

ХРОНОБИОЛОШКИ АСПЕКТИ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА

Михаило Ђукић

Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, Београд, Србија

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF METABOLIC SYNDROM

Mihailo Đukić

Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, Belgrade, Serbia

Сажетак

Циљ рада је преглед савремене литературе на тему повезаности циркадијалног система са настанком метаболичких поремећаја који чине метаболички синдром. Урађен је преглед досадашњих истраживања на тему хронобиолошких аспеката у метаболизму и метаболичком синдрому. Примењена је електронска претрага литературе у оквиру базе података *PubMed*. Коришћене су кључне речи: циркадијални, диурнални ритам, метаболички синдром, циркадијална неусклађеност, гликемија, липиди, време obroka. Приказани су резултати студија које су истраживале утицај светлости, исхране, сна и хронотипа на ритмове у метаболизму. Осим тога, приказане су и стратегије које побољшавају циркадијално усклађивање. Оне укључују интервенције које се тичу модулације експозиције светлости, ритма спавања и будности, физичке активности, исхране и хронотерапије. Иако постоји доста података на животињским моделима који показују широку улогу циркадијалног система у метаболизму, на људима има мање испитивања. Још увек је нејасно како и у ком степену се циркадијална и диурнална истраживања на глодарима преводе на људе. Додатни проблеми у тумачењу студија циркадијалног система су последица разлика у дизајну експеримената и контроли спољашњих или фактора понашања