

Kardiyometabolik Sendrom İçin Yeni Bir Risk Faktörü: Krono-Beslenme

A New Risk Factor for Cardiometabolic Syndrome: Chrononutrition

¹Ezgi ARSLAN^a, ²Tuğçe ÖZLÜ^a, ³Emre Batuhan KENGER^a, ⁴Can ERGÜN^a

^aBahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Sirkadiyen sistem, besin alımı ve enerji harcaması dâhil olmak üzere enerji homeostazını düzenlemektedir. Krono-beslenme, endojen sirkadiyen ritim ve metabolizma arasındaki yakın ilişkiyi temel alan ve gelişmekte olan yeni bir disiplindir. Bu derlemede, besin alımı ve beslenme düzenlerinin, sirkadiyen sistemler yoluyla kardiyometabolik sağlık üzerindeki etkilerinin açığa çıkarılması amaçlanmıştır. Krono-beslenme, yeme davranışının zamanlama, sıklık ve düzenlilik olmak üzere 3 boyutunu kapsamaktadır. Uyku düzeni, açlık/beslenme döngüleri ve aydınlık/karanlık döngüsü arasında gerçekleşen sirkadiyen bozulma, glukoz, lipid metabolizması ve fizyolojik durumları olumsuz etkileyerek, kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Krono-beslenme alanında yapılan çalışmaların çoğunluğu, öğün zamanlaması ve sıklığına odaklanmıştır. Buna ilişkin olarak, kahvaltıyı atlamak, akşamları daha yüksek enerjili öğünler tüketmek gibi öğün zamanlama modellerinin, aşırı kiloluluk veya obezite riski ve bireylerde olumsuz metabolik etkiler ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Yetersiz ve kalitesiz uyku, kardiyometabolik sağlık için risk faktörüdür. Yetersiz uykunun, vücudun ritimlerini bozduğu ve bozulan ritimlerin, artan besin alımı ve düzensiz beslenme profillerine neden olduğu açıklanmıştır. Sonuç olarak, beslenme, uyku ve sirkadiyen ritimler arasında birbirini etkileyen döngüler bulunmakta olup, bu döngüler arasında henüz açığa çıkarılmamış mekanizma ve yollar olduğu tahmin edilmektedir. Krono-beslenme ve kardiyometabolik sağlık arasındaki etkileşimi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT Circadian system regulates energy homeostasis, including nutrient intake and energy expenditure. Chrononutrition is a novel developing discipline based on the close relationship between endogenous circadian rhythm and metabolism. In this review, it was aimed to reveal the effects of nutritional intake and diet on cardiometabolic health through circadian systems. Chrononutrition covers 3 dimensions of eating behaviour: timing, frequency and regularity. Sleep patterns are defined as a risk factor for cardiovascular diseases because of circadian disruption, glucose and lipid metabolism and physiological conditions that occur between hunger/feeding cycles and light/dark cycles. The most of studies about chrononutrition focused on meal timing and frequency. Regarding this, meal timing patterns such as skipping breakfast or higher energy intake in the evening might be linked to the risk of overweight/obesity and negative metabolic effects on individuals. Insufficient and poor quality sleep is risk factor for cardiometabolic health. It has been explained that inadequate sleep disrupts the rhythms of body, and deteriorated rhythms cause increased nutritional intake and irregular feeding profiles. It has been explained that inadequate sleep disrupts the rhythms of body, and deteriorated rhythms cause increased nutritional intake and irregular feeding profiles. In conclusion, there are cycles that affect between nutrition, sleep and circadian rhythm. It has been suggested that there are mechanisms and pathways that have not yet been revealed among the cycles. More research is required to understand the interaction between chrononutrition and cardiometabolic health.

Anahtar Kelimeler: Sirkadiyen ritim; uyku; beslenme durumu

Keywords: Circadian rhythm; sleep; nutritional status

Sirkadiyen terimi, “circa” yakın ve “diem” gün anlamına gelen Latince söz kökenli kelimelerin birleşiminden meydana gelmiştir. Sirkadiyen ritim, organizmanın fizyolojik ve biyolojik süreçlerindeki değişimleri ifade eden yaklaşık 24 saatte 1 tekrarlayan periyodik kalıplardır.¹ Sirkadiyen saat, vücudu gün boyu gerçekleşen hormon salgısı, kalp atışı, böbrek kan akışı, uyku/uyanıklık döngüsü ve vücut ısısı değişiklikleri gibi fizyolojik parametrelere hazırlar.^{2,3}

Sirkadiyen ritimler, hipotalamusta, suprakiazmatik çekirdek [suprachiasmatic nucleus (SCN)]’lerde yer almaktadır.¹⁻⁴ SCN, zamanlama sinyallerini sinirsel, termal ve/veya hormonal yollar ile epifiz bezi, adrenal bez, karaciğer, pankreas, kas, yağ dokusu,

Correspondence: Ezgi ARSLAN

Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Beslenme Programı, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: ezgi.arslan12@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences.

