

# Sirkadiyen Ritim, Sağlık ve Beslenme İlişkisi

## Circadian Rhythm, Health and Nutrition Relationship: Review

Saniye SÖZLÜ,<sup>a</sup>  
Nevin ŞANLIER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Gazi Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.12.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 22.06.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Saniye SÖZLÜ  
Gazi Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
saniyekoyuncu05@gmail.com

**ÖZET** Sirkadiyen ritim; dünyanın kendi eksenini etrafında yaklaşık 24 saat süren dönüşünün canlılar üzerinde oluşturduğu biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal ritimlerin tekrar edilmesi olarak tanımlanmaktadır. Sirkadiyen sistemler bir hiyerarşi içinde olup, merkezi ve periferik olmak üzere iki yapı tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamusta yer alan merkezi zamanlayıcı suprakiazmatik nükleus (SCN) için ışık en önemli zamanlayıcıdır. Işığın yanı sıra melatonin, sıcaklık, jet-lag ve vardiya değişim durumu da ritmi etkileyen etmenler arasındadır. Karaciğer, pankreas, iskelet kasını içine alan birçok periferik dokular içerisindeki periferik zamanlayıcılar SCN'den gelen sinyaller ile yönetilmektedir. Ancak, SCN ile birlikte beslenme de periferik dokular için potansiyel bir zamanlayıcıdır. "Yanlış" sirkadiyen zamanda enerji alımı sonucu gelişen sirkadiyen bozulma, vücut ağırlığının artmasına neden olabilir ve bu durum beslenme zamanının sirkadiyen bozulma ile görülen metabolik bozulmaya katkı sağlayan önemli bir faktör olduğunu destekler. Modern teknoloji ile beraber vardiyalı ve gece çalışan işçi sayısı artmakta, bunun paralelinde yanlış sirkadiyen zamanda beslenme sıklığı da artabilmektedir. Sirkadiyen ritmin düzensizliği metabolik sendrom, obezite ve Tip 2 diyabetin başlangıcı, kardiyovasküler hastalıklar, vücut ağırlığı ve lipit düzeyleri ile ilişkilidir. Beslenme, hem saat çıktısı hem de periferik dokular için saat girdisi olan sirkadiyen bir olaydır. Ghrelin, leptin, glukoz, insülin aracılığıyla periferik dokulardan beyne geri dönüş yaptığı için sirkadiyen beslenme metabolik denge için önemli olan metabolizma ve saatin iç içe geçmesine katkı sağlar. Bu nedenle bu çalışma insanlar üzerindeki biyolojik döngüleri, beslenme durumlarını tanımlamak ve hastalıklar üzerine etkisini incelemek amacıyla planlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sirkadiyen ritim; beslenme bilimleri; metabolizma

**ABSTRACT** Circadian rhythm is the every 24 hours repetition of biochemical, physiologic and behavioural rhythms that are generated by the 24-hours rotation of the earth around its own axis. Circadian systems are hierarchic and they are controlled by two structures which are called central and peripheral. Light is the most important timer for suprachiasmatic nucleus (SCN), the central timer located in the hypothalamus. In addition to light, there are also other factors affecting the rhythm such as melatonin, temperature, jet-lag and shift change. Peripheral timers within many peripheral tissues that include liver, pancreas and skeletal muscle are managed by signals coming from SCN. However, nutrition, as well as SCN, is also a potential zeitgeber for peripheral tissues. Circadian disruption due to energy intake in "wrong" circadian time may result in weight gain; thus, this phenomenon supports the idea that nutrition time is an important factor that leads to metabolic disruption occurring with circadian disruption. With modern technology, the number of night and shift workers is increasing; thus accordingly, nutrition in wrong circadian time may become more frequent. Circadian rhythm disorder is related to metabolic syndrome, obesity and Type 2 diabetes onset, as well as cardiovascular diseases, bodyweight and lipid levels. Nutrition is a circadian action, which has both time output, and time input for peripheral tissues. Circadian nutrition, as it returns to the brain from peripheral tissues via ghrelin, leptin, glucose, insulin, contributes to intertwinement of metabolism and time, which is significant for metabolic balance. This compilation, thus, has been planned with a view to define biologic cycle, nutrition cases as well as to examine their effects on diseases.

**Keywords:** Circadian rhythm; nutritional sciences; metabolism

**B**iyolojik ritim, siyanobakterilerinden insanlara kadar birçok canlının dış dünyada tekrar eden fiziksel etkenlere karşı gösterdikleri döngüsel, biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal yanıtlar olarak adlandırılmaktadır.<sup>1</sup> Biyolojik ritimler döngü süreleri göz önüne alınarak ultradiyen, sirkadiyen, infradiyen ve sirkannual gibi alt gruplara ayrılmaktadır.<sup>2</sup> Ultradiyen ritimler, bir günde birden fazla döngüsü olan ritimler iken; haftalar ya da aylar süren ritimler infradiyen, yaklaşık yılda bir tekrar eden ritimler de sirkannual ritimler olarak adlandırılmaktadır. Sirkadiyen ritimler (Latince karşılığı: circa=yaklaşık, dies=bir gün) ise yaklaşık bir gün süren ritimlerdir. İnsandaki en belirgin sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık döngüsündeki ritmik değişikliklerdir.<sup>3</sup> Erişkin bir insanın günde ortalama 8 saat uyku, 16 saat uyanıklık süresi bulunmaktadır.<sup>2</sup>

İnsan, gündüz yaşama özelliği sergileyen “diurnal” bir canlıdır. Beslenme, egzersiz, çalışma gibi çoğu aktiviteyi gün içinde yapmakta ve geceleri de dinlenmektedir. İnsanlardaki içsel metabolik saat, zaman ipuçları sunarak metabolik reaksiyonlar ile planlanan aktiviteler arasında senkronizasyonu sağlamaktadır. Ancak, modern yaşamla birlikte bu hassas sistemde giderek artan değişimler meydana gelmektedir. Modern hayatın insanlara sunduğu vardiyalı çalışma saatleri, gece çalışma, gece yeme sendromu [night eating syndrome (NES)] ve uyku bozuklukları içsel ritmi bozabilmektedir. İç saat ve metabolik ritim arasındaki bozulmuş senkronizasyon enerji dengesini etkilemekte ve obezite, diyabet ve kalp hastalıklarının da içinde yer aldığı metabolik hastalık risklerini artırmaktadır.<sup>4</sup>

Bu çalışmanın amacı, insanlarda etkili olan biyolojik döngüler ile bunun beslenme durumu ve hastalıklar üzerine etkisini incelemektir.

