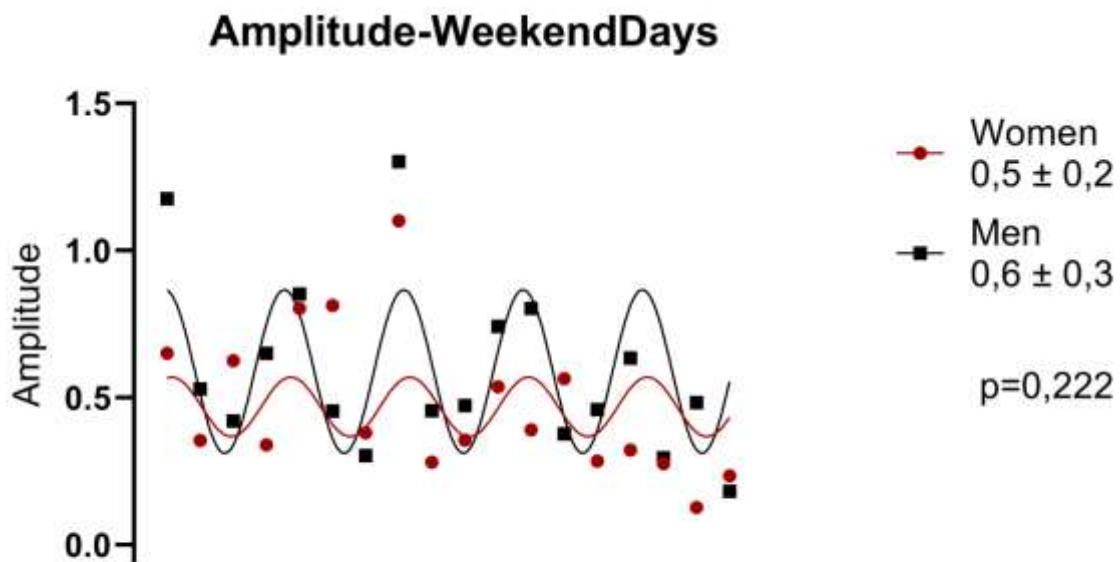
Σχήμα 4.3: Διάγραμμα MESOR για όλες τις ημέρες ανά φύλο

- Πλάτος

Στα παρακάτω σχήματα απεικονίζεται η διαφοροποίηση στο πλάτος ανάμεσα στα δύο φύλα.



Σχήμα 4.4: Διάγραμμα πλάτους τις καθημερινές ανά φύλο



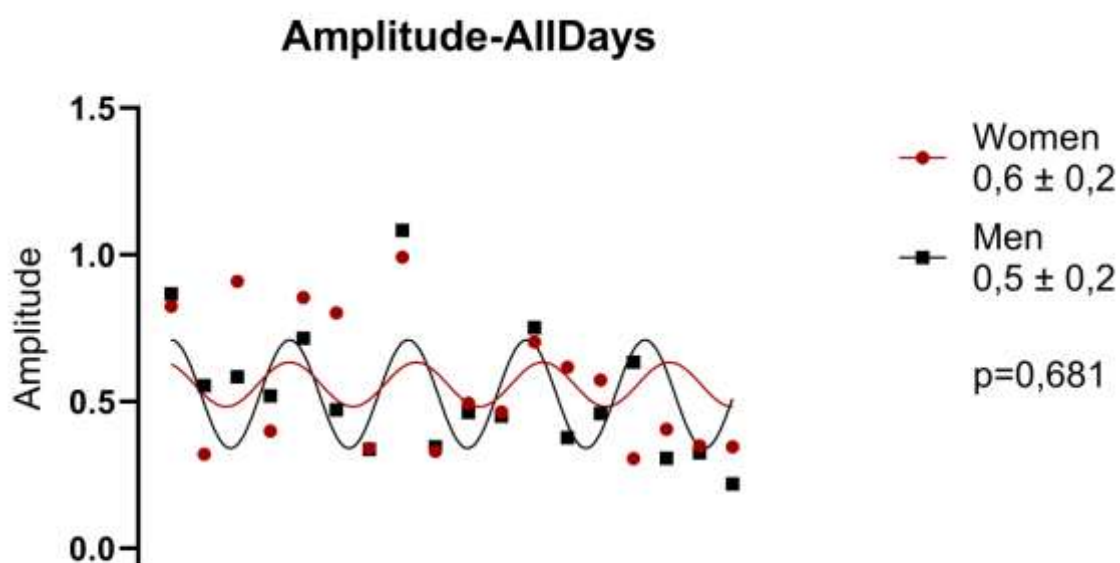
Σχήμα 4.5: Διάγραμμα πλάτους τα Σαββατοκύριακα ανά φύλο

Από τα παραπάνω σχήματα, φαίνεται να υπάρχει διαφοροποίηση στο πλάτος ανάμεσα στα δύο φύλα, τόσο τις καθημερινές όσο και τα Σαββατοκύριακα. Στο σχήμα 4.4, που απεικονίζεται το πλάτος τις καθημερινές, παρατηρούμε πως οι γυναίκες έχουν κατά 0,1

αυξημένο πλάτος από τους άντρες και σε αυτή την περίπτωση, όμως, δεν πρόκειται για μία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p=0,330$).

Το Σαββατοκύριακο (σχήμα 4.5), το πλάτος των γυναικών μειώνεται κατά 0,1, ενώ των αντρών αυξάνεται κατά 0,1, έχοντας και μία μεγαλύτερη τυπική απόκλιση από τις καθημερινές. Διαγραμματικά φαίνεται η διαφοροποίηση που υπάρχει στα δύο φύλα, όμως, δεν έχει κάποια στατιστική σημαντικότητα ($p=0,222$).

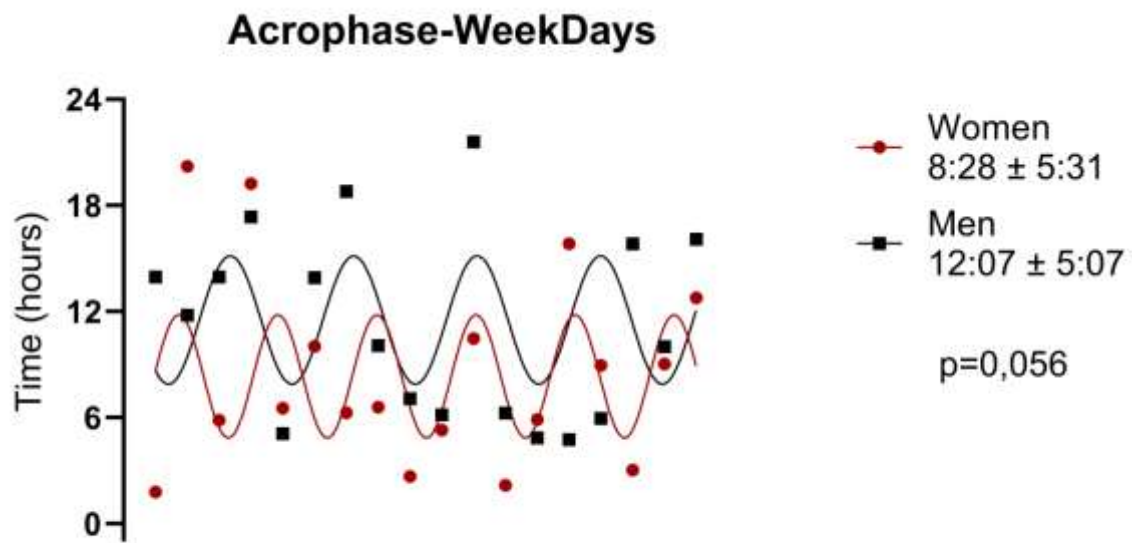
Συνολικά, για όλες τις ημέρες, οι γυναίκες είχαν αυξημένο πλάτος $0,6 \pm 0,2$, συγκριτικά με τους άντρες, που το πλάτος τους ήταν $0,5 \pm 0,2$. Εξακολουθεί να μην είναι μία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p=0,681$):



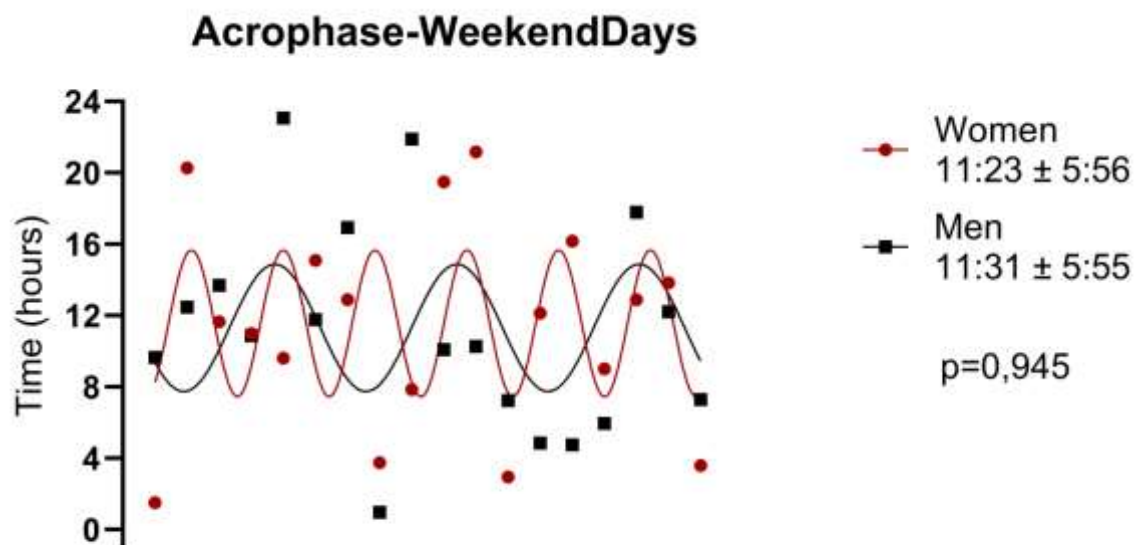
Σχήμα 4.6: Διάγραμμα πλάτους για όλες τις ημέρες ανά φύλο

- **Ακρόφαση**

Στα παρακάτω σχήματα απεικονίζεται η διαφοροποίηση στην ακρόφαση ανά φύλο.