Received: 31 Mar 2020

Received in revised form: 10 Jul 2020

Accepted: 11 Jul 2020

Available online: 09 Dec 2020

2146-9032 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

gastrointestinal sistem, diğer beyin bölgeleri ve periferik organlara iletir. SCN, nöroendokrin kontrol yoluyla organ işlevlerini etkilemesiyle birlikte, periferik organlar içindeki moleküler saatlerin senkronizasyonu yoluyla da organ işlevini etkileyebilir. Bu moleküler saatler, daha sonra saat kontrollü genler (Bmal1, Clock, Per1/2, Cry1/2) üzerindeki etkileriyle organ fonksiyonunu etkileyebilir.⁴

Beslenme, metabolik ritimleri düzenleme yeteneği nedeniyle genellikle “zeitgeber (zaman işareti)” olarak belirtilir.^{4,5} Son yıllarda sirkadiyen ritmin, besinlerle etkileşime girerek, vücut işlevlerini düzenleyeceğine dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bu nispeten yeni alan, “krono-beslenme” olarak tanımlanmaktadır.^{2,5} İlk kez 2005 yılında, Japon beslenme kitabında bahsedilen krono-beslenme, biyolojik ritimler, beslenme ve metabolizma arasındaki etkileşimlere odaklanan bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır. Krono-beslenme, besin alımı ve biyolojik ritimlerin zamanlamasının sağlık, metabolizma ve beslenmeye olan etkisini içermektedir. Ayrıca beslenmenin (öğün bileşimi ve miktarı), sirkadiyen ritmimize olan etkisini de inceler.⁶ Açlık/tokluk sinyalleri, beynin bir kısmı da dâhil olmak üzere çoğu dokuda bulunan periferik saatleri etkiler. Periferik saatler, glukoz ve lipid homeostazı, hormonal sekresyon, bağışıklık yanıtı ve sindirim sistemi gibi lokal fizyolojik süreçleri düzenlemektedir. Sirkadiyen ritimde çeşitli sebeplerle gerçekleşen bozulma, glukoz/lipid metabolizması ve kan basıncı gibi fizyolojik durumları olumsuz etkileyerek, bireylerin kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini artırabilir (Şekil 1).^{2,4,5,7} Bu bilgiler

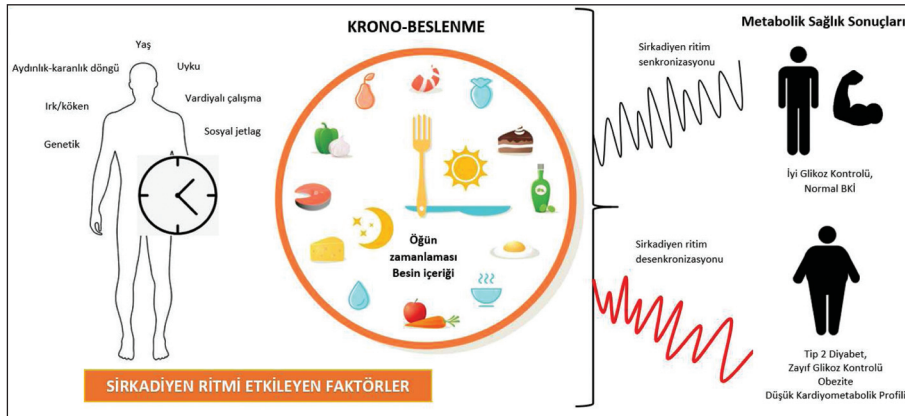
ışığında derlememizin amacı, krono-beslenme ve sirkadiyen bozulmanın insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, santral adipozite gibi kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki etkisine genel bir bakış sunmaktadır.