## SİRKADİYEN RİTİM

Sirkadiyen ritim; dünyanın kendi eksenini etrafında yaklaşık 24 saat süren bir dönüşünün canlılar üzerinde oluşturduğu biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal ritimlerin bir gün içerisinde tekrar edilmesi olarak tanımlanmaktadır.<sup>5</sup> Yirmi dört saatte tamamlanan bu eşsiz zamanlama sistemi dünyanın

rotasyonu ve gece-gündüz geçişlerinin yanı sıra; gel-git olayları, jeomanyetik etkiler, besin durumu ve sosyal etkileşimler tarafından da etkilenmektedir.<sup>6</sup>

Sabit çevresel koşullar altında (hiçbir zaman ifadesinin olmadığı durumda), insanlarda ritmin yaklaşık 24,8 saatte bir kendini tekrarladığı gösterilmiştir.<sup>7</sup> Memelilerde ritmin bu belirli sürelerde başlama-sonlanma döngüsünde rol alan, sirkadiyen davranış ritimlerinin oluşumu için ana zamanlayıcı (pacemaker) suprakiazmatik nükleus [suprachiasmatic nucleus (SCN)]’tur.<sup>8,9</sup> SCN, anterior hipotalamusta, 4. ventrikül ortalarında, optik kiazma üzerinde her iki hemisferde orta hat yanında sağlı sollu birer adet bulunmaktadır. Bu yapı, küçük çaplı (10 mm) ve yaklaşık 20.000 ile 100.000 arasında değişen sayıda hücre ve nöronal hücrelerin yanı sıra, kendisine yöneticilik özelliği kazandırmış olan glial hücreleri içermektedir.<sup>8,10</sup>

SCN, zaman verici sinyaller değerlendirilerek senkronize edilmektedir ve SCN için en önemli zamanlayıcı (zeitgeber) ışıktır. Retinadaki özelleşmiş ganglion hücrelerinden ışık sinyali alınarak retinohipotalamik traktus (RHT) ile SCN’ye getirilmekte ve burada yorumlanmaktadır.<sup>11</sup> Ancak, SCN’de oluşturulan sinyallerin beyinde veya organizmanın diğer bölgelerinde bulunan osilatörlere nasıl ulaştığı tam olarak aydınlatılamamıştır. SCN’de yer alan nöronların transforme edici büyüme faktörü alfa [transforming growth factor alfa (TGF- $\alpha$ )], prokiteticin-2 (PK-2), gama amino bütirik asit (GABA), vazoaaktif intestinal peptit (VIP) ve arginin-vazopressin peptit (AVP) gibi bazı hormon ve nörotransmitterlerin sentez ve salınımını ritmik bir şekilde gerçekleştirdiği bilinmektedir.<sup>3</sup> SCN’nin direkt etkilediği mekanizmalar içerisinde beslenme, uyku-uyanıklık döngüsü, glukoz metabolizması, insülin sekresyonu, öğrenme ve hafıza gibi önemli metabolik süreçler yer almaktadır.<sup>12</sup>

İnsan gibi karmaşık bir canlının sadece merkezi saat tarafından yönetilemeyeceği düşüncesiyle yapılan çalışmalar sonucunda, SCN’ye ek olarak, periferik dokular içerisinde (karaciğer, pankreas, iskelet kası, barsak ve adipoz doku gibi) yer alan periferik zamanlayıcıların da mevcut olduğu ortaya

çıkarılmıştır.<sup>13,14</sup> Periferik saatlerden bazıları kendi periyotlarını kendileri belirleyebilseler de genelde SCN'den gelen sinyale göre çalışırlar.<sup>15</sup> Işık, SCN için önemli bir zamanlayıcı olsa da periferik organların günlük ritimleri ışığa duyarlı değildir.<sup>6</sup>

Sirkadiyen ritim birçok fizyolojik ve psikolojik etkiye sahip olup, gün içerisinde hücrenel süreçleri yöneterek geçici uygun yanıtlar sunabilmektedir. Uyku-uyanıklık döngüsü, vücut ısısı, kan basıncı düzenlenmesi, kalp hızı çalışma performansı, melatonin, büyüme hormonu, kortizol ve nörotransmitter sekresyonu gibi çeşitli hormonların sentez ve sekresyonu bunların başlıcalarıdır.<sup>16</sup>

Sirkadiyen ritmi değerlendirmek için sıklıkla kullanılan kriterler vücut ısısı, serum melatonin ve kortizol seviyeleridir. Ayrıca; uyku-uyanıklık, yeme-içme, lökomotor aktivite gibi davranışsal parametreler de sirkadiyen ritmin değerlendirilmesinde kullanılabilir.<sup>17</sup>

## SİRKADİYEN RİTMİN TRANSKRİPSİYONEL VE TRANSLASYONEL MEKANİZMASI

Memeli sirkadiyen ritmi, yaklaşık 24 saatte bir uyarılan "feedback-feedforward" mekanizmalarını içeren transkripsiyonel-translasyonel geri dönüşüm mekanizmalarının birleşmesiyle oluşmuş kompleks bir yapıdır.<sup>18</sup> Saat genleri ve saat ilişkili genler kısmen tanımlanmıştır. Transkripsiyon faktörleri; Clock, Bmal1 (beyin ve kas Arnt-benzeri protein 1), üç Periyot geni (*Per1*, *Per2* ve *Per3*), iki Cryptochrome geni (*Cry1* ve *Cry2*), üç orphan nükleer reseptörü Nr1d1 (nükleer reseptör ailesi alt sınıfı grup 1, üye 1), RevErb- $\alpha$  ve Ror- $\alpha$ 'dır. Transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonunun sirkadiyen regülasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Memelilerde sirkadiyen ritmin transkripsiyonel geri besleme modeli *Cry1*, *Cry2* ve *Per1*, *Per2* proteinleri aracılığıyla olur. *Clock* ve *Bmal1*, *Per* ve *Cry* genleri üzerinde bulunan E-promotor bölgesine bağlanarak bunların ekspresyonunu indükler. *Per* ve *Cry* daha sonra heterodimerize olup nükleustan sitoplazmaya geçerek Clock/Bmal1 tarafından indüklenmiş olan gen ekspresyonunu inhibe ederler.<sup>19</sup> Bu posttranslasyonel regülasyon ise fosforilasyon ve ubiquitinizasyon reaksiyonlarını