Σχήμα 4.7: Διάγραμμα ακρόφασης τις καθημερινές ανά φύλο

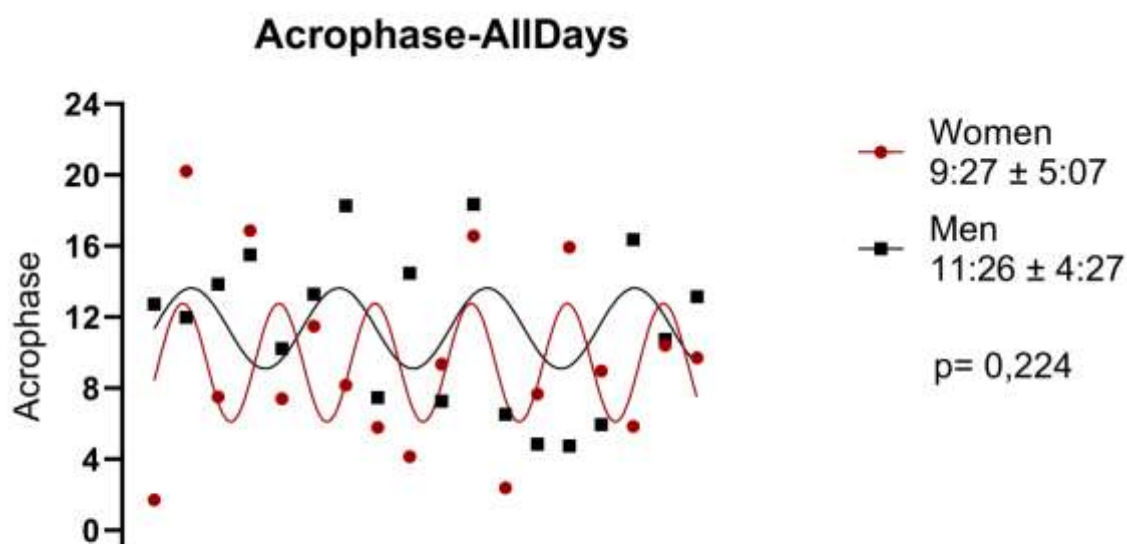


Σχήμα 4.8: Διάγραμμα ακρόφασης το Σαββατοκύριακο ανά φύλο

Στο σχήμα 4.7, παρατηρούμε ότι οι γυναίκες, τις καθημερινές, εμφανίζουν ακρόφαση αρκετά νωρίτερα από τους άντρες. Συγκεκριμένα, εμφανίζουν ακρόφαση περίπου 3,5 ώρες νωρίτερα από τους άντρες. Πρόκειται για μία μεγάλη διαφοροποίηση που αγγίζει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,056$).

Το Σαββατοκύριακο (σχήμα 4.8), παρατηρούμε ότι στις γυναίκες έχουμε μεταβολή της ακρόφασης περίπου 3 ώρες αργότερα και στους άντρες περίπου μισή ώρα νωρίτερα, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν σχεδόν την ίδια ακρόφαση ($p=0,945$).

Συνολικά, για όλες τις ημέρες, οι γυναίκες εμφανίζουν ακρόφαση στις $9:27 \pm 5:07$, περίπου 2 ώρες νωρίτερα από τους άντρες που εμφανίζουν ακρόφαση στις $11:26 \pm 4:27$. Όμως, η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,224$):



Σχήμα 4.9: Διάγραμμα ακρόφασης για όλες τις ημέρες ανά φύλο

4.3 Συσχέτιση χρονοβιολογικών δεδομένων με τον δείκτη μάζας σώματος και τον δείκτη HOMA-IR

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχετίσεων μεταξύ των χρονοβιολογικών δεδομένων και του δείκτη μάζας σώματος (BMI) και HOMA-IR (πίνακας 4.4).

Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του MESOR όλων των ημερών, καθημερινών και του Σαββατοκύριακου με τον δείκτη HOMA-IR. Θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του πλάτους το Σαββατοκύριακο και του δείκτη HOMA-IR. Η ακρόφαση δεν φαίνεται να συσχετίζεται με κάποιον δείκτη. Επίσης, τα χρονοβιολογικά δεδομένα φαίνεται πως δεν συσχετίζονται με το BMI.

Πίνακας 4.4: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων και των BMI, HOMA-IR

	BMI	HOMA-IR
MESOR – AllDays	0,108 (P=0,532)	-0,447** (P=0,006)
MESOR – WeekDays	0,174 (P=0,326)	-0,391* (P=0,022)
MESOR – WeekendDays	-0,036 (P=0,837)	-0,515** (P=0,002)
Amplitude – AllDays	-0,146 (P=0,396)	0,322 (P=0,056)
Amplitude – WeekDays	-0,166 (P=0,347)	0,261 (P=0,135)
Amplitude – WeekendDays	-0,069 (P=0,692)	0,409* (P=0,015)
Acrophase – AllDays	0,179 (P=0,296)	-0,042 (P=0,807)
Acrophase – WeekDays	0,141 (P=0,426)	0,088 (P=0,621)
Acrophase – WeekendDays	0,128 (P=0,464)	-0,268 (P=0,120)

*Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0,05

**Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0,01

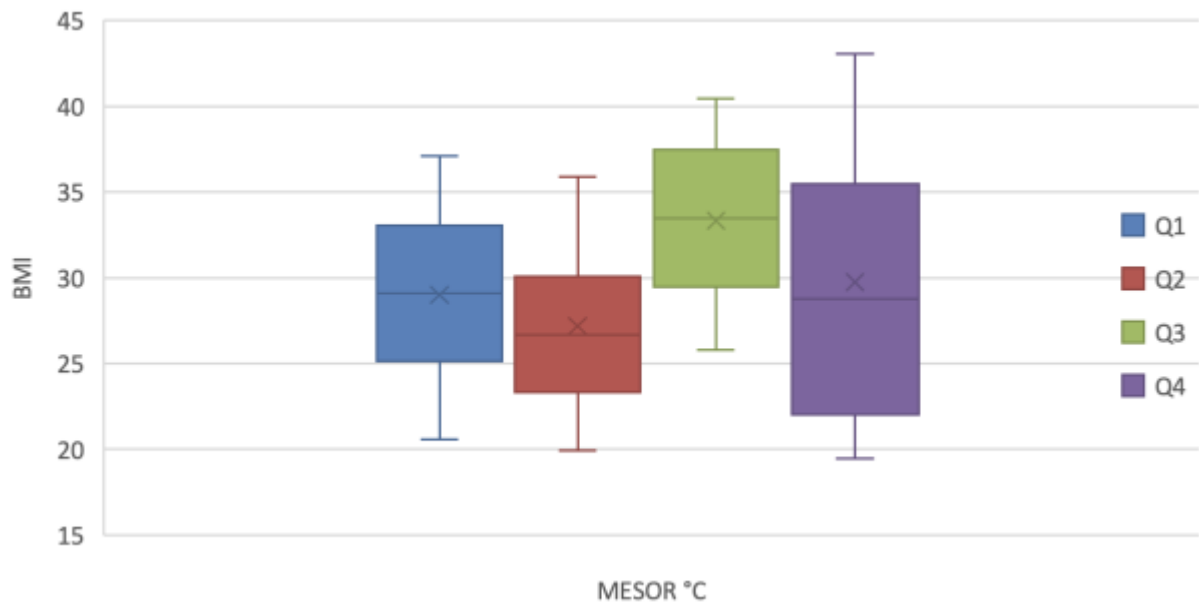
Προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχει κάποια συσχέτιση στη σύσταση του σώματος και στα χρονοβιολογικά δεδομένα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχετίσεων, χρησιμοποιώντας για την ανάλυση σύστασης σώματος την λιπώδη μάζα με τη μέθοδο BIA (ώστε να συμπεριλάβουμε όλο το δείγμα) και την λιπώδη και άλιπη μάζα με τη μέθοδο DXA (πίνακας 4.5). Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση.

Πίνακας 4.5: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων και σύστασης σώματος

	Λιπώδης μάζα (μέθοδος <u>BIA</u>, N=36)	Λιπώδης μάζα (μέθοδος <u>DXA</u>, N=24)	Άλιπη μάζα (μέθοδος <u>DXA</u>, N=24)
MESOR – AllDays	0,151 (P=0,378)	0,302 (P=0,151)	-0,125 (P=0,560)
MESOR – WeekDays	0,193 (P=0,273)	0,310 (P=0,160)	-0,098 (P=0,665)
MESOR – WeekendDays	0,083 (P=0,637)	0,289 (P=0,181)	-0,235 (P=0,280)
Amplitude – AllDays	0,074 (P=0,669)	-0,098 (P=0,649)	-0,023 (P=0,915)
Amplitude – WeekDays	0,123 (P=0,488)	-0,042 (P=0,851)	-0,170 (P=0,450)
Amplitude – WeekendDays	-0,075 (P=0,669)	-0,243 (P=0,264)	0,322 (P=0,134)
Acrophase – AllDays	0,016 (P=0,924)	-0,076 (P=0,725)	0,257 (P=0,225)
Acrophase – WeekDays	-0,071 (P=0,690)	-0,145 (P=0,521)	0,319 (P=0,148)
Acrophase – WeekendDays	0,088 (P=0,616)	-0,005 (P=0,981)	0,418 (P=0,500)

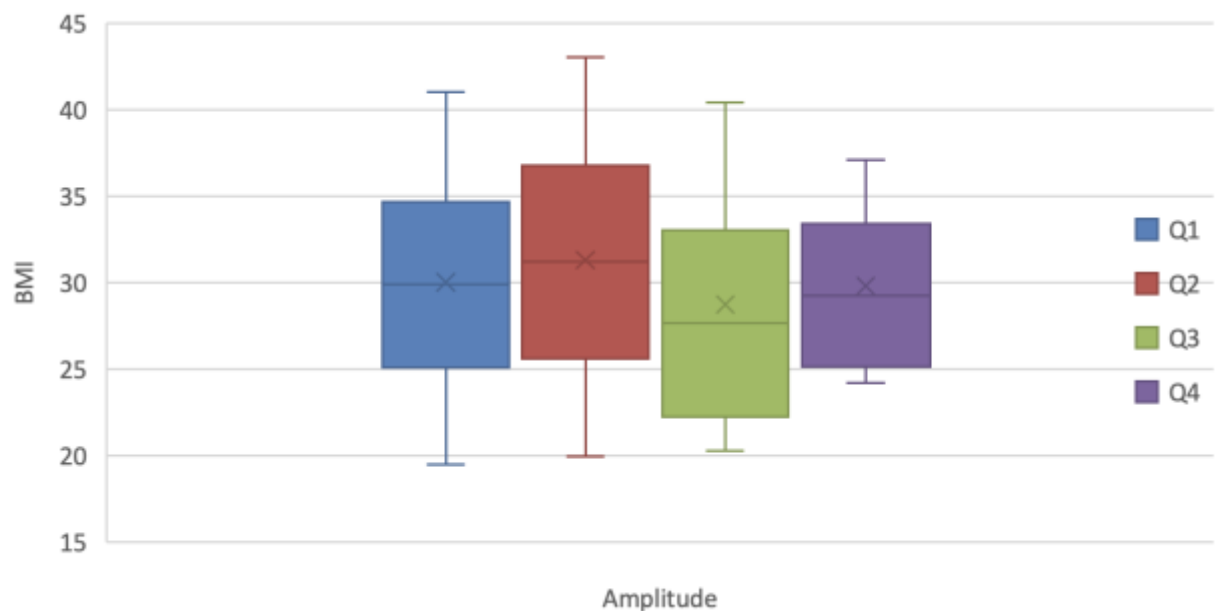
4.4 Συσχέτιση των BMI και HOMA-IR με τα τεταρτημόρια των χρονοβιολογικών δεδομένων

Στα παρακάτω σχήματα εξετάζεται η σχέση των BMI και HOMA-IR με τα χρονοβιολογικά δεδομένα, που αφορούν το σύνολο των ημερών και τα οποία παρουσιάζονται σε τεταρτημόρια.