KRONO-BESLENME VE OBEZİTE

Sirkadiyen ritim, beslenme başta olmak üzere çeşitli fizyolojik ve davranışsal süreçleri düzenlemektedir. Kronodisrupsiyon yani sirkadiyen ritmin bozulması, ilk olarak Erren ve Reiter tarafından 24 saatlik ritimlerin kronik bir şekilde senkronize olmaması olarak tanımlanmıştır.⁸ Spesifik olarak çevresel faktörler ve fizyolojik süreçler arasındaki senkronizasyon kaybedildiğinde, sirkadiyen ritmin bozulması meydana gelir. Sık seyahat etme, vardiyalı çalışma, dengesiz beslenme alışkanlıkları ve yüksek yağlı diyet tüketimi, sirkadiyen ritmin bozulmasına yol açan nedenler arasında yer almaktadır.⁹

Dengesiz beslenme alışkanlıklarının başında gece yeme sendromu (GYS) gelmektedir. GYS, çoğu besinin gece tüketildiği, beslenmek için uykudan uyanmaların görüldüğü bir yeme bozukluğudur. GYS'nin görüldüğü bireyler, daha yüksek beden kitle indeksi (BKİ)ne sahiptir. Ayrıca ghrelin, insülin gibi iştah ve nöroendokrin sistemde düzenleyici görevi olan hormonların sirkadiyen ritminde önemli değişiklikler olmaktadır.¹⁰

Kardiyometabolik bozukluklar için başlıca risk faktörlerinden olan obezite ile GYS arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu durumun altında yatan mekaniz-



ŞEKİL 1: Sirkadiyen saat sistemini etkileyen faktörleri özetleyen şematik bir gösterim. BKİ: Beden kitle indeksi. (2. kaynaktan esinlenerek yapılmıştır.)

malar kesin değildir. Bununla birlikte, sirkadiyen ritmin etkilediği çeşitli genlerin, diyet lipidlerinin oksidasyon veya depolama gibi metabolik süreçlerini düzenlediği ortaya çıkmıştır.¹¹ Krono-beslenme ve obezite ilişkisi sıklıkla tartışılmıştır; çünkü çalışmalar, “yanlış” zamanda beslenmenin eşit enerji alımına rağmen ağırlık artışını tetikleyebildiğini göstermiştir.¹² Hem insan hem de hayvan çalışmaları, öğün zamanlamasının, periferik saatin değiştirilmesi ve çeşitli metabolik yollarla ağırlık artışına sebep olabileceğini düşündürmektedir. Sirkadiyen saatler, leptin (LEP) geninin ekspresyonunu kontrol eder. Sirkadiyen ritimdeki bozulmalar, gün boyu serum LEP seviyelerinin azalmasına neden olarak iştah kontrolünü engeller ve aşırı besin alımına neden olur.¹³

Yüksek yağlı diyet modelinin, sirkadiyen ritmin bozulması ile obeziteye yol açtığı düşünülmektedir. Yüksek yağlı diyetin, serum insülin, adiponektin, interlökin (IL) -1, IL-6, tümör nekrozis faktör-alfa, ghrelin ve monosit kemoatraktan proteini-1 (MKP-1)’in normal düzeylerinde bozulmaya yol açarak, metabolik sağlığı olumsuz etkilediği gösterilmiştir.¹⁴ Gün içerisinde yüksek yağlı 3 öğün verilen bireylerde, serum LEP seviyelerinin düzensiz olduğu ve bu durumun obeziteye neden olduğu gösterilmiştir.⁹ Ayrıca yüksek yağlı beslenmenin, yağ dokusu ve karaciğerde Clock, Bmal1 ve Per2 gibi farklı saat genlerinin ekspresyonu ve döngüsünü değiştirdiği belirlenmiştir.⁹ Barnea ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada ise yüksek yağlı beslenmenin, saat genlerinin sirkadiyen ritmini ve karaciğerdeki adiponektin sinyal yolunu etkilediği gösterilmiştir.¹⁵ Bu bulgulara göre yüksek yağlı beslenmenin, organizmada kısır döngüye neden olabileceği düşünülebilir.

KRONO-BESLENME VE GLUKOZ METABOLİZMASI

Gündüz saatlerinde pik yapan glukoz seviyeleri, sirkadiyen ritmi takip eden fizyolojik bir süreçtir.^{2,5} İnsülin ve kortizol gibi glukoz metabolizmasında yer alan hormonlar, sirkadiyen salınım gösterirler.² Glukoz metabolizmasında görülen sirkadiyen ritim; glukoz kullanımı, insülin duyarlılığı ve insülin salgılanmasındaki değişikliklerin saate bağlı olarak ortaya çıkması olarak açıklanır.^{2,5} Bu nedenle, insülin sekresyonu ve duyarlılığı, sirkadiyen ritim ile yakın-

dan ilişkilidir ve glukoz metabolizması üzerinde güçlü etkilere sahiptir.² Yapılan güncel metaanalizlerin sonuçları, vardiyalı çalışmanın, artmış Tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{16,17} Bununla birlikte uyku bozukluğu olan hastalarda, azalmış uyku süresinin hiperglisemi ile ilişkili olduğu görülmüştür.¹⁸ Ayrıca uyku süresindeki kısıtlamanın insülin duyarlılığını azalttığı, inflamasyonu artırdığı belirtilmiştir.¹⁹