içermektedir.<sup>20</sup> PER proteinlerini hedef alan kazein kinazlar (CK1 $\epsilon$  ve CK1 $\delta$ ) ile CRY proteinlerini hedef alan adenosin monofosfat [adenosine monophosphate (AMP)] kinazlar tarafından ilgili proteinlerin fosforilasyonu gerçekleşir. Fosforillenmiş proteinler ise daha sonra ubiquitin ligaz kompleksi tarafından parçalanır.<sup>21</sup> *Per/Cry* kompleksinin parçalanmasıyla döngü yeniden başlar. Posttranslasyonel modifikasyon saat ilişkili proteinlerin translokasyon, dimerizasyon ve/veya degradasyonunun regülasyonu için gereklidir.<sup>20,21</sup>

## SİRKADİYEN RİTMİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

**Işık;** SCN'yi direkt etkilediği için sirkadiyen ritmi etkileyen en önemli faktördür. SCN'de meydana gelen lezyonlarda ışık sorumluluğunu yerine getiremez ve hem lökomotor hem de besin tüketimi davranışlarının sirkadiyen ritmini bozabilir.<sup>9</sup>

**Melatonin;** SCN'nin ana hedef organlarından biri de pineal bezdir. Beyindeki bu küçük yapının önemli işlevlerinden biri karanlığın etkisiyle triptofandan melatonin sentezlemek olup, bu sentez bütün memelilerde ritmiktir. Melatonin salınımı, karanlığın başlangıcından sonra (21.00-22.00'de başlar) artarak gece pik yapmakta (02.00-03.00), daha sonra ışık başlangıcından önce keskin bir düşüş sergileyerek ve 07.00-09.00'da son bulmaktadır.<sup>17</sup>

Melatonin, organizmaya zaman bildirilmesi açısından girdi sinyali olarak görev yapar iken, salınımı SCN tarafından etkilendiğinden çıktı sinyali olarak da işlev görebilmektedir.<sup>22</sup>

**Sıcaklık;** çoğu organizma için sıcaklık güçlü bir uyaran iken, memelilerde dış sıcaklık değişimleri zayıf bir uyaran ajandır.<sup>7</sup> Ancak; fibroblast, karaciğer, böbrek ve akciğeri kapsayan periferik osilatörler sıcaklık değişimine oldukça hassastır.<sup>23</sup>

**Jet-Lag;** farklı zaman bölgeleri arasındaki seyahati tanımlar. Yolculuk sonucu iç saat ile varış yerindeki aydınlık/karanlık döngüsü arasındaki uyumsuzluk birtakım sorunlara yol açabilmektedir. Kişinin biyolojik saati gidilen ülkenin coğrafi saatine, gece-gündüz farkına, uyku düzenine, yeme ve

çalışma saatlerine uyum sağlamada zorlanabilmektedir. Bu kişilerde uykusuzluk, yorgunluk, iştahsızlık, barsak bozukluğu, zaman ve uzaklık algısı bozukluğu, tepki zamanının uzaması, yargı ve bellek kusurları, bulanık görme, bedensel ağrılar ve terleme gibi sıkıntılar gözlenebilmektedir.<sup>24</sup>

Bireyin iç saatinin daha geç bir saate (2 saat kadar ileriye) ayarlanması, daha erken bir saate (2 saat öne) ayarlanmasından daha kolay olduğu için batıya yapılan uzun süreli yolculuklar, doğuya yapılan yolculuklara göre kişiler üzerinde daha az rahatsızlıklara neden olmaktadır. Jet lag yaşayan kişinin yeni zaman bölgesine alışması bireyin sirkadiyen saatine ve kat edilen zaman bölgesi sayısına bağlıdır. Yolculuk sırasında ne kadar çok zaman bölgesi geçilirse saatin yeniden ayarlanması o kadar zor gerçekleşmektedir.<sup>25</sup> Bu nedenle sirkadiyen ritmin varılan bölgeye yeniden uyarlanabilmesi ve jet-lag etkisinin bireyler üzerinde oluşturduğu olumsuzlukların daha aza indirgenmesi için, gidilecek yere varıldıktan sonra tüketilecek öğünlerin yerel zaman dilimine uygun olması, dehidratasyonun önlenmesi amacıyla bol miktarda sıvı tüketilmesi ve uçuş sonuna kadar kafein ve alkol içeren içeceklerin tercih edilmemesinde fayda vardır.<sup>26</sup>

**Vardiya değişim durumu (shift work);** standart çalışma koşullarının dışında gerçekleşen çalışma şeklini ifade etmektedir. Gece tutulan nöbetler, rotasyonlu iş değişimleri, sabit gece işleri bu tanım dâhilinde yer almaktadır.<sup>25</sup> Kişi, ritmi gereği dinlenme durumunda olması gerekirken aktiftir, bu süreç sirkadiyen ritmin bozulmasına yol açmaktadır. Ritmin senkronizasyonunun bozulmasıyla total uyku miktarı azalmakta ve bu popülasyondaki bireylerin gastrointestinal problemler, metabolik sendrom, diyabet, kalp hastalıkları, hipertansiyon, kanser gibi ciddi hastalıklara yakalanma riski artmaktadır.<sup>27-31</sup>

Gece çalışan vardiyalı işçiler, sıklıkla artmış postprandiyal serum glukoz ve insülin seviyesinin sergilendiği dislipidemi [örneğin; yüksek trigliserid ve/veya düşük yoğunluklu lipoprotein “high density lipoprotein (HDL)”], obezitede artış, diyabet insidansıyla ilişkili olarak dolaşımda artmış in-

flamasyon belirteçlerini sergileyebilmektedirler.<sup>32,33</sup> Vardiyalı işçilerle normal işçilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, vardiyalı işçilerin daha yüksek beden kitle indeksi (BKİ)’ne sahip olduğu saptanmıştır.<sup>34</sup> Başka bir çalışmada da 27 yıldır çalışan Japon işçiler, vardiyalı ya da gündüz çalışan işçiler olarak iki grupta incelenmiş ve vardiyalı çalışanların obez olma oranının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>35</sup>