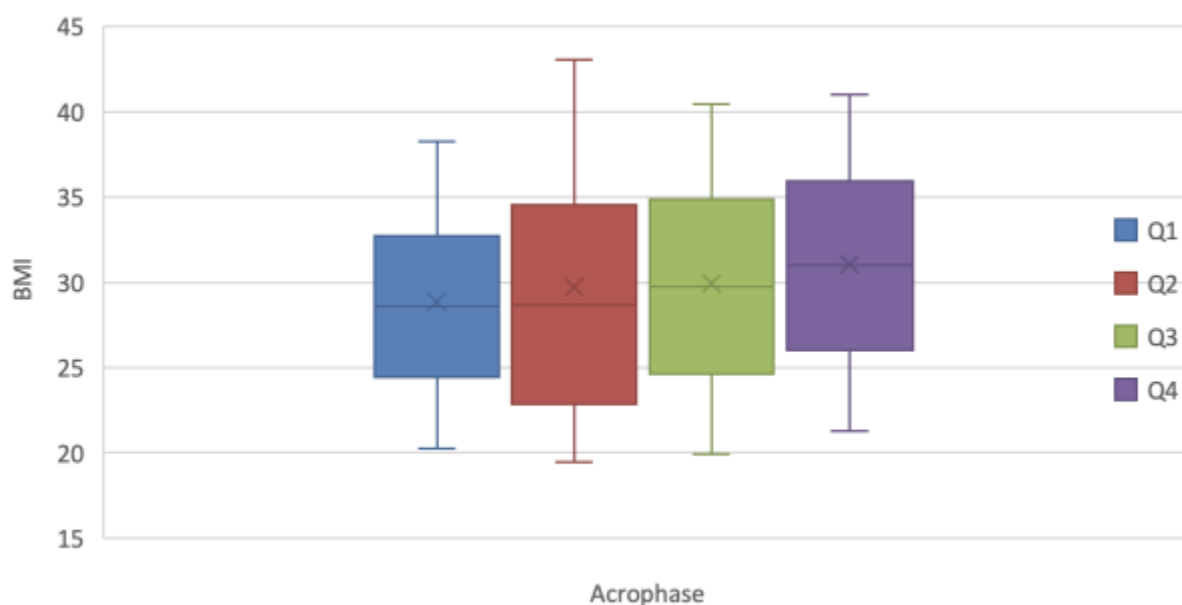
Σχήμα 4.10: Συσχέτιση BMI με τα τεταρτημόρια του MESOR στο σύνολο των ημερών

Στο σχήμα 4.10, παρατηρούμε την μεταβολή του BMI στα τεταρτημόρια του MESOR που αφορά το σύνολο των ημερών. Ενώ, παρατηρείται μία διαφορά ανάμεσα στα τεταρτημόρια και ιδιαίτερα ανάμεσα στο δεύτερο και στο τρίτο τεταρτημόριο, δεν πρόκειται για μία στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,149$), αλλά ούτε και συνολικά η σχέση των δύο μεγεθών φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,140$).



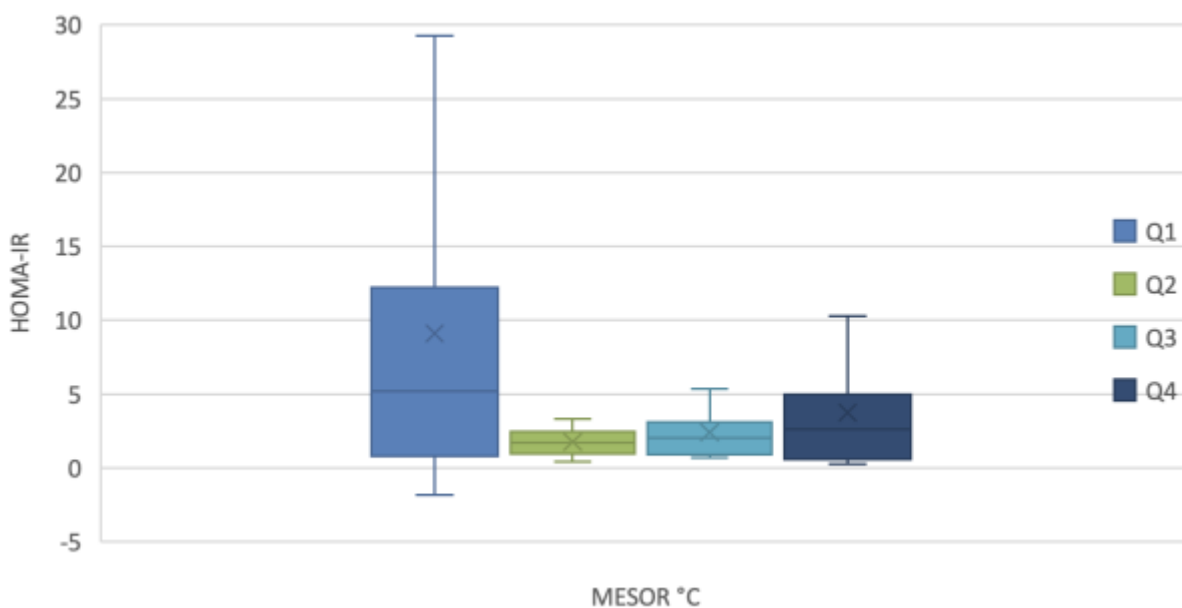
Σχήμα 4.11: Συσχέτιση BMI με τα τεταρτημόρια του πλάτους στο σύνολο των ημερών

Στο σχήμα 4.11, παρουσιάζεται το BMI σε σχέση με τα τεταρτημόρια του πλάτους για το σύνολο των ημερών. Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,708$).



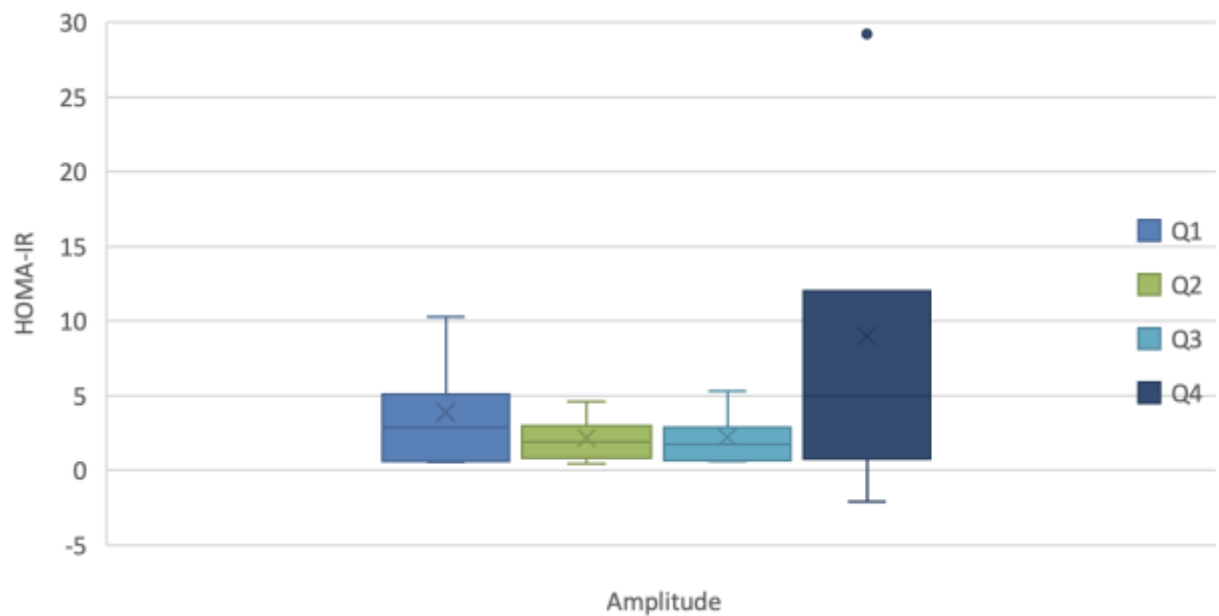
Σχήμα 4.12: Συσχέτιση BMI με τα τεταρτημόρια της ακρόφασης στο σύνολο των ημερών

Στο σχήμα 4.12, παρατηρούμε πως καθώς αυξάνεται η ακρόφαση, φαίνεται πως αυξάνεται και το BMI. Παρόλα αυτά δεν πρόκειται για μία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p=0,850$).