Yapılan çalışmalarda krono-beslenmenin, bireyin “kronotipi” tarafından etkilendiğini göstermektedir. Kronotip, bir bireyin sirkadiyen saat sisteminin davranışsal görünümüdür ve sabah veya akşam olarak sınıflandırılabilirler.² Kronotip ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklar arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaların çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. Örneğin uçuş sonrası saat farkından kaynaklanan uyku kaybı, insülin duyarlılığını azaltır ve inflamasyona neden olur.⁵ Kore Genom ve Epidemiyoloji çalışmasında, akşam kronotipine sahip bireyler, sabah kronotipi olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek diyabet, metabolik sendrom ve sarkopeni riski ile ilişkili bulunmuştur.²⁰ von Schnurbein ve ark.nın yaptığı çalışmada, düşük uyku kalitesinin Tip 1 diyabetli ergenlerde HbA1c yükselmesine ve insülin gereksinimlerinin artmasına neden olduğu bulunmuştur.²¹ Yapılan başka bir çalışmada, uçuş sonrası saat farkından kaynaklanan sendromun Tip 2 diyabetli hastalarda daha yüksek HbA1c seviyeleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.²² Tüm bu sonuçlar, metabolik kontrolde sirkadiyen ritimlerin önemini desteklemektedir.^{2,5}

ÖĞÜN ZAMANLAMASI VE GLUKOZ METABOLİZMASI

Beslenme alışkanlıkları, 20. yüzyılın ortalarından günümüze, geç öğün zamanlarına doğru ilerlemiş ve enerji alımının 1/3’ünden fazlasının saat 18.00’den sonra gerçekleştiği görülmüştür.² Modern yaşamda, geç saatlerde yeme alışkanlığı, sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olarak, glukoz kontrolü üzerinde negatif etki gösterebilir.² Krono-beslenme alanında yapılan klinik çalışmaların çoğunluğu, öğün zamanlamasının etkilerine odaklanmıştır. Bu bağlamda, kahvaltıyı atlama ve/veya akşamları daha yüksek enerjili besinler tüketme gibi alışkanlıkların, glukoz metabolizmasını olumsuz etkilediği gözlenmiştir.⁶

Akşam kronotipi olan erişkinlerin, sabah kronotipi olanlara göre daha fazla alkol ve tatlı, daha az tam tahıl, meyve ve sebze tükettiği görülmüştür.^{23,24} Benzer şekilde, akşam kronotipe sahip ergenlerin daha fazla kafeinli içecek ve “fast food” tükettiği belirtilmiştir.^{23,25} Amerikan Kalp Derneği, düzensiz yeme alışkanlıklarının kardiyometabolik profili olumsuz etkilediğini bildirmiştir.²⁶ Ayrıca akşam kronotip, uyku bozukluğundan bağımsız olarak Tip 2 diyabetli hastalarda, daha zayıf glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur.²⁷ Muñoz ve ark., hipokalorik diyetlerin, yanlış zamanda tüketilmesi durumunda metabolik kontrolde etkili olmayabileceğini vurgulamıştır.²⁸

Kahvaltı alışkanlığı, sağlığın önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.²⁹⁻³¹ Kahvaltı tüketiminin, günün geri kalanında diyet kalitesi, bilişsel ve akademik performans üzerinde olumlu etkilerinin olduğu düşünülmektedir.³¹ Bununla birlikte, fazla kilolu ve/veya obez olan bireylerde ve ergenlerde kahvaltı öğününün atlanması sıklıkla görülmektedir.^{29-30,32} Ayrıca kahvaltıyı atlamak, metabolik sağlığı da etkilemektedir.³¹ Yapılan çalışmalarda, kahvaltı öğününü atlamanın, koroner kalp hastalığı, inme, bozulmuş glisemik kontrol ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{29,30} Randomize kontrollü bir çalışmada, kahvaltıyı atlayan ve sonraki öğünlerde daha fazla enerji alan sağlıklı erkeklerin, özellikle akşam yemeği sonrası postprandiyal glukoz seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.³³ Başka bir çalışmada, kahvaltıyı atlamanın, akşam kronotip ile ilişkili olduğu, daha yüksek HbA1c seviyelerine ve glisemik kontrolün bozulmasına neden olduğu belirtilmiştir.³⁰ Ogata ve ark., çalışmasında, birbirini izleyen 6 gün boyunca fiziksel inaktivite ve kahvaltı öğününün atlanmasının, düzensiz glukoz seviyelerine neden olduğunu ortaya çıkarmıştır.³⁴ Bununla birlikte, kahvaltının günün en önemli öğünü olmadığını, kahvaltıyı atlamak ile olumsuz metabolik etkiler arasında nedensel bir ilişki bulunmadığını ve kahvaltının “sadece bir öğün” olduğunu öne süren başka bir görüş daha vardır.² Zilberter ve Zilberter, aralıklı oruç diyet modelinde kahvaltı öğününün atlanmasının iştahı bastırdığını ve olumlu metabolik etkileri olabileceğini belirtmektedir.³⁵