Bazı vardiyalı işçiler hafta sonu normal günlük aktivite düzenini tekrar yakalamaya çalışır iken, bazıları düzenli olarak gece yaşamını devam ettirmektedir. Bu iki grup arasında bile metabolik hastalıklara yakalanma riskleri farklılık göstermektedir. Sürekli faz değişimleri ikinci bir strese neden olarak hastalık riskini artırmaktadır.<sup>36</sup> Fujino ve ark., vardiyalı çalışanlarda iskemik kalp hastalıkları insidansında artış saptamışlardır. Ancak sabit gece çalışanlarında bu durum tespit edilmemiştir.<sup>37</sup>

## ■ RİTİM VE METABOLİZMA İLİŞKİSİ

### BESİNLERLE UYARILAN OSİLATÖRLER

SCN’den bağımsız olan başka bir iç osilatör varlığı düşüncesiyle yapılan çalışmalar sonucunda, 1970’li yılların sonlarında beslenmeyle uyarılan yapılar keşfedilmiş ve beslenmeyle uyarılan osilatörler [food-entrainable oscillator (FEO)] olarak adlandırılmıştır.<sup>36</sup> Beslenme, metabolik süreçler ve sirkadiyen ritim arasındaki önemli ilişkinin altında yatan periferik dokular için potansiyel bir zamanlayıcıdır.<sup>38</sup> Bu periferik FEO’lar aynı zamanda ışık uyarını da alabilmektedir. Bu olay FEO’ların anatomik olarak yerinin dorsomedial hipotalamus (DMH) olabileceğini, esas görevlerinin ise beslenme ile aktivite arasındaki bağlantıyı sağlamak olduğunu düşündürmektedir. FEO’ların tek başına mı çalıştığı yoksa ışıkla uyarılan osilatörler [light-excited oscillator (LEO)] ile birlikte mi çalıştığı henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak tahminler FEO ve LEO’nun birlikte çalıştığı yönündedir. Beslenme düzeninin bozulması ya da değiştirilmesi hâlinde periferik organların kendi ritmini oluşturmaları FEO’nun DMH haricinde periferik organlara da dağıldığını düşündürmektedir.<sup>39</sup>

## GECE YEME SENDROMU

NES ve uykuyla-ilişkili yeme bozuklukları [sleep-related eating disorder (SRED)] gece bilinçli veya bilinçsiz yemek tüketimini temsil eden yeme bozukluklarıyla ilişkili iki hastalıktır.<sup>40</sup> Gece 1-4 kez uyanabilen NES'li bireylerin uyanma sebeplerinin %74'ü besin tüketimiyle ilişkilendirilmekte ve günlük enerji gereksinimlerinin %50'den fazlasını gece boyunca tükettikleri besinlerden karşıladıkları bildirilmektedir.<sup>41</sup> NES olan hastaların kaymış beslenme ritimlerinin, metabolik sendroma katkı sağlayabilecek aydınlık-karanlık döngüsünün ve metabolik sinyaller arasındaki ritmin bozulmasına neden olabileceği düşünülmektedir.<sup>42</sup>

NES olan hastalar, gecikmiş melatonin ritmi ve bir faz ilerlemiş oreksijenik grelin (ağırlıklı olarak gastrointestinal sistemden salgılanan) ritimleri sergilemekte ve grelin ritminin aralığı da azalmaktadır.<sup>43</sup>

Yapılan bir çalışmaya göre, NES olup kahvaltı yapmayanların, kahvaltı yapanlara göre kilolu olmaya yatkınlığı daha fazladır.<sup>41</sup> Yapılan başka bir çalışmada, saat 20.00'den sonra enerji alımının uyku zamanlaması ve süresi gibi uyku alışkanlıklarından bağımsız olarak daha yüksek BKİ'ye neden olacağına işaret edilmektedir.<sup>44</sup> "Yanlış" sirkadiyen zamanda enerji alımı sonucu gelişen sirkadiyen bozulma ağırlık kazanımına neden olabilmektedir. Bu durum, beslenme zamanının, sirkadiyen bozulma ile görülen metabolik bozulmaya katkı sağlayan önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir. Enerji alımı veya fiziksel aktivitede önemli değişiklikler yapmaksızın, besin alım zamanını değiştirmek gibi davranışsal değişikliklere dayanan koruyucu bir stratejiyle obezitenin ve obeziteyle ilişkili kardiyometabolik hastalıkların giderek artan insidansı yavaşlatılabilmektedir.<sup>45</sup>

## BESİN SİNYALİNE YANIT

Besinlerin bir sinyale dönüşmesi ve sonra buna hücre/organ/organizma düzeyinde yanıt verilmesi oldukça karışık mekanik ve moleküler bir dizi olayı kapsamaktadır. Temelde besinlerin sindirim işleminin ardından intestinal mukoza ile etkileşime geçmesiyle humoral ya da vagal sinyaller oluşmaktadır. Bu durumda sindirim sistemi ve beyin iş bir-

liğiyle bir uyarı gerçekleştirilmiş olur. Besinlerin sindirimini de kapsayan metabolik faaliyetlerin tümü sirkadiyen saat tarafından oluşturulan ritme tabidir; yani besin sinyalizasyon yolağı ve elde edilen yanıtlar ritmiktir.<sup>36</sup>

*Karbonhidrat metabolizmasının sirkadiyen kontrolü:* İnsanlarda glukoz metabolizmasında zamana bağımlı osilatörlerin önemi bütün vücut düzeyinde gözlemlenmiştir.<sup>46</sup> Glukoz iç dengesi, ekzojen (alım/sindirim/emilim) ve endojen (glukoneogenez) gibi glukoz girdileriyle düzenlenmektedir. Karaciğer sirkadiyen saati glukoneogenez ve glukojen dönüşümünü de kapsayan glukoz iç dengesinde çeşitli yollarda önemli rol oynamaktadır. Kas dokusu gibi ekstrahepatik dokular da glukoz dengesine önemli katkı sağlamaktadır. Karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlayan hepatik ve ekstrahepatik dokuların yanı sıra, karbonhidrat metabolizması SCN ile de kontrol edilmektedir. Örneğin; SCN'nin alınması veya sirkadiyen saat bileşiklerinin genetik manipülasyonu sonucunda glukoz iç dengesi bozulabilmektedir.<sup>47,48</sup>