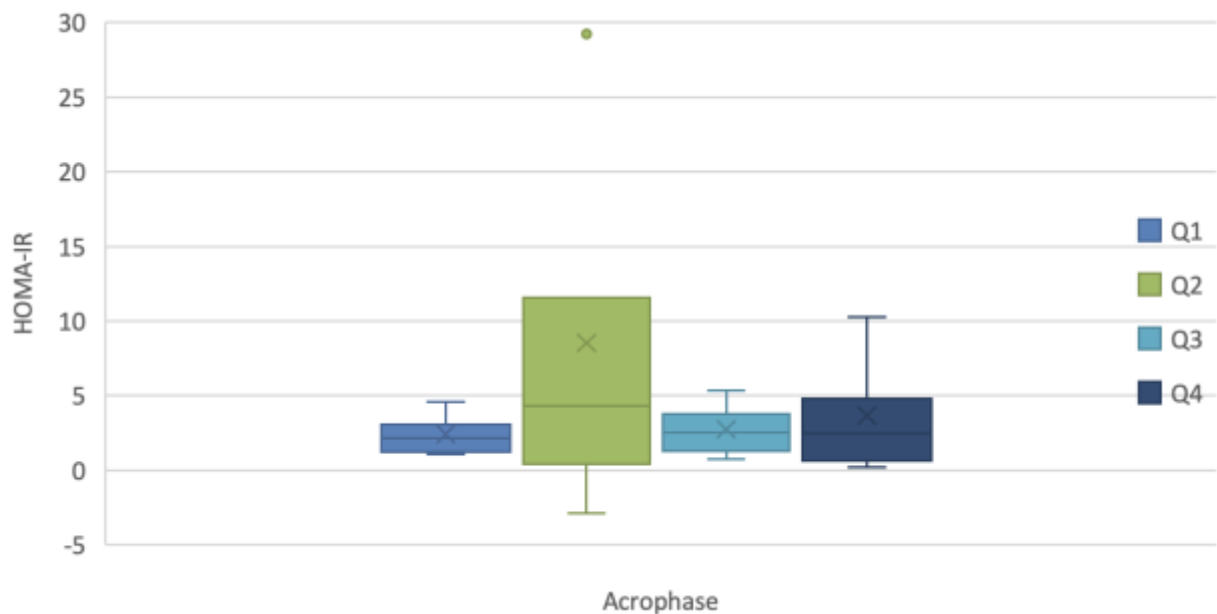
Σχήμα 4.13: Συσχέτιση δείκτη HOMA-IR με τα τεταρτημόρια του MESOR στο σύνολο των ημερών

Στο σχήμα 4.13, παρουσιάζεται ο δείκτης HOMA-IR σε σχέση με τα τεταρτημόρια του MESOR για τις συνολικές ημέρες. Στο πρώτο τεταρτημόριο, παρατηρείται ένας αυξημένος δείκτης HOMA-IR. Στο δεύτερο τεταρτημόριο φαίνεται μία σημαντική μείωση που ακολουθείται από μία σταδιακή αύξηση του δείκτη HOMA-IR μέχρι και το τέταρτο τεταρτημόριο. Παρόλα αυτά, η διαφορά μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου τεταρτημορίου δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,856$), αλλά ούτε και η συνολική σχέση των δύο μεγεθών ($p=0,436$).



Σχήμα 4.14: Συσχέτιση δείκτη HOMA-IR με τα τεταρτημόρια του πλάτους στο σύνολο των ημερών

Στο σχήμα 4.14, απεικονίζεται η σχέση του δείκτη HOMA-IR με τα τεταρτημόρια του πλάτους για το σύνολο των ημερών. Δεν υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο μεγέθη ($p=0,493$).



Σχήμα 4.15: Συσχέτιση δείκτη HOMA-IR με τα τεταρτημόρια της ακρόφασης στο σύνολο των ημερών

Στο σχήμα 4.15, παρουσιάζεται η σχέση του δείκτη HOMA-IR με τα τεταρτημόρια της ακρόφασης στο σύνολο των ημερών. Όπως φαίνεται, δεν υπάρχει και εδώ στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο μεγέθη ($p=0,791$).

4.5 Συσχέτιση των χρονοβιολογικών δεδομένων με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και της ενεργειακής πρόσληψης

Προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχει κάποια συσχέτιση με τα χρονοβιολογικά δεδομένα και τη δίαιτα, πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχετίσεων, συγκρίνοντας τα χρονοβιολογικά δεδομένα με την πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεϊνών, λιπιδίων και την ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια.

Πίνακας 4.6: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και την συνολική προσλαμβανόμενη ενέργεια

	Υδατάνθρακες	Πρωτεΐνες	Λίπη	Ενεργειακή πρόσληψη
MESOR – AllDays	-0,212 (P=0,214)	0,293 (P=0,083)	-0,006 (P=0,972)	-0,053 (P=0,732)
MESOR – WeekDays	-0,278 (P=0,112)	0,412* (P=0,016)	-0,088 (P=0,622)	-0,031 (P=0,864)
MESOR – WeekendDays	-0,078 (P=0,657)	0,065 (P=0,709)	0,150 (P=0,390)	-0,059 (P=0,737)
Amplitude – AllDays	0,107 (P=0,536)	-0,199 (P=0,244)	0,089 (P=0,605)	0,203 (P=0,234)
Amplitude – WeekDays	0,157 (P=0,376)	-0,249 (P=0,155)	0,114 (P=0,522)	0,232 (P=0,186)
Amplitude – WeekendDays	0,034 (P=0,844)	-0,124 (P=0,478)	-0,044 (P=0,802)	0,199 (P=0,251)
Acrophase – AllDays	-0,128 (P=0,458)	0,293 (P=0,083)	-0,367* (P=0,028)	-0,471** (P=0,004)
Acrophase – WeekDays	-0,072 (P=0,685)	0,174 (P=0,326)	-0,437** (P=0,010)	-0,375* (P=0,029)
Acrophase – WeekendDays	-0,127 (P=0,467)	0,270 (P=0,117)	-0,068 (P=0,699)	-0,362* (P=0,032)

*Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0,05

**Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο 0,01

Από τα παραπάνω αποτελέσματα, παρατηρούμε μία θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση πρωτεϊνών και στο MESOR, τις καθημερινές ημέρες. Αρνητική συσχέτιση, παρατηρείται στην κατανάλωση λιπών στην ακρόφαση που αφορά το σύνολο των ημερών και στην ακρόφαση τις καθημερινές ημέρες. Ακόμη, αρνητική συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης και ακρόφασης, τόσο των συνολικών ημερών, όσο και των καθημερινών και το Σαββατοκύριακο.

4.6 Συσχέτιση των χρονοβιολογικών δεδομένων με τη φυσική δραστηριότητα

Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 4.7), πραγματοποιήθηκε συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με τα χρονοβιολογικά δεδομένα. Τα παρακάτω δεδομένα προέρχονται από τα ερωτηματολόγια φυσικής δραστηριότητας (IPAQ) που συμπλήρωσαν οι εθελοντές.

Πίνακας 4.7: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων με την φυσική δραστηριότητα

	Έντονη	Μέτριας έντασης	Περπάτημα	Συνολική δραστηριότητα	Καθιστική δραστηριότητα
MESOR – AllDays	-0,209 (P=0,221)	-0,044 (P=0,798)	-0,119 (P=0,489)	-0,119 (P=0,227)	0,060 (P=0,751)
MESOR – WeekDays	-0,282 (P=0,107)	-0,078 (P=0,662)	-0,167 (P=0,346)	-0,291 (P=0,095)	0,085 (P=0,660)
MESOR – WeekendDays	-0,146 (P=0,403)	0,002 (P=0,991)	-0,038 (P=0,828)	-0,109 (P=0,533)	0,034 (P=0,862)
Amplitude – AllDays	-0,044 (P=0,797)	0,017 (P=0,921)	0,016 (P=0,927)	-0,013 (P=0,939)	0,040 (P=0,834)
Amplitude – WeekDays	-0,117 (P=0,511)	-0,036 (P=0,839)	-0,077 (P=0,665)	-0,126 (P=0,478)	0,103 (P=0,595)
Amplitude – WeekendDays	0,042 (P=0,813)	0,114 (P=0,515)	0,157 (P=0,368)	0,149 (P=0,393)	-0,077 (P=0,691)
Acrophase – AllDays	-0,009 (P=0,959)	-0,132 (P=0,443)	0,015 (P=0,930)	-0,052 (P=0,763)	-0,078 (P=0,683)
Acrophase – WeekDays	-0,153 (P=0,388)	-0,172 (P=0,332)	0,033 (P=0,852)	-0,151 (P=0,394)	-0,109 (P=0,573)
Acrophase – WeekendDays	0,099 (P=0,573)	-0,021 (P=0,906)	-0,172 (P=0,324)	-0,030 (P=0,863)	-0,078 (P=0,689)

Ο διαχωρισμός των απαντήσεων έχει γίνει σε:

- έντονη φυσική δραστηριότητα όπως, άρση βαρών, σκάψιμο, αεροβική γυμναστική ή γρήγορη ποδηλασία,
- μέτριας έντασης όπως, μεταφορά ελαφρών φορτίων, ποδηλασία σε κανονική ένταση ή τένις, όπου δεν παρατηρείται καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση.
- περπάτημα για τουλάχιστον 10 λεπτά
- καθιστική δραστηριότητα

Επιπλέον, προστέθηκε και η στήλη της συνολικής δραστηριότητας, η οποία μας δίνει συνολικά το αποτέλεσμα για την έντονη, μέτρια δραστηριότητα και το περπάτημα. Όπως παρατηρείται, δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά.