Vardiyalı çalışma, gündüz çalışma programına kıyasla düzensiz ve olağandışı saatleri içeren bir ça-

alışma çizelgesidir.³⁶ Gece vardiya çalışması, sanayileşmiş ülkelerde giderek yaygınlaşmaktadır ve sirkadiyen ritimde bozulma, gece vardiyasında çalışan işçilerde giderek artmaktadır.^{2,36} Gece vardiyalı çalışanlarda, glukoz ve lipid toleransının düştüğü ve insülin direncinin daha sık görüldüğü belirtilmiştir.³⁷ Demir ve ark.nın yaptığı çalışmada, vardiyalı çalışan polislerde, insülin direnci ve oksidatif stres riskinin artabileceği belirtilmiştir.³⁶ Ayrıca başka bir çalışmada, vardiyalı çalışan sağlıklı bireylerde, kan şekeri seviyelerinin gece daha yüksek olduğu bulunmuştur.³⁸

KRONO-BESLENME VE LİPİD METABOLİZMASI

Kardiyovasküler olaylar, vasküler tonus, pıhtılaşma dengesi ve kan basıncının sirkadiyen ritimlerini yansıtmaktadır. Ayrıca beslenme ve fiziksel aktivite gibi ekzojen faktörler, sirkadiyen ritmi etkilemektedir.⁵ Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada (n=6.258), akşam kronotipine sahip bireylerin uyku süresi ve kalitesinden bağımsız olarak hipertansiyona yakalanma riski 1,3 kat daha fazla bulunmuştur.³⁹ Akşam kronotipi, aynı zamanda düşük HDL-kolesterol seviyeleri ile de ilişkilendirilmiştir.⁴⁰ Bu kanıtlar, kronotiplerin, kardiyovasküler sağlığa bağlı fizyolojik süreçleri düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu tür ilişkilerin, moleküler temelli kapsamlı çalışmalarla açığa çıkarılması gerekmektedir.⁵

Hayvan çalışmalarında, yüksek yağlı diyet tüketimiyle sirkadiyen ritimlerde bozulmalar sonucu obezite görülebileceği saptanmıştır. Ayrıca tek öğün beslenmenin, karaciğer sirkadiyen ritmini değiştirdiği düşünülmektedir.⁴¹ İlk olarak Yamajuku ve ark. tarafından yapılan çalışmayla birlikte düzensiz öğünlerin, karaciğerin sirkadiyen ritminde bozulmalara neden olduğunu ve kan kolesterolünü artırdığı gösterilmiştir. Benzer miktarda enerji alımına rağmen öğün zamanlamasındaki farklılıkların, kolesterol metabolizmasında anormalliklere yol açtığı bildirilmiştir.⁴² Bu durumun altında yatan mekanizmaların, safra asidi sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan CYP7A1 gen ekspresyonunun, sirkadiyen ritminin bozulması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bir diğer mekanizma ise karaciğerdeki sirkadiyen saat geni DBP (albumin gene D-site binding protein) ile

ilişkilidir. Bu sonuçlar, düzenli beslenme alışkanlıklarının, DBP ve CYP7A1 genlerinin ekspresyonunu normalleştirdiğini ve VLDL'nin normal salgılanması ile kan kolesterol seviyelerinin düzenlediğini göstermektedir. Ayrıca HDL'nin ana bileşen proteini olan apolipoprotein A-1, DBP geninin kontrolü altındadır. Bu sebeple, düzensiz beslenme alışkanlıklarının HDL'yi azaltabileceği belirtilmektedir.⁴¹