*Protein ve aminoasit metabolizmasının sirkadiyen kontrolü:* Otonom hücre sirkadiyen saatleri ile biyolojik süreçlerin geçici düzenlenmesine önemli bir örnek DNA sentezi ve onarımıdır. DNA onarımı oksidatif stresin yüksek olduğu aktif dönemde artar iken, DNA sentezi uyku fazında kısıtlanabilmekte, bu şekilde de saat ilişkili hücreler için mutasyon geçişleri minimize edilebilmektedir.<sup>19</sup>

*Lipit metabolizmasının sirkadiyen kontrolü:* Glukoza benzer bir şekilde lipit metabolizmasının da uyku-uyanıklık ve açlık-tokluk döngüsü gibi sıralanan zamana bağımlı günlük ritimler sergilediği gösterilmiştir.<sup>48</sup> Dallmann ve ark., 10 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada, besin alımı ve uyanıklık durumunun devam ettirilmesi hâlinde bile insanlarda loş ışıkta plazma lipit seviyelerinin ritmik hareketlerinin korunduğunu göstermişlerdir.<sup>49</sup>

## METABOLİZMA VE SAAT

İnsanlar da dâhil bütün memelilerde fizyoloji neredeyse tüm açıdan ritmiktir. Bu yüzden, beyinsel aktiviteleri, kardiyovasküler sistem (kalp atışı ve kalp basıncı), renal aktivite (plazma akımı, idrar üretimi,

kan basıncı, elektrolit ve su dengesi), endokrin sistem (hormonların üretimi ve sekresyonu), metabolizma, immün sistem ve vücut sıcaklığı günlük dalgalanmalara iyi bir şekilde adapte olabilmektedir.<sup>47,50-53</sup> Bu ritimler, çevreden zaman ipuçları almayan sabit koşullar altında olup, çoğunlukla endojen sirkadiyen zamanlama sistemi tarafından yönetilmektedir.<sup>54</sup> Kendi endojen ritimlerinin yanı sıra pek çok faaliyetin ritmi sirkadiyen saatin kontrolü altındadır ve aralarında basit lineer bir ilişki bulunmaktadır. Metabolik olaylar her ne kadar sirkadiyen saate göre yürütülmekte ise de pek çok metabolik parametre saat genlerinin ifadesini etkileyebilmektedir. Dolayısıyla sirkadiyen ritim ve metabolizma ilişkisi çift yönlü incelenmelidir.<sup>14</sup>

### BEYİN SİRKADİYEN RİTİMİ

Merkezi zamanlayıcı olan SCN'nin yanı sıra, periferik dokuların da kendine özgü zamanlayıcıları bulunmaktadır. Beyin de SCN ritmik hareketlerinden bağımsız olabilen dokuya özgü gen ekspresyonu osilatörü sergilemektedir.<sup>55</sup>

Periferik dokular glukoz talebine akut olarak yanıt verir iken, beyin glukoz talebini önceden algılamakta ve bu durum kısmen sirkadiyen ritme göre glukoz ve insülin salgılatmak için periferle iletişimi gerçekleştirmektedir. İnsanlarda insülin salınımı, vücudun gelecek olan glukoz metabolizmasını önceden algılamakta ve sabahın erken saatlerinde en yüksek düzeye çıkmaktadır. Böylece, merkezi saat bireylerin plazma glukoz konsantrasyonunu artırarak ve dokuları glukoz talebine daha hassas hâle getirerek iki ayrı mekanizmayla gelecek olan aktive dönemine hazırlamaktadır.<sup>46</sup>

### KARACİĞER SİRKADİYEN RİTİMİ

Karaciğer de kendine özgü zamanlayıcıya sahip olan dokulardan biridir. Karaciğerin glukoz ve lipid metabolizmasında rol alması, kendine özgü zamanlayıcıları bulundurması karaciğer sirkadiyen saatini metabolik açıdan önemli kılmaktadır.<sup>56</sup> Karaciğer, merkezi saat fonksiyonu altında olsa da karaciğer genlerinin büyük bir çoğunluğu (%80'den fazlası) besin alımı yanıtıyla ritmiktir.<sup>57</sup> Örneğin; memelilerde beslenmenin pik yaptığı dönemde, karaciğer lipolitik enzimlerin regülasyonunu artırarak meta-

bolik ihtiyaca yanıt verir iken, açlık döneminde, yani ihtiyaç olmayan zamanda bu regülasyonu basıncılayarak dengeyi sağlama kabiliyetindedir.<sup>58</sup>

### YAĞ DOKUSU SİRKADİYEN RİTİMİ

Hepatik saate ek olarak, diğer metabolik dokular da gen ekspresyonu için güçlü osilatörler sergilemektedir. Adipoz doku da bunlar arasındadır.<sup>59</sup> Yağ dokusu metabolik homestazla özellikle ilgilidir. Merkezi iki hormon olan leptin ve adiponektin bir sirkadiyen model ile adipositlerden sentezlenmektedir.<sup>60</sup>

Adiponektinin bilinen antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri metabolizma ve vücut ağırlığının düzenlenmesiyle yakından ilişkili olduğundan adiponektinin sirkadiyen salınımı dikkat çekmektedir. Örneğin; azalmış adiponektin insülin direnciyle ilişkili hastalığı olan bireylerde gözlemlenmiştir.<sup>61</sup>

İnsanlarda plazma leptin seviyesi, adiponektinin tersine gecenin geç saatlerinde ve sabahın erken saatlerinde maksimum seviyede salınım sergileyen bir sirkadiyen ritim içindedir. Leptin seviyeleri genellikle artmış yağlanmayla ilişkili olup, insan ve hayvanlarda ağırlık kaybı leptin seviyesindeki azalmayla ilişkilidir. Leptin seviyelerinin salınım sıklığı normal ağırlıktaki kadınlarla karşılaştırıldığında obez kadınlarda daha geniş aralığa sahiptir.<sup>9</sup>