4.7 Συσχέτιση των χρονοβιολογικών δεδομένων με παραμέτρους του τρόπου ζωής

Τέλος, προκειμένου να εξεταστεί η συσχέτιση κάποιων παραμέτρων του τρόπου ζωής με τα χρονοβιολογικά δεδομένα, χρησιμοποιήθηκαν οι απαντήσεις του αντίστοιχου ερωτηματολογίου. Παρακάτω αναφέρονται οι 8 ερωτήσεις του ερωτηματολογίου, όπου στον πίνακα αποτυπώνονται ως S1-S8:

S1: Ποια ώρα συνήθως ξυπνάτε μετά τον βραδινό σας ύπνο;

S2: Πόσες φορές την εβδομάδα καταναλώνετε πρωινό;

S3: Ποια ώρα συνήθως καταναλώνετε το πρωινό σας;

S4: Πόσα γεύματα συνήθως καταναλώνετε μέσα σε μία ημέρα;

S5: Ποια ώρα μέσα στην ημέρα καταναλώνετε συνήθως το μεγαλύτερό σας γεύμα;

S6: Ποια ώρα συνήθως καταναλώνετε το βραδινό σας γεύμα;

S7: Ποια ώρα συνήθως καταναλώνετε για τελευταία φορά μέσα στην ημέρα οποιοδήποτε τρόφιμο;

S8: Ποια ώρα συνήθως πηγαίνετε για τον βραδινό σας ύπνο;

Πίνακας 4.8: Συντελεστές συσχέτισης χρονοβιολογικών δεδομένων με παραμέτρους του τρόπου ζωής

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
MESOR – AllDays	0,120 (P=0,485)	0,259 (P=0,127)	-0,082 (P=0,646)	0,077 (P=0,656)	-0,075 (P=0,662)	-0,311 (P=0,065)	-0,252 (P=0,138)	-0,293 (P=0,083)
MESOR – WeekDays	0,083 (P=0,639)	0,286 (P=0,100)	-0,181 (P=0,321)	0,067 (P=0,709)	-0,065 (P=0,716)	-0,338 (P=0,051)	-0,317 (P=0,068)	-0,351* (P=0,042)
MESOR – WeekendDays	0,052 (P=0,768)	0,049 (P=0,781)	0,051 (P=0,780)	0,084 (P=0,632)	-0,019 (P=0,913)	-0,210 (P=0,226)	-0,129 (P=0,459)	-0,171 (P=0,325)
Amplitude – AllDays	-0,032 (P=0,852)	-0,036 (P=0,833)	0,204 (P=0,248)	0,123 (P=0,476)	-0,047 (P=0,785)	0,186 (P=0,277)	0,474** (P=0,003)	0,428** (P=0,009)
Amplitude – WeekDays	-0,027 (P=0,908)	-0,078 (P=0,661)	0,216 (P=0,236)	0,168 (P=0,343)	-0,060 (P=0,734)	0,133 (P=0,453)	0,471** (P=0,005)	0,448** (P=0,008)
Amplitude – WeekendDays	-0,086 (P=0,625)	-0,021 (P=0,903)	0,152 (P=0,397)	-0,004 (P=0,981)	-0,004 (P=0,980)	0,236 (P=0,173)	0,383* (P=0,023)	0,304 (P=0,076)
Acrophase – AllDays	-0,132 (P=0,441)	0,114 (P=0,509)	-0,328 (P=0,058)	-0,041 (P=0,812)	-0,128 (P=0,458)	-0,046 (P=0,791)	0,147 (P=0,394)	0,065 (P=0,707)
Acrophase – WeekDays	-0,076 (P=0,670)	0,101 (P=0,569)	-0,345 (P=0,053)	-0,107 (P=0,547)	-0,134 (P=0,450)	-0,160 (P=0,367)	0,046 (P=0,798)	0,059 (P=0,740)
Acrophase – WeekendDays	-0,256 (P=0,138)	0,050 (P=0,777)	-0,257 (P=0,149)	0,118 (P=0,501)	-0,118 (P=0,500)	0,212 (P=0,222)	0,126 (P=0,469)	-0,014 (P=0,937)

Από τα αποτελέσματα του πίνακα 4.8, φαίνεται πως υπάρχει μία αρνητική συσχέτιση του MESOR τις καθημερινές ημέρες με την ερώτηση που αφορά την ώρα που πηγαίνει κανείς για τον βραδινό του ύπνο και θετική συσχέτιση με την ίδια ερώτηση έχει το πλάτος που αφορά τις συνολικές ημέρες και τις καθημερινές. Επίσης, όλες οι κατηγορίες του πλάτους είχαν θετική συσχέτιση με την ερώτηση σχετικά με την ώρα που καταναλώνει κανείς για τελευταία φορά μέσα στην ημέρα οποιοδήποτε τρόφιμο. Οι υπόλοιπες ερωτήσεις, δεν φαίνεται να έχουν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά με τα χρονοβιολογικά δεδομένα.

5. Συζήτηση

Η καθημερινή ζωή των ανθρώπων χαρακτηρίζεται από έναν καλά καθορισμένο ρυθμό που προσδιορίζεται από το κιρκαδικό σύστημα (Duguey & Cermakian, 2009). Ο ρυθμός αυτός διευκολύνει τον συντονισμό των βιολογικών διεργασιών με τις εξωτερικές χρονικές ενδείξεις και τον συγχρονισμό με το εξωτερικό περιβάλλον (Waterhouse & DeCousey, 2004). Υποστηρίζεται η υπόθεση ότι η διαταραχή του κιρκάδιου συστήματος μπορεί να έχει σημαντικές βιολογικές συνέπειες, λόγω αποσυγχρονισμού των κιρκάδιων ρυθμών στους περιφερικούς ιστούς (Garaulet & Madrid, 2010). Ως εκ τούτου, είναι πιθανό η μεταβολική υγεία να σχετίζεται και με το κιρκάδιο σύστημα, αλλά η φύση της σχέσης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

Στην παρούσα μελέτη, προσπαθήσαμε να μελετήσουμε τις παραμέτρους του κιρκάδιου ρυθμού, βασιζόμενοι στην θερμοκρασία του δέρματος και να βρούμε την πιθανή συσχέτισή τους με παράγοντες της μεταβολικής υγείας.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης, στα χαρακτηριστικά του δείγματος, διακρίνουμε ότι οι άντρες παρουσιάζουν δυσμενή μεταβολικά αποτελέσματα, όπως υψηλό ΔΜΣ (παχυσαρκία βαθμού Ι), υψηλό δείκτη HOMA-IR (>2) και υψηλό ποσοστό λίπους ξεπερνώντας το φυσιολογικό για τους άντρες, σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, το οποίο κυμαίνεται 11-22% (Gallagher *et al.*, 2000). Από την άλλη μεριά, οι γυναίκες του δείγματος εμφανίζουν και εκείνες υψηλό ΔΜΣ (υπέρβαρο), υψηλό ποσοστό λίπους, με το φυσιολογικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα να κυμαίνεται 23-34% (Gallagher *et al.*, 2000), αλλά φυσιολογικό δείκτη HOMA-IR (<2). Εξίσου υψηλά αποτελέσματα για το ποσοστό λίπους έχουμε, επίσης, αξιολογώντας και τα αποτελέσματα από τη μέθοδο DXA.

Αρχικά, προκειμένου να εξεταστεί ο χρονότυπος ανάμεσα στα δύο φύλα, συσχετίσαμε τα χρονοβιολογικά δεδομένα με το φύλο και βρέθηκε ότι οι άντρες παρουσιάζουν ακρόφαση αρκετά αργότερα από τις γυναίκες. Ένας ρυθμός είναι μία περιοδική συνιστώσα σε μία χρονική ακολουθία, που συνοψίζεται μέσω τριών παραμέτρων: την ακρόφαση, το πλάτος και τη στατιστική εκτίμηση μέσης γραμμής του ρυθμού (MESOR). Ενώ, το MESOR και το πλάτος δεν φαίνεται να δείχνουν διαφορές μεταξύ των χρονοτύπων, η ακρόφαση εμφανίζεται περίπου 2 ώρες αργότερα στους βραδινούς τύπους (Baehr *et al.*, 2000). Βάσει των παραπάνω θα μπορούσαμε να χαρακτηρίσουμε την ομάδα των αντρών του δείγματος ως βραδινούς τύπους, ακόμη κι αν μην υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση με τις γυναίκες. Αυτό, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον αν το συσχετίσουμε με τα χαρακτηριστικά των αντρών του

δείγματος, οι οποίοι είχαν αυξημένο BMI και HOMA-IR. Η θερμοκρασία και το πλάτος δεν εμφάνισαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα αποτελέσματα αυτά, συμφωνούν με την μελέτη των Vitale *et al.*, οι οποίοι θέλησαν να αξιολογήσουν τη σχέση μεταξύ των χρονοτύπων και του κirkάδιου ρυθμού, χρησιμοποιώντας σαν μέθοδο την ακτιγραφία. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν σημαντική διαφορά στην ακροφάση με τους πρωινούς τύπους να δείχνουν ακροφάση νωρίς (14:32) και τους βραδινούς σε περισσότερο από 2 ώρες μετά (16:53). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο MESOR ή το πλάτος. Τα αποτελέσματα της ακτιγραφίας προήλθαν από 50 εθελοντές με περίοδο παρακολούθησης 7 ημερών. Οι συμμετέχοντες ήταν 22 άντρες και 28 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 21 έτη (Vitale *et al.*, 2015).

Από την άλλη μεριά, η μελέτη των Weidenauer *et al.*, που πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του χρονοτύπου, της θερμοκρασίας του δέρματος και της κορτιζόλης, έδειξε ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στη μέση θερμοκρασία ανάμεσα στους χρονοτύπους. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι οι πρωινοί τύποι είχαν υψηλότερη συνολική θερμοκρασία δέρματος από τους βραδινούς τύπους. Το δείγμα της μελέτης αυτής, αποτελούνταν από 42 άτομα (13 άντρες και 29 γυναίκες), ηλικίας 18-54 ετών και τα εργαλεία για την αξιολόγηση του χρονοτύπου ήταν η χρήση ερωτηματολογίων, η θερμοκρασία του δέρματος και η μέτρηση των επιπέδων κορτιζόλης (Weidenauer *et al.*, 2019). Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι πιθανό να προέκυψαν από το γυναικείο δείγμα, καθώς ο κirkάδιος ρυθμός της θερμοκρασίας του σώματος επηρεάζεται από την εμμηνορροϊκή φάση των γυναικών αλλά και από την εμμηνοπαυσιακή περίοδο (Kattarong *et al.*, 1995; Sathya Bhama *et al.*, 2012).

Ένα άλλο χαρακτηριστικό που είναι αξιοσημείωτο είναι πως οι άντρες παρουσιάζουν μία σταθερότητα στους χρονοβιολογικούς δείκτες, όλες τις ημέρες. Συγκεκριμένα, η μοναδική μεταβολή που παρατηρείται είναι στο πλάτος, το οποίο φαίνεται πως αυξάνεται το Σαββατοκύριακο. Ωστόσο, στις γυναίκες του δείγματος παρουσιάζεται μία μεταβολή σε όλα τα μεγέθη, συγκρίνοντας τις καθημερινές με το Σαββατοκύριακο. Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη διαφορά στην αναπαραγωγικότητα των παραμέτρων του κirkάδιου ρυθμού μεταξύ των καθημερινών και του Σαββατοκύριακου, χρησιμοποιώντας ως μέθοδο την θερμοκρασία του δέρματος. Ωστόσο, μελέτη των Roenneberg *et al.*, προκειμένου να κατανοήσουν καλύτερα τον χρονότυπο, σχεδίασαν ειδικά ερωτηματολόγια αξιολογώντας, εκτός από τον χρονότυπο, τους χρόνους ύπνου και την έκθεση στο φως λαμβάνοντας υπόψη τις εργάσιμες και τις ελεύθερες ημέρες. Βρήκαν μεγάλες διαφορές ανάμεσα στις καθημερινές και τα Σαββατοκύριακα. Τα πιο σημαντικά ευρήματα, ήταν πως η φάση και η διάρκεια του ύπνου τις ελεύθερες ημέρες

εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την ποσότητα του ύπνου κατά τη διάρκεια των εργάσιμων ημερών και από τον χρόνο που το άτομο περνά σε εξωτερικούς χώρους στο φως της ημέρας (Roenneberg *et al.*, 2003).