KRONO-BESLENME VE UYKU

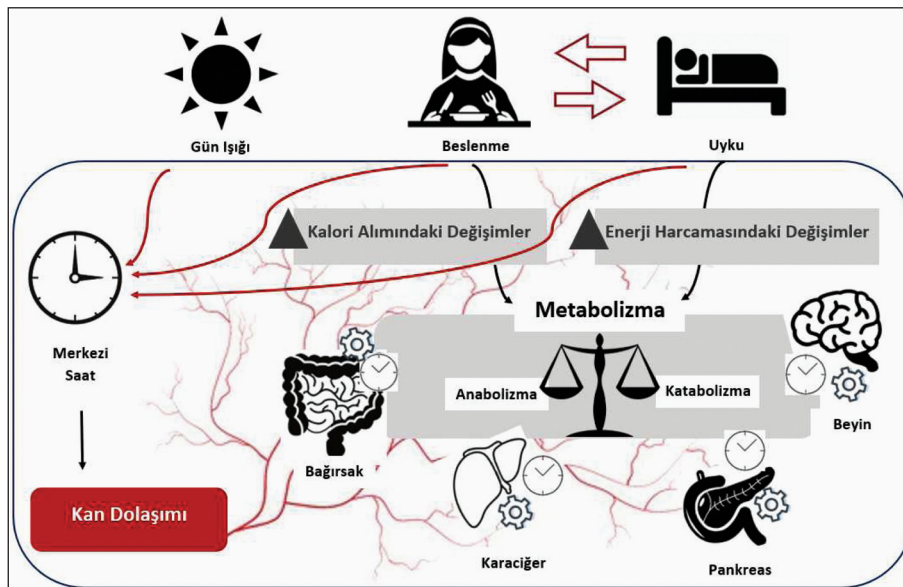
Uyku, enerji metabolizması, glukoz regülasyonu ve iştah da dâhil olmak üzere metabolik işlevlerin düzenleyicisidir. Azalan uyku, artan besin alımı ve zayıf diyet kalitesi ile birlikte obezite için bir risk faktörüdür.⁴³ Yetersiz ve kalitesiz uykunun sirkadiyen ritmi etkileyerek, başta obezite olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalıkların oluşumunda rol oynadığı belirtilmektedir.¹²

Uyku ve sirkadiyen ritim bozukluklarının, açlık ve iştah üzerine olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir.¹² Endokannabinoid sistem; iştah, beslenme ve periferik metabolizmayı kontrol eden biyolojik bir sistem olup, sirkadiyen süreçler ile düzenlenmektedir. Endokannabinoidlerin iştah artırıcı etkilerine aracılık eden kannabinoid reseptörü Tip 1'in endojen ligandı 2-araşidonil gliserol (2-AG)ün dolaşımdaki seviyelerinin günlük bir varyasyonu bulunmaktadır.

Uyku kısıtlaması, 2-AG seviyelerinde yükselmeye neden olarak, iştah ve atıştırma tüketiminde artışa neden olmaktadır. Bu bulgular, yetersiz uykunun endokannabinoid sistemin aktivasyonu ile aşırı besin alımına neden olarak obezite ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk oluşturduğunu göstermektedir.⁴⁴ Ayrıca uyku kısıtlamasının ghrelin hormon salınımını yükselterek, besin tüketimini artırdığı belirtilmektedir.⁴⁵ Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının, sirkadiyen ritim ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁶ Sirkadiyen ritim bozukluğunun, mikrobiyotada enerji dengesinde rol alan bakteri profilini değiştirerek, kardiyovasküler hastalıklara neden olabileceği belirtilmektedir.⁴⁵ Şekil 2'de beslenme, uyku ve gün ışığının sirkadiyen sistem üzerine etkisi gösterilmiştir.⁴⁷

SONUÇ

Beslenme, sirkadiyen ritmi etkilerken, sirkadiyen ritim bozukluklarının da beslenmeyi etkileyebileceği belirlenmiştir. Sirkadiyen ritimler ve beslenme arasındaki ilişkiyi değerlendiren krono-beslenme kavramına olan ilgi son yıllarda giderek artış göstermiştir. Yapılan çalışmalar, krono-beslenmenin metabolik sağlık üzerinde çeşitli etkileri olduğunu düşündürmektedir. İlk olarak sirkadiyen ritimlerdeki değişiklikler, Bmal1 ve Clock gibi saat genleri yoluyla sindirim ve emilimi içeren besin metabolizmasının işlevlerini etkilemektedir. Bununla bir-



ŞEKİL 2: Beslenme, uyku ve gün ışığının sirkadiyen sistem üzerine etkisi. (47. kaynaktan esinlenerek yapılmıştır.)

likte spesifik besin bileşenlerinin, sirkadiyen ritimleri değiştirdiğini (ilerlettiğini veya geciktirdiğini) gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Öğün zamanlaması, sirkadiyen sistemin işleyişini etkilemektedir; örneğin kahvaltı öğününü atlamanın obezite riskini artırdığına dair kanıtlar bulunmakla birlikte farklı görüşler de ele alınmaktadır.