### PANKREAS SİRKADİYEN RİTİMİ

Pankreas kendine ait bir saate sahip olup, pankreatik adacık hücre saatleri üzerindeki son çalışmalar bu hücrelerin insülin üretimi ve kan glukoz dengesi üzerindeki önemini göstermiştir.<sup>62,63</sup> Özellikle pankreas adacık hücrelerinde Clock veya Bmal1 eliminasyonu azalmış glukoz toleransına, bozulmuş insülin sekresyonuna ve adacık hücrelerinin hem büyüklük hem de proliferasyonunda değişikliklere neden olabilmektedir.<sup>64</sup>

### BÖBREK SİRKADİYEN RİTİMİ

Vücuttaki sıvı hacmi, mineral ve elektrolit bileşimi böbrek ve sirkadiyen ritim ile ilişkilendirilmektedir.<sup>65</sup> Böbreğin sirkadiyen ritminin bozulmasının fizyolojik sonuçları hakkında çok az şey bi-

linmekte ve sıvı dengesinin merkezi bir düzenleyicisi olan adrenal bezler de saatin önemli fizyolojik mediyatörleri olarak görülmektedir. Adrenal bez mineralokortikoid ve glukokortikoidleri sentezleyerek bu yolla karaciğerde glukokortikoidlere yanıt veren gen ekspresyonuna katılmaktadır. Adrenal transkriptomun yaklaşık %5'i sirkadiyen saat kontrolü altındadır ve bu genlerin aldosteron salınımına da katkı sağladığı ve bu yüzden kan basıncı dengesinde rol aldığı ifade edilmektedir.<sup>66,67</sup>

## SİRKADİYEN RİTİM VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

### İNSÜLİN DİRENCİ VE OBEZİTE

Gelişmiş ülkeler obezite, hiperlipidemi, hiperglisemi, insülin direnci ve karaciğer yağlanması kapsayan metabolik sendrom olarak da adlandırılan metabolik hastalıklarla ilişkili epidemik sorunlarla karşı karşıyadır.<sup>68</sup> Herhangi bir dokudan alınan mRNA örneklerinin yaklaşık %10'unda transkripsiyonel faktörler görülmüştür. Bu transkripsiyonel faktörler glukoz ile lipit, kolesterol sentezi, yağ asitleri ile safra asitleri ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon metabolizmalarıyla ilişkili farklı biyokimyasal yollardaki hedef genleri düzenlemektedir.<sup>69,70</sup> Bu yüzden çekirdek saat genindeki polimorfizm veya bu metabolik yolların düzenlenmesinde etkisi olan saat-kontrol hormon reseptörlerindeki polimorfizm insanlarda sağlıkla ilgili sorunlara yol açabilmektedir. Örneğin; saat genlerinden *Bmal1* ve *Clock* genlerindeki polimorfizm obezite, Tip 2 diyabet ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur.<sup>71</sup>

Obezite, inflamasyon ve adipokinlerin kan seviyesindeki artışıyla ilişkilendirilmektedir. Bozulmuş sirkadiyen ritimlerin obeziteyi hızlandırabileceği bilinmesine rağmen, obezitenin biyolojik sistemde sirkadiyen ritmi nasıl bozduğu henüz net değildir.<sup>13,71</sup>

Gün içerisindeki makro besin öğelerinin dağılımının obezite ile ilişkili olup olmadığı akla gelen sorulardan biridir. Bu konuyla ilgili yeterli çalışma olmamasına rağmen, uyuma zamanımız yaklaştıkça glukoz toleransının kötüleştiği ve gastrointestinal geçişlerin yavaşladığı göz önüne alınırsa, akşam ye-

meğinin karbonhidrattan zengin olmaması gerektiği düşünülmektedir. Diğer taraftan, kahvaltı süresince karbonhidratların daha kolay metabolize olduğu ve yeterli miktardaki proteinin enerji formuna dönüşümünü sağlayarak sabah dinç olmayı sağladığı bilinmektedir.<sup>15</sup>

Metabolik yollar üzerinde sirkadiyen sistemin yaygın kontrolünden ve özellikle içsel ritimler ile dışsal ritimler (ışık/karanlık, yemeğe ulaşılabilirlik gibi) arasında düzenleyici olarak rol almasından dolayı, sirkadiyen sistemin metabolik hastalıkların görülme sıklığını azaltmak için takip edilebilir bir hedef olabileceği ifade edilmektedir.<sup>72,73</sup>

### KALP HASTALIKLARI

Gün boyunca normal kalp atımı çevresel değişikliklere fizyolojik olarak adapte olmaktadır. Kontraktıl performans, karbonhidrat oksidasyonu, yağ asit oksidasyonu, mitokondriyal fonksiyon, oksijen tüketimi ve bütün metabolik genlerin salınımı günlük değişkenlik göstermektedir. Sirkadiyen saat, günlük iş yükü beklentisi aracılığıyla kardiyak homeostazda önemli bir rol oynamaktadır.<sup>74</sup> İç saat ve dış uyarılar arasında senkronizasyon kaybı olduğunda ise merkezi ve periferik saatler arasında tutarsızlık meydana gelebilmektedir. Bu durumun kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına ve ilerlemesine katkı sağladığı bildirilmektedir.<sup>75</sup>

Kalp hastalıklarından akut miyokardiyal infarktüs [acute myocardial infarction (AMI)] başlangıcı veya pulmoner embolizm sabahın erken saatlerinde pik yapan belirgin bir sirkadiyen değişkenlik sergilemektedir. Miyokardiyal infarktüsün patogeneziyle ilişkili olan kardiyak fonksiyonların çoğunun sirkadiyen çeşitliliğe sahip olduğu saptanmıştır. Örneğin; ilkbaharda gün ışığından yararlanma saatine geçiş (yaz saati) aşamasında, AMI başlangıcı etkilenmekte ve geçişten sonraki ilk üç haftada AMI insidansında önemli derecede artış görülmektedir.<sup>75</sup>