Εξετάζοντας την συσχέτιση των χρονοβιολογικών δεδομένων με τον δείκτη HOMA-IR, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη HOMA-IR και του MESOR. Μελέτη των Sathya Bhama *et al.*, που πραγματοποιήθηκε με σκοπό να αναλύσει τον βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χρησιμοποιώντας μετρήσεις θερμοκρασίας του δέρματος και να επιβεβαιώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη με τη χρήση του δείκτη HOMA-IR, βρήκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων της θερμοκρασίας του δέρματος και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Παρατηρήθηκε αυξημένος επιπολασμός αντίστασης στην ινσουλίνη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η μελέτη υποστηρίζει ότι η θερμοκρασία του δέρματος θα μπορούσε να θεωρηθεί ως παράμετρος που υποδηλώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη (Sathya Bhama *et al.*, 2012). Επίσης, στη μελέτη μας παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του πλάτους (το σαββατοκύριακο) και του δείκτη HOMA-IR. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να μπορέσουμε να αιτιολογήσουμε την πιθανή αυτή συσχέτιση. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι υπάρχει η συσχέτιση με το πλάτος που αφορά μόνο τις μετρήσεις του Σαββατοκύριακου, δείχνει πως ίσως κάποιες συνήθειες του Σαββατοκύριακου που επηρεάζουν το πλάτος της θερμοκρασίας δέρματος, να επιδρούν θετικά στον δείκτη HOMA-IR.

Η συσχέτιση του BMI με τα χρονοβιολογικά δεδομένα, δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση. Βασιζόμενοι στο γεγονός ότι οι βραδινοί χρονότυποι εμφανίζουν καθυστερημένη ακρόφαση, ίσως περιμέναμε να δούμε μία θετική συσχέτιση της ακρόφασης με τον δείκτη BMI. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση ο βραδινός χρονότυπος συσχετίστηκε με υψηλότερο BMI σε σχέση με τον πρωινό χρονότυπο, τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε συμμετέχοντες που είχαν ήδη μεταβολικές διαταραχές, όπως παχυσαρκία, Σακχαρώδη Διαβήτη II και καρδιαγγειακή νόσο (Zhang *et al.*, 2022).

Εξετάζοντας τα χρονοβιολογικά δεδομένα με την λιπώδη και την άλιπη μάζα, δεν βρέθηκε καμία σημαντική συσχέτιση. Στη μελέτη Corbalán-Tutau *et al.*, θέλησαν να διερευνήσουν, εάν η παχυσαρκία σχετίζεται με διαφορές στον κιρκάδιο ρυθμό της θερμοκρασίας του δέρματος και να συσχετίσουν αυτές τις διαφορές με την μεταβλητότητα της κορτιζόλης, της μελατονίνης και τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Συμμετείχαν 20 γυναίκες κανονικού βάρους με μέση ηλικία τα 38 έτη και μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος το 22 και 50

παχύσαρκες γυναίκες με μέση ηλικία τα 42 έτη και μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος το 33,5. Η θερμοκρασία του δέρματος μετρήθηκε σε περίοδο 3 ημερών, κάθε 10 λεπτά με το Thermochron iButton. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα παχύσαρκα άτομα παρουσίασαν μειωμένη μέση θερμοκρασία ($p < 0,05$). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη ικανότητα των παχύσαρκων ατόμων να διαχέουν τη θερμότητα μέσω αγγειοδιαστολής των περιφερικών αιμοφόρων αγγείων τους (Corbalán-Tutau *et al.*, 2011). Παρόμοια μελέτη των Tranel *et al.*, που ήθελε να προσδιορίσει τις διαφορές στους κirkάδιους ρυθμούς που αφορούσαν την θερμοκρασία του δέρματος, μεταξύ των υγιών νεαρών ανδρών διαφορετικής σωματικής σύστασης, έδειξε σημαντικές διαφορές στο πλάτος της θερμοκρασίας. Στη μελέτη συμμετείχαν 59 υγιείς άντρες ηλικίας 20-34 ετών, οι οποίοι εκτός από τον ΔΜΣ, κατηγοριοποιήθηκαν σε 3 ομάδες με βάση το ποσοστό λίπους. Συγκεκριμένα, το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 18 άτομα με ποσοστό λίπους $\leq 17,9\%$, 20 άτομα με $18-24,9\%$ και 21 άτομα με $\geq 25\%$. Τα ευρήματα της μελέτης ήταν πως η ομάδα με το υψηλότερο λίπος είχε σημαντικά χαμηλότερο εύρος θερμοκρασίας. Αυτή η διαφορά ήταν ακόμα πιο σημαντική, όταν υπήρχε και ένας παράγοντας μεταβολικού συνδρόμου. Η θερμοκρασία του δέρματος μετρήθηκε σε περίοδο 7 ημερών κάθε 10 λεπτά με το Thermochron iButton (Tranel *et al.*, 2015).

Θέλοντας να εξετάσουμε αν οι παράμετροι του κirkάδιου ρυθμού, επηρεάζονται από τα στοιχεία της δίαιτας, συσχέτισαμε τα μακροθρεπτικά συστατικά αλλά και την ενεργειακή πρόσληψη με τα χρονοβιολογικά δεδομένα. Αυτό που βρέθηκε είναι μία θετική συσχέτιση των πρωτεϊνών με το MESOR τις καθημερινές και αρνητική συσχέτιση της ακρόφασης με τα λιπίδια της διατροφής καθώς και με την ενεργειακή πρόσληψη. Ωστόσο, υπάρχει ελλιπής γνώση σχετικά με τα μακροθρεπτικά συστατικά και την σχέση τους με τις παραμέτρους του κirkάδιου ρυθμού στους ανθρώπους. Σε μελέτη των Greco *et al.*, που έγινε σε ποντίκια, φάνηκε ότι το παλμιτικό, ένα κορεσμένο λιπαρό οξύ που υπάρχει σε αφθονία στην ανθρώπινη διατροφή, μπορεί να μεταβάλλει την έκφραση των γονιδίων στον πυρήνα του ρολογιού στους υποθαλαμικούς νευρώνες. Αν και το εικοσιδυεξαενοϊκό οξύ (DHA) μπορεί, επίσης, να προκαλέσει μεταβολές, φαίνεται πως είναι λιγότερο έντονες (Greco *et al.*, 2014). Ένα ακόμη εύρημα της μελέτης μας, σχετικά με τη δίαιτα, είναι η αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ακρόφαση και την ενεργειακή πρόσληψη. Γνωρίζοντας πως η καθυστερημένη ακρόφαση σχετίζεται με τον βραδινό χρονότυπο, θα περιμέναμε αντίθετα αποτελέσματα. Στη μελέτη των Mota *et al.*, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών του χρονοτύπου και της ενεργειακής πρόσληψης, αποδεικνύοντας πως όσο μεγαλύτερη η τάση του ατόμου προς τον

βραδινό χρονότυπο, τόσο μεγαλύτερη η κατανάλωση θερμίδων (Mota *et al.*, 2016). Ωστόσο, μία άλλη μελέτη των Teixeira *et al.*, έδειξε ότι τα άτομα ενδιάμεσου χρονοτύπου κατανάλωναν την περισσότερη ενέργεια σε σύγκριση με τα άτομα βραδινού και πρωινού τύπου, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση ($p=0,07$). Ωστόσο, ο πρωινός χρονότυπος είχε χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη από τον βραδινό (Teixeira *et al.*, 2018). Παρόλα αυτά, η ενεργειακή πρόσληψη από μόνη της δεν μπορεί να μας δώσει σαφή αποτελέσματα. Μία πιθανή εξήγηση για τα μη αναμενόμενα αποτελέσματά μας, θα μπορούσε να είναι ότι οι εθελοντές, συμπληρώνοντας το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, να υπερεκτίμησαν την ενεργειακή τους πρόσληψη. Επίσης, δεν μπορούμε να γνωρίζουμε την ενεργειακή δαπάνη των εθελοντών και κατά συνέπεια αν η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, τους οδηγεί σε ένα θετικό ή αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο.

Προκειμένου να εξετάσουμε εάν η φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με τον κirkάδιο ρυθμό, συσχετίσαμε τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων IPAQ, με τα χρονοβιολογικά δεδομένα, όμως, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά. Ωστόσο, στη μελέτη των Tranel *et al.*, που σχολιάστηκε παραπάνω βρέθηκε ότι τα άτομα με υψηλότερα επίπεδα φυσικής κατάστασης έχουν υψηλότερα πλάτη σε σύγκριση με άτομα που εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα φυσικής κατάστασης. Η αξιολόγηση της φυσικής κατάστασης στην παραπάνω μελέτη έγινε με μέτρηση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (Tranel *et al.*, 2015). Άλλη μία μελέτη που επιβεβαίωσε νωρίτερα το αποτέλεσμα αυτό, είναι των Atkinson *et al.*, που συνέκρινε τους κirkάδιους ρυθμούς σε άτομα που εμφανίζουν διαφορετικά επίπεδα συνήθους σωματικής δραστηριότητας (βασιζόμενοι στο ερωτηματολόγιο IPAQ), μετρώντας θερμοκρασίες ορθού, στοματική θερμοκρασία, καρδιακό ρυθμό ηρεμίας, υποκειμενική διέγερση και υπνηλία (Atkinson *et al.*, 1993). Επίσης, μελέτη των Kuula *et al.*, που ήθελε να διερευνήσει τη σχέση των παραμέτρων του κirkάδιου ρυθμού με τη φυσική δραστηριότητα, έδειξε ότι το χαμηλότερο MESOR και το υψηλότερο πλάτος σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Η μελέτη αποτελούνταν από 312 εφήβους (70% γυναίκες), οι μετρήσεις του κirkάδιου ρυθμού, έγιναν μετρώντας την θερμοκρασία του δέρματος με αισθητήρες iButtons για 3 ημέρες και η φυσική δραστηριότητα μετρήθηκε με τη μέθοδο της ακτιγραφίας (Kuula *et al.*, 2022).