Beslenme ve sirkadiyen ritim arasındaki çift yönlü etkileşime ek olarak yetersiz ve kalitesiz uykunun da vücudun ritimlerini bozduğu bilinmektedir. Bozulan ritimlerin artan besin alımı, düzensiz beslenme profilleri ve olumsuz metabolik etkileşimle kronik hastalıklar için başlıca risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak beslenme, uyku ve sirkadiyen ritim arasında birbirini etkileyen 3'lü bir döngü bulunmaktadır. Krono-beslenme ve kardiyometabolik sağlık arasındaki etkileşimi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Ezgi Arslan, Tuğçe Özlü, Emre Batuhan Kenger; **Tasarım:** Ezgi Arslan, Tuğçe Özlü, **Denetleme/Danışmanlık:** Emre Batuhan Kenger, Can Ergün; **Analiz ve/veya Yorum:** Ezgi Arslan, Tuğçe Özlü; **Kaynak Taraması:** Ezgi Arslan, Tuğçe Özlü; **Makalenin Yazımı:** Ezgi Arslan, Tuğçe Özlü; **Eleştirel İnceleme:** Emre Batuhan Kenger, Can Ergün.

KAYNAKLAR

- Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018;84:11-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020;10(1):6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Johnston JD, Ordovás JM, Scheer FA, Turek FW. Circadian rhythms, metabolism, and chrononutrition in rodents and humans. *Adv Nutr*. 2016;7(2):399-406. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mason IC, Qian J, Adler GK, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(3):462-472. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Almoosawi S, Vingeliene S, Gachon F, Voortman T, Palla L, Johnston JD, et al. Chrono-type: implications for epidemiologic studies on chrono-nutrition and cardiometabolic health. *Adv Nutr*. 2019;10(1):30-42. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Arola-Amal A, Cruz-Carrión Á, Torres-Fuentes C, Ávila-Román J, Aragonés G, Mulero M, et al. Chrononutrition and polyphenols: roles and diseases. *Nutrients*. 2019;11(11):2602. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Tahara Y, Shibata S. Chrono-biology, chronopharmacology, and chrono-nutrition. *J Pharmacol Sci*. 2014;124(3):320-35. [Crossref] [PubMed]
- Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res*. 2009;46(3):245-7. [Crossref] [PubMed]
- Laermans J, Depoortere I. Chrono-obesity: role of the circadian system in the obesity epidemic. *Obes Rev*. 2016;17(2):108-25. [Crossref] [PubMed]
- Goel N, Stunkard AJ, Rogers NL, Van Dongen HP, Allison KC, O'Reardon JP, et al. Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome. *J Biol Rhythms*. 2009;24(1):85-94. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Madzima TA, Panton LB, Fretti SK, Kinsey AW, Ormsbee MJ. Night-time consumption of protein or carbohydrate results in increased morning resting energy expenditure in active college-aged men. *Br J Nutr*. 2014;111(1):71-7. [Crossref] [PubMed]
- Broussard JL, Van Cauter E. Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(5):353-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Yoshida C, Shikata N, Seki S, Koyama N, Noguchi Y. Early nocturnal meal skipping alters the peripheral clock and increases lipogenesis in mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9(1):78. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Cano P, Cardinali DP, Rios-Lugo MJ, Fernández-Mateos MP, Reyes Toso CF, Esquifino AI. Effect of a high-fat diet on 24-hour pattern of circulating adipocytokines in rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(10):1866-71. [Crossref] [PubMed]
- Barnea M, Madar Z, Froy O. High-fat diet delays and fasting advances the circadian expression of adiponectin signaling components in mouse liver. *Endocrinology*. 2009;150(1):161-8. [Crossref] [PubMed]
- Gao Y, Gan T, Jiang L, Yu L, Tang D, Wang Y, et al. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int*. 2020;37(1):29-46. [Crossref] [PubMed]
- Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med*. 2015;72(1):72-8. [Crossref] [PubMed]
- Toyoura M, Miike T, Tajima S, Matsuzawa S, Konishi Y. Inadequate sleep as a contributor to impaired glucose tolerance: a cross-sectional study in children, adolescents, and young adults with circadian rhythm sleep-wake disorder. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(4):557-64. [Crossref] [PubMed]
- Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014;63(6):1860-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]