Vardiyalı işçiler kardiyak olaylar açısından daha büyük risk altındadır. Vardiyalı ve vardiyasız çalışan Japon erkek işçilerde vardiya durumu ile kardiyak olaylar arasındaki ilişkinin incelendiği prospektif bir çalışmada; vardiyalı çalışan işçilerin

vardiyasız çalışanlara göre iskemik kalp hastalıklarından dolayı oluşabilecek ölüm risklerinin 2.32 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.<sup>37</sup>

## KANSER

Sirkadiyen genler proteinlerin günlük salınımlarını ortaya çıkaran, sirkadiyen ritimle diğer genlerin salınımını düzenleyen saat fonksiyonlarına sahiptir. Modern yaşam tarzının büyük bir sonucu olan sirkadiyen ritmin bozulması, bu genlerin organizasyonunun ve hücre çoğalmasının bozulmasına neden olan protein salınımına ve daha sonra da tümör oluşumuna neden olmaktadır. Sirkadiyen genler hücre döngüsünün ilerlemesinin düzenlendiği, DNA hasarına yanıt ve genetik stabilitede önemli olan saatle ilişkili olmayan fonksiyonlara da sahiptir. Saatle ilişkili olmayan fonksiyonlar sirkadiyen ritmin bozulması ile kanser arasındaki ilişkiyi oluşturabilmektedir.<sup>76</sup> Sirkadiyen ritmin tekrar düzenlenmesi hastalığın seyrini olumlu etkileyebilmektedir.<sup>77</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Modern teknoloji ile birlikte değişen çevresel etmenler, yaşam koşulları, sık seyahat etmek gibi birçok faktör bireylerin sirkadiyen ritmini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu çerçeveden bakıldığında, metabolik hastalıkların altında yatan mekanizmalardan biri de sirkadiyen ritim düzensizlikleri veya bozuklukları olabilmektedir.

Beslenme, sirkadiyen bir olaydır ve periferik saatler için önemli bir uyarıcıdır. Yeterli ve dengeli beslenmek, ana öğünlerdeki makro besin öge dağılımını günün uygun olan saatlerine göre ayarlamak sirkadiyen ritim dengesi için katkı sağlayabilmektedir. Beslenmenin sirkadiyen ritim üzerinde etkisinin görülebildiği vardiyalı çalışma ve jet-lag vb. durumlar için bazı beslenme önerileri yapılabilmektedir. Jet-lag etkisini hafifletmek için gidilecek yere vardıldıktan sonra öğünlerin yerel

zaman dilimine uygun olması, dehidratasyonu önlemek için bol miktarda sıvı tüketilmesi, seyahat edilen yere varıldığında, yüksek proteinli kahvaltı ve düşük proteinli yüksek karbonhidratlı bir akşam yemeği tercih edilmesi ve yolculuk boyunca kafein ve alkol içeren içecekler tercih edilmemesi bu önerilerin başlıcalarıdır.

Vardiyalı çalışan işçilerde sindirim problemleri görülebildiği için posa içeriği yüksek besinler, taze sebze ve meyveler, beyaz ekmek yerine tam buğday ekmeği ya da esmer ekmekler, pirinç yerine bulgur tercih edilmesine önem verilmelidir. Basit karbonhidratlar kan şekerinde düzensizliklere neden olabileceğinden kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir. İnsanlar diurnal canlılar olduğundan, metabolizma hızı gündüze göre gece daha yavaştır. Bu yüzden geceleri iş yerinde yemek yemek durumunda kalan bireyler kahvaltıda tüketilen besinlere benzer şekilde daha hafif besinler tüketebilir. Geceleri uyumamak için içilebilecek kahve, çay gibi içeceklerde basit karbonhidrat olması nedeni ile şeker kullanılmamalıdır. Mesai başlamadan önce tüketilen öğünün proteinden (et, süt, balık, süt ürünleri ve yumurta gibi), esansiyel yağlardan (badem, ceviz gibi) ve kompleks karbonhidratlardan (yulaf, kepekli ekmek, bulgur gibi) zengin içeriğe sahip olması, gece boyunca kan şekerinin dengeli ve zihinsel fonksiyonların aktif olmasına katkı sağlayabilir.

### Çıkar Çatışması

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Nevin Şanher, Saniye Sözlü; **Tasarım:** Nevin Şanher, Saniye Sözlü; **Denetleme/Danışmanlık:** Nevin Şanher, Saniye Sözlü; **Analiz ve/veya Yorum:** Nevin Şanher, Saniye Sözlü; **Kaynak Taraması:** Nevin Şanher, Saniye Sözlü; **Makalenin Yazımı:** Nevin Şanher, Saniye Sözlü.