Τέλος, συσχετίσαμε τις απαντήσεις των εθελοντών προκειμένου να εξετάσουμε αν το πρωινό ή το βραδινό γεύμα επηρεάζουν τον κirkάδιο ρυθμό. Αυτό που βρέθηκε είναι ότι το πλάτος σχετίζεται θετικά με την ώρα που καταναλώνει κανείς για τελευταία φορά μέσα στην ημέρα

οποιοδήποτε τρόφιμο, αλλά και με την ώρα που πηγαίνει κανείς για τον βραδινό του ύπνο. Επίσης, φάνηκε αρνητική συσχέτιση του MESOR, τις καθημερινές, με την ώρα που πηγαίνει κανείς για τον βραδινό του ύπνο. Η μελέτη των Tranel *et al.*, που αναφέρθηκε παραπάνω έδειξε ότι το φαγητό αργά τη νύχτα, σχετίζεται αρνητικά με το πλάτος της θερμοκρασίας, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (Tranel *et al.*, 2015). Η γνώση για τους παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφική συμπεριφορά και τις κιρκάδιες παραμέτρους, είναι ελλιπής. Παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετές συσχετίσεις με τον χρονότυπο. Πρόσφατη ανασκόπηση των Mazzi *et al.*, έδειξε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βραδινού χρονοτύπου και της καθυστέρησης στον χρόνο του γεύματος. Επίσης, τα άτομα βραδινού χρονοτύπου είχαν σημαντικά μεταγενέστερο χρόνο γευμάτων σε σύγκριση με τους πρωινούς τύπους. Φάνηκε, ακόμη, ότι οι άνθρωποι που παραλείπουν το πρωινό ήταν κυρίως άτομα βραδινού τύπου σε σύγκριση με τους πρωινούς. Διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που ταξινομήθηκαν ως βραδινοί τύποι, κατανάλωναν το κύριο γεύμα τους το βράδυ αλλά και πριν τον ύπνο σε αντίθεση με τους πρωινούς τύπους (Mazzi *et al.*, 2019).

Όσον αφορά την διαφοροποίηση στο χρόνο που πηγαίνει κανείς για τον βραδινό του ύπνο, σε σχέση με τα χρονοβιολογικά δεδομένα, η μελέτη των Sarabia *et al.*, βρήκε θετική συσχέτιση της θερμοκρασίας σε άτομα που καθυστέρησαν την έναρξη του ύπνου τους και μείωση του πλάτους σε άτομα που έμειναν ξύπνια για 24 ώρες (Sarabia *et al.*, 2008). Στη δική μας μελέτη βρέθηκε αρνητική συσχέτιση του MESOR, τις καθημερινές, με την καθυστερημένη έναρξη ύπνου και θετική συσχέτιση του πλάτους. Ωστόσο, ο ρυθμός της θερμοκρασίας του καρπού, μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες εκτός από τον ύπνο, όπως είναι η θερμοκρασία του περιβάλλοντος, αλλαγές στη στάση του σώματος, η δραστηριότητα, η πρόσληψη τροφής καθώς και από έναν σύντομο ύπνο. Επομένως, είναι δύσκολο να εκτιμήσουμε τις παραμέτρους του κιρκάδιου ρυθμού αναφορικά με την καθυστέρηση ύπνου, εφόσον οι συνθήκες ήταν ελεύθερες.

Περιορισμοί

Οι περιορισμοί της παρούσας μελέτης ήταν σημαντικοί. Ο αριθμός των εθελοντών της μελέτης δεν ήταν αρκετά ικανοποιητικός ώστε να έχουμε σαφή αποτελέσματα. Επίσης, η θερμοκρασία του περιβάλλοντος, την καλοκαιρινή περίοδο που διεξήχθη η μελέτη, ξεπερνούσε τους 30°C, συνθήκες που μπορεί να αυξήσουν την θερμοκρασία καρπού κατά τη διάρκεια της ημέρας

πάνω από τις κανονικές τιμές. Επιπλέον, πιθανές εξάψεις, λόγω εμμηνόπαυσης στην ομάδα των γυναικών, ενδεχομένως να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα.

Συμπέρασμα

Πρόκειται για μία πιλοτική μελέτη που σκοπό είχε να μελετήσει τις παραμέτρους του κirkάδιου ρυθμού χρησιμοποιώντας μετρήσεις θερμοκρασίας δέρματος. Τα ευρήματα της μελέτης μας δεν δείχνουν ξεκάθαρα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, φαίνεται πως παράμετροι του κirkάδιου ρυθμού έχουν επίδραση στον ρυθμό της θερμοκρασίας του δέρματος. Είναι φανερό ότι η καθημερινή μας ζωή επηρεάζεται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ήλιου, του κοινωνικού και του βιολογικού ρολογιού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Allebrandt, K. V., Teder-Laving, M., Kantermann, T., Peters, A., Campbell, H., Rudan, I., Wilson, J. F., Metspalu, A., & Roenneberg, T. (2014). Chronotype and sleep duration: the influence of season of assessment. *Chronobiology international*, 31(5), 731–740. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.901347>
- Almoosawi, S., Vingeliene, S., Gachon, F., Voortman, T., Palla, L., Johnston, J. D., Van Dam, R. M., Darimont, C., & Karagounis, L. G. (2019). Chronotype: Implications for Epidemiologic Studies on Chrono-Nutrition and Cardiometabolic Health. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 10(1), 30–42. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy070>
- Aschoff, J., & Pohl, H. (1978). Phase relations between a circadian rhythm and its zeitgeber within the range of entrainment. *Die Naturwissenschaften*, 65(2), 80–84. <https://doi.org/10.1007/BF00440545>
- Atkinson, G., Coldwells, A., Reilly, T., & Waterhouse, J. (1993). A comparison of circadian rhythms in work performance between physically active and inactive subjects. *Ergonomics*, 36(1-3), 273–281. <https://doi.org/10.1080/00140139308967882>
- Baehr, E.K., Revelle, W. and Eastman, C.I. (2000), Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness–eveningness. *Journal of Sleep Research*, 9: 117-127. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00196.x>
- Borisenkov, M. F., Vetosheva, V. I., Kuznetsova, Y. S., Khodyrev, G. N., Shikhova, A. V., Popov, S. V., Pecherkina, A. A., Dorogina, O. I., & Symaniuk, E. E. (2019). Chronotype, social jetlag, and time perspective. *Chronobiology international*, 36(12), 1772–1781. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1683858>
- Carskadon, M. A., Labyak, S. E., Acebo, C., & Seifer, R. (1999). Intrinsic circadian period of adolescent humans measured in conditions of forced desynchrony. *Neuroscience letters*, 260(2), 129–132. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00971-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00971-9)
- Chan, K., Wong, F. S., & Pearson, J. A. (2022). Circadian rhythms and pancreas physiology: A review. *Frontiers in endocrinology*, 13, 920261. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.920261>

- Claustrat, B., & Leston, J. (2015). Melatonin: Physiological effects in humans. *Neuro-Chirurgie*, 61(2-3), 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>
- Corbalán-Tutau, M. D., Madrid, J. A., Ordovás, J. M., Smith, C. E., Nicolás, F., & Garaulet, M. (2011). Differences in daily rhythms of wrist temperature between obese and normal-weight women: associations with metabolic syndrome features. *Chronobiology international*, 28(5), 425–433. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.574766>
- Davidson, A. J., Aujard, F., London, B., Menaker, M., & Block, G. D. (2003). Thermochron ibuttons: an inexpensive method for long-term recording of core body temperature in untethered animals. *Journal of biological rhythms*, 18(5), 430–432. <https://doi.org/10.1177/0748730403256066>
- Duffy, J. F., Cain, S. W., Chang, A. M., Phillips, A. J., Münch, M. Y., Gronfier, C., Wyatt, J. K., Dijk, D. J., Wright, K. P., Jr, & Czeisler, C. A. (2011). Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 3(Suppl 3), 15602–15608. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010666108>
- Duguay, D., & Cermakian, N. (2009). The crosstalk between physiology and circadian clock proteins. *Chronobiology international*, 26(8), 1479–1513. <https://doi.org/10.3109/07420520903497575>
- Fortin BM, Mahieu AL, Fellows RC et al. Circadian clocks in health and disease: Dissecting the roles of the biological pacemaker in cancer [version 2; peer review: 1 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2023, 12:116 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.128716.2>)
- Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R., & Sakamoto, Y. (2000). Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 694–701. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.694>
- Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010 Jul 31;62(9-10):967-78. doi: 10.1016/j.addr.2010.05.005. Epub 2010 May 24. PMID: 20580916.