20. Yu JH, Yun CH, Ahn JH, Suh S, Cho HJ, Lee SK, et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1494-502. [Crossref] [PubMed]
21. von Schnurbein J, Boettcher C, Brandt S, Karges B, Dunstheimer D, Galler A, et al. Sleep and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(1):143-9. [Crossref] [PubMed]
22. Kelly RM, Finn J, Healy U, Gallen D, Sreenan S, McDermott JH, et al. Greater social jetlag associates with higher HbA1c in adults with type 2 diabetes: a cross sectional study. *Sleep Med.* 2020;66:1-9. [Crossref] [PubMed]
23. Roßbach S, Diederichs T, Nöthlings U, Buyken AE, Alexy U. Relevance of chronotype for eating patterns in adolescents. *Chronobiol Int.* 2018;35(3):336-47. [Crossref] [PubMed]
24. Kanerva N, Kronholm E, Partonen T, Ovaskainen ML, Kaartinen NE, Kontinen H, et al. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. *Chronobiol Int.* 2012;29(7):920-7. [Crossref] [PubMed]
25. Arora T, Taheri S. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(1):39-44. [Crossref] [PubMed]
26. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P, et al; American Heart Association Obesity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Meal Timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(9):e96-121. [Crossref] [PubMed]
27. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL, et al. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2523-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Mu-oz JSG, Ca-avate R, Hernández CM, Cara-Salmerón V, Morante JH. The association among chronotype, timing of food intake and food preferences depends on body mass status. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(6):736-42. [Crossref] [PubMed]
29. Teixeira GP, Mota MC, Crispim CA. Eveningness is associated with skipping breakfast and poor nutritional intake in Brazilian undergraduate students. *Chronobiol Int.* 2018;35(3):358-67. [Crossref] [PubMed]
30. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL. The relationship between breakfast skipping, chronotype, and glycemic control in type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2014;31(1):64-71. [Crossref] [PubMed]
31. Adolphus K, Lawton CL, Champ CL, Dye L. The effects of breakfast and breakfast composition on cognition in children and adolescents: a systematic review. *Adv Nutr.* 2016;7(3):590S-612S. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Field AE, Colditz GA. Longitudinal study of skipping breakfast and weight change in adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(10):1258-66. [Crossref] [PubMed]
33. Kobayashi F, Ogata H, Omi N, Nagasaka S, Yamaguchi S, Hibi M, et al. Effect of breakfast skipping on diurnal variation of energy metabolism and blood glucose. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(3):e201-98. [Crossref] [PubMed]
34. Ogata H, Kayaba M, Tanaka Y, Yajima K, Iwayama K, Ando A, et al. Effect of skipping breakfast for 6 days on energy metabolism and diurnal rhythm of blood glucose in young healthy Japanese males. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(1):41-52. [Crossref] [PubMed]
35. Zilberter T, Zilberter EY. Breakfast: to skip or not to skip? *Front Public Health.* 2014;2:59. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Demir I, Toker A, Zengin S, Laloglu E, Aksoy H. Oxidative stress and insulin resistance in policemen working shifts. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016;89(3):407-12. [Crossref] [PubMed]
37. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002;75(8):562-8. [Crossref] [PubMed]
38. Ye L, Gu W, Chen Y, Li X, Shi J, Lv A, et al. The impact of shift work on glycemic characteristics assessed by CGM and its association with metabolic indices in non-diabetic subjects. *Acta Diabetol.* 2020;57(1):53-61. [Crossref] [PubMed]
39. Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T, et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2013;30(4):470-7. [Crossref] [PubMed]
40. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4612-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Oda H. Chrononutrition. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015;61 Suppl:S92-4. [Crossref] [PubMed]
42. Yamajuku D, Okubo S, Haruma T, Inagaki T, Okuda Y, Kojima T, et al. Regular feeding plays an important role in cholesterol homeostasis through the liver circadian clock. *Circ Res.* 2009;105(6):545-8. [Crossref] [PubMed]
43. Koren D, O'Sullivan KL, Mokhlesi B. Metabolic and glycemic sequelae of sleep disturbances in children and adults. *Curr Diab Rep.* 2015;15(1):562. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, de Wit H, et al. Sleep restriction enhances the daily rhythm of circulating levels of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Sleep.* 2016;39(3):653-64. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Broussard JL, Kilkus JM, Delebecque F, Abraham V, Day A, Whitmore HR, et al. Elevated ghrelin predicts food intake during experimental sleep restriction. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(1):132-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab.* 2014;20(6):1006-17. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Gombert M, Carrasco-Luna J, Pin-Arboledas G, Codo-er-Franck P. Circadian rhythm variations and nutrition in children. *JCS.* 2018;8(1):e60-6. [Crossref]