## KAYNAKLAR

1. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59(9-10):985-1014.
2. Çaliyurt O. [Biological rhythms and mood disorders]. *Duygudurum Dizisi* 2001;5:209-14.
3. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, Turek FW. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett* 2008;582(1):142-51.
4. Feng D, Lazar MA. Clocks, metabolism, and the epigenome. *Mol Cell* 2012;47(2):158-67.
5. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, Jusko WJ. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62(9-10):904-17.
6. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 2010;90(3):1063-102.
7. Refinetti R. Entrainment of circadian rhythm by ambient temperature cycles in mice. *J Biol Rhythms* 2010;25(4):247-56.
8. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol* 2010;72(1):551-77.
9. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev* 2013;93(1):107-35.
10. Fuller CA, Fuller PM. Circadian rhythms. In: Ramachandran VS, ed. *Encyclopedia of the Human Brain*. 1sted. New York: Academic Press; 2002. p.793-812.
11. Do MT, Yau KW. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol Rev* 2010;90(4):1547-81.
12. Hastings MH, Maywood ES, Reddy AB. Two decades of circadian time. *J Neuroendocrinol* 2008;20(6):812-9.
13. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 2010;330(6009):1349-54.
14. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell* 2008;134(5):728-42.
15. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62(9-10):967-78.
16. Schibler U, Sassone-Corsi P. A web of circadian pacemakers. *Cell* 2002;111(7):919-22.
17. Hofstra WA, de Weerd AW. How to assess circadian rhythm in humans: a review of literature. *Epilepsy Behav* 2008;13(3):438-44.
18. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 2008;9(10):764-75.
19. Ederly I. Circadian rhythms in a nutshell. *Physiol Genomics* 2000;3(2):59-74.
20. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010;106(3):447-62.
21. Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature* 2012;491(7424):348-56.
22. Mollaoğlu H, Özgüner MF. [The role of melatonin during aging]. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2005;12(3):52-6.
23. Abraham U, Granada AE, Westermarck PO, Heine M, Kramer A, Herzog H. Coupling governs entrainment range of circadian clocks. *Mol Syst Biol* 2010;6:438.
24. Chassard D, Allaouchiche B, Boselli E. Timing is everything: the pendulum swings on. *Anesthesiology* 2005;103(3):454-6.
25. Kolla BP, Auger RR. Jet lag and shift work sleep disorders: how to help reset the internal clock. *Cleve Clin J Med* 2011;78(10):675-84.
26. Benardot D. Part III: Travel. *Advanced Sports Nutrition*. 2nded. USA: Human Kinetics; 2012. p.198-208.
27. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005;31(3):179-83.
28. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)* 2003;53(2):103-8.
29. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(11):825-8.
30. Gooley JJ. Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37(8):669-76.
31. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep* 2004;27(8):1453-62.
32. Lund J, Arendt J, Hampton SM, English J, Morgan LM. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *J Endocrinol* 2001;171(3):557-64.
33. Copertaro A, Bracci M, Barbaresi M, Santarelli L. Assessment of cardiovascular risk in shift healthcare workers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(2):224-9.
34. Di Lorenzo L, De Pergola G, Zocchetti C, L'Abbate N, Basso A, Pannacchulli N, et al. Effect of shift work on body mass index: results of a study performed in 319 glucose-tolerant men working in a Southern Italian industry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(11):1353-8.
35. Kubo T, Oyama I, Nakamura T, Shirane K, Otsuka H, Kunimoto M, et al. Retrospective cohort study of the risk of obesity among shift workers: findings from the Industry-based Shift Workers' Health study, Japan. *Occup Environ Med* 2011;68(5):327-31.
36. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* 2011;121(6):2133-41.
37. Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, Inaba Y, Koizumi A, Kubo T, et al. A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol* 2006;164(2):128-35.
38. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 2000;14(23):2950-61.
39. Kohsaka A, Bass J. A sense of time: how molecular clocks organize metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18(1):4-11.
40. O'Reardon JP, Peshek A, Allison KC. Night eating syndrome: diagnosis, epidemiology and management. *CNS Drugs* 2005;19(12):997-1008.
41. O'Reardon JP, Ringel BL, Dinges DF, Allison KC, Rogers NL, Martino NS, et al. Circadian eating and sleeping patterns in the night eating syndrome. *Obes Res* 2004;12(11):1789-96.
42. Allison KC, Crow SJ, Reeves RR, West DS, Foreyt JP, Dillillo VG, et al. Binge eating disorder and night eating syndrome in adults with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(5):1287-93.
43. 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.
44. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(7):1374-81.
45. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(11):2100-2.
46. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes* 2001;50(6):1237-43.
47. Asher G, Schibler U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metab* 2011;13(2):125-37.

48. Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol* 2014;222(2):R75-96.
49. Dallmann R, Viola AU, Tarokh L, Cajochen C, Brown SA. The human circadian metabolome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(7):2625-9.
50. Morris CJ, Yang JN, Scheer FA. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog Brain Res* 2012;199:337-58.
51. Firsov D, Tokonami N, Bonny O. Role of the renal circadian timing system in maintaining water and electrolytes homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2012;349(1):51-5.
52. Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol* 2014;52(1):R1-16.
53. Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2013;13(3):190-8.
54. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms - from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13984.
55. Granados-Fuentes D, Prolo LM, Abraham U, Herzog ED. The suprachiasmatic nucleus entrains, but does not sustain, circadian rhythmicity in the olfactory bulb. *J Neurosci* 2004;24(3):615-9.
56. Akhtar RA, Reddy AB, Maywood ES, Clayton JD, King VM, Smith AG, et al. Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol* 2002;12(7):540-50.
57. Vollmers C, Gill S, DiTacchio L, Pulivarthy SR, Le HD, Panda S. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(50):21453-8.
58. Sun Z, Feng D, Everett LJ, Bugge A, Lazar MA. Circadian epigenomic remodeling and hepatic lipogenesis: lessons from HDAC3. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011;76:49-55.
59. Bray MS, Young ME. Circadian rhythms in the development of obesity: potential role for the circadian clock within the adipocyte. *Obes Rev* 2007;8(2):169-81.
60. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2838-43.
61. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930-5.
62. Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD<sup>+</sup> biosynthesis. *Science* 2009;324(5927):651-4.
63. Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia* 2011;54(1):120-4.
64. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010;466(7306):627-31.
65. Saifur Rohman M, Emoto N, Nonaka H, Okura R, Nishimura M, Yagita K, et al. Circadian clock genes directly regulate expression of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE3 in the kidney. *Kidney Int* 2005;67(4):1410-9.
66. Oster H, Damerow S, Hut RA, Eichele G. Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *J Biol Rhythms* 2006;21(5):350-61.
67. Nishijima Y, Kobori H, Kaifu K, Mizushige T, Hara T, Nishiyama A, et al. Circadian rhythm of plasma and urinary angiotensinogen in healthy volunteers and in patients with chronic kidney disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15(4):505-8.
68. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(10):2323-30.
69. McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, Campbell KS, Barber BK, Miller BH, et al. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiol Genomics* 2007;31(1):86-95.
70. Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell* 2006;126(4):801-10.
71. Shi SQ, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol* 2013;23(5):372-81.
72. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med* 2012;4(129):129-43.
73. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab* 2012;15(6):848-60.
74. Lecarpentier Y, Claes V, Duthoit G, Hébert JL. Circadian rhythms, Wnt/beta-catenin pathway and PPAR alpha/gamma profiles in diseases with primary or secondary cardiac dysfunction. *Front Physiol* 2014;5:429.
75. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2011;57(3):249-56.
76. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med* 2012;18:1249-60.
77. Winter SL, Bosnyan-Collins L, Pinnaduwaage D, Andrusis IL. Expression of the circadian clock genes *Per1* and *Per2* in sporadic and familial breast tumors. *Neoplasia* 2007;9(10):797-800.