- Gentry, N. W., Ashbrook, L. H., Fu, Y. H., & Ptáček, L. J. (2021). Human circadian variations. *The Journal of clinical investigation*, 131(16), e148282. <https://doi.org/10.1172/JCI148282>
- Golombek, D. A., and Rosenstein, R. E. (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiol. Rev.* 90, 1063–1102. doi: 10.1152/physrev.00009.2009
- Greco, J. A., Oosterman, J. E., & 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(8), R1049–R1060. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00100.2014>
- Hasselberg, M. J., McMahon, J., & Parker, K. (2013). The validity, reliability, and utility of the iButton® for measurement of body temperature circadian rhythms in sleep/wake research. *Sleep medicine*, 14(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.011>
- Henderson, S. E. M., Brady, E. M., & Robertson, N. (2019). Associations between social jetlag and mental health in young people: A systematic review. *Chronobiology international*, 36(10), 1316–1333. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1636813>
- Hickie, I. B., Naismith, S. L., Robillard, R., Scott, E. M., & Hermens, D. F. (2013). Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC medicine*, 11, 79. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-79>
- Jagannath, A., Taylor, L., Wakaf, Z., Vasudevan, S. R., & Foster, R. G. (2017). The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Human molecular genetics*, 26(R2), R128–R138. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx240>
- Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, Kronauer RE. Comparisons of the Variability of Three Markers of the Human Circadian Pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*. 2002;17(2):181-193. doi:10.1177/074873002129002474
- Kräuchi K. (2007). The human sleep-wake cycle reconsidered from a thermoregulatory point of view. *Physiology & behavior*, 90(2-3), 236–245. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.005>

- Kristienne R. Kattapong, Louis F. Fogg & Charmane I. Eastman (1995) Effect of Sex, Menstrual Cycle Phase, and Oral Contraceptive Use on Circadian Temperature Rhythms, *Chronobiology International*, 12:4, 257-266, DOI: 10.3109/07420529509057274
- Kuula, L., Lipsanen, J., Partonen, T., Kauramäki, J., Halonen, R., & Pesonen, A. K. (2022). Endogenous circadian temperature rhythms relate to adolescents' daytime physical activity. *Frontiers in physiology*, 13, 947184. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.947184>
- Lotti, S., Pagliai, G., Colombini, B., Sofi, F., & Dinu, M. (2022). Chronotype Differences in Energy Intake, Cardiometabolic Risk Parameters, Cancer, and Depression: A Systematic Review with Meta-Analysis of Observational Studies. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 13(1), 269–281. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab115>
- Lucey, Brendan & Bateman, Randall. (2014). Amyloid- β diurnal pattern: Possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of aging*. 35. 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035.
- Man, A. W. C., Li, H., & Xia, N. (2021). Circadian Rhythm: Potential Therapeutic Target for Atherosclerosis and Thrombosis. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 676. <https://doi.org/10.3390/ijms22020676>
- Mari, A., Ahrén, B., & Pacini, G. (2005). Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 8(5), 529–533. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000171130.23441.59>
- Maury E. (2019). Off the Clock: From Circadian Disruption to Metabolic Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(7), 1597. <https://doi.org/10.3390/ijms20071597>
- Mazri, F. H., Manaf, Z. A., Shahar, S., & Mat Ludin, A. F. (2019). The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *International journal of environmental research and public health*, 17(1), 68. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010068>
- McHill, A. W., Sano, A., Hilditch, C. J., Barger, L. K., Czeisler, C. A., Picard, R., & Klerman, E. B. (2021). Robust stability of melatonin circadian phase, sleep metrics, and chronotype across

months in young adults living in real-world settings. *Journal of pineal research*, 70(3), e12720. <https://doi.org/10.1111/jpi.12720>

Miller, James. (2019). The Unit Circle and Cosinor Analysis.

Miller, James. (2020). 1-day cosinor+12.xlsx.

Mohd Azmi, N. A. S., Juliana, N., Azmani, S., Mohd Effendy, N., Abu, I. F., Mohd Fahmi Teng, N. I., & Das, S. (2021). Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *International journal of environmental research and public health*, 18(2), 676. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020676>

Montaruli, A., Castelli, L., Mulè, A., Scurati, R., Esposito, F., Galasso, L., & Roveda, E. (2021). Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*, 11(4), 487. <https://doi.org/10.3390/biom11040487>

Mota, M. C., Waterhouse, J., De-Souza, D. A., Rossato, L. T., Silva, C. M., Araújo, M. B., Tufik, S., de Mello, M. T., & Crispim, C. A. (2016). Association between chronotype, food intake and physical activity in medical residents. *Chronobiology international*, 33(6), 730–739. <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1167711>

Nelson N, Lombardo J, Matlack L, Smith A, Hines K, Shi W, Simone NL. Chronoradiobiology of Breast Cancer: The Time Is Now to Link Circadian Rhythm and Radiation Biology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(3):1331. <https://doi.org/10.3390/ijms23031331>

Neves, E. B., Salamunes, A. C. C., de Oliveira, R. M., & Stadnik, A. M. W. (2017). Effect of body fat and gender on body temperature distribution. *Journal of thermal biology*, 70(Pt B), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2017.10.017>

Parameswaran, G., & Ray, D. W. (2022). Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clinical endocrinology*, 96(1), 12–20. <https://doi.org/10.1111/cen.14607>

Partch, C. L., Green, C. B., & Takahashi, J. S. (2014). Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends in cell biology*, 24(2), 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002>

- Poggiogalle, E., Jamshed, H., & Peterson, C. M. (2018). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism: clinical and experimental*, 84, 11–27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
- Randler, C. (2007). Gender differences in morningness-eveningness assessed by self-report questionnaires: A meta-analysis. *Personality and Individual Differences*, 43(7), 1667–1675. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.05.004>
- Randler, C., & Bilger, S. (2009). Associations among sleep, chronotype, parental monitoring, and pubertal development among German adolescents. *The Journal of psychology*, 143(5), 509–520. <https://doi.org/10.3200/JRL.143.5.509-520>
- Randler, C., & Engelke, J. (2019). Gender differences in chronotype diminish with age: a meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiology international*, 36(7), 888–905. <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1585867>
- Reutrakul, S., Hood, M. M., Crowley, S. J., Morgan, M. K., Teodori, M., & Knutson, K. L. (2014). The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2 diabetes. *Chronobiology international*, 31(1), 64–71. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.821614>
- Roberts, C., & McWade, B. (2021). Messengers of stress: Towards a cortisol sociology. *Sociology of health & illness*, 43(4), 895–909. <https://doi.org/10.1111/1467-9566.13261>
- Ruan, W., Yuan, X., & Eltzhig, H. K. (2021). Circadian rhythm as a therapeutic target. *Nature reviews. Drug discovery*, 20(4), 287–307. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00109-w>
- Sarabia, J. A., Rol, M. A., Mendiola, P., & Madrid, J. A. (2008). Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. *Physiology & behavior*, 95(4), 570–580. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.08.005>
- Sathya Bhama C.V., Balaji S., Seethalakshmi A (2012). Analysis of the degree of insulin resistance in post menopausal women by using skin temperature measurements and fasting

insulin and fasting glucose levels: a case control study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 6(10), 1644–1647. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2012/4377.2646>

Serin, Y., & Acar Tek, N. (2019). Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Annals of nutrition & metabolism*, 74(4), 322–330. <https://doi.org/10.1159/000500071>

Sessler D. I. (2008). Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology*, 109(2), 318–338. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f6d76>

Simko, F., & Pechanova, O. (2009). Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertension treatment. *Journal of pineal research*, 47(2), 127–133. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00697.x>

Simpkin, C. T., Jenni, O. G., Carskadon, M. A., Wright, K. P., Jr, Akacem, L. D., Garlo, K. G., & LeBourgeois, M. K. (2014). Chronotype is associated with the timing of the circadian clock and sleep in toddlers. *Journal of sleep research*, 23(4), 397–405. <https://doi.org/10.1111/jsr.12142>

Song, J., Feng, P., Zhao, X., Xu, W., Xiao, L., Zhou, J., & Zheng, Y. (2018). Chronotype regulates the neural basis of response inhibition during the daytime. *Chronobiology international*, 35(2), 208–218. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1392550>

Stenvers, D. J., Scheer, F. A. J. L., Schrauwen, P., la Fleur, S. E., & Kalsbeek, A. (2019). Circadian clocks and insulin resistance. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(2), 75–89. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>

Taillard, J., Philip, P., Chastang, J. F., Diefenbach, K., & Bioulac, B. (2001). Is self-reported morbidity related to the circadian clock?. *Journal of biological rhythms*, 16(2), 183–190. <https://doi.org/10.1177/074873001129001764>

Taillard, J., Sagaspe, P., Philip, P., & Bioulac, S. (2021). Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. *Biochemical pharmacology*, 191, 114438. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114438>

Taillard, J., Sagaspe, P., Philip, P., & Bioulac, S. (2021). Sleep timing, chronotype and social jetlag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders. *Biochemical pharmacology*, 191, 114438. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114438>

- Tansey, E. A., & Johnson, C. D. (2015). Recent advances in thermoregulation. *Advances in physiology education*, 39(3), 139–148. <https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014>
- Te Lindert, B. H. W., & Van Someren, E. J. W. (2018). Skin temperature, sleep, and vigilance. *Handbook of clinical neurology*, 156, 353–365. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63912-7.00021-7>
- Teixeira, G. P., Mota, M. C., & Crispim, C. A. (2018). Eveningness is associated with skipping breakfast and poor nutritional intake in Brazilian undergraduate students. *Chronobiology international*, 35(3), 358–367. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1407778>
- Tranel, H. R., Schroder, E. A., England, J., Black, W. S., Bush, H., Hughes, M. E., Esser, K. A., & Clasey, J. L. (2015). Physical activity, and not fat mass is a primary predictor of circadian parameters in young men. *Chronobiology international*, 32(6), 832–841. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1043011>
- Trinder, P. (1969) Enzymatic determination of glucose in blood serum. *Annals of Clinical Biochemistry*, 6, 24.
- Valdez P. (2019). Circadian Rhythms in Attention. *The Yale journal of biology and medicine*, 92(1), 81–92.
- van Marken Lichtenbelt, W. D., Daanen, H. A., Wouters, L., Fronczek, R., Raymann, R. J., Severens, N. M., & Van Someren, E. J. (2006). Evaluation of wireless determination of skin temperature using iButtons. *Physiology & behavior*, 88(4-5), 489–497. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.04.026>
- Vitale, J. A., Roveda, E., Montaruli, A., Galasso, L., Weydahl, A., Caumo, A., & Carandente, F. (2015). Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiology international*, 32(3), 405–415. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.986273>
- Weidenauer, C., Vollmer, C., Scheiter, K., & Randler, C. (2019). Weak Associations of Morningness-Eveningness and Stability with Skin Temperature and Cortisol Levels. *Journal of circadian rhythms*, 17, 8. <https://doi.org/10.5334/jcr.182>

- Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology international*, 23(1-2), 497–509. <https://doi.org/10.1080/07420520500545979>
- Zee, P. C., Attarian, H., & Videnovic, A. (2013). Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19(1 Sleep Disorders), 132–147. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000427209.21177.aa>
- Zerbini, G., Kantermann, T., & Merrow, M. (2020). Strategies to decrease social jetlag: Reducing evening blue light advances sleep and melatonin. *The European journal of neuroscience*, 51(12), 2355–2366. <https://doi.org/10.1111/ejn.14293>
- Zhang, R., Cai, X., Lin, C., Yang, W., Lv, F., Wu, J., & Ji, L. (2022). The association between metabolic parameters and evening chronotype and social jetlag in non-shift workers: A meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1008820. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1008820>
- Zisapel N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British journal of pharmacology*, 175(16), 3190–3199. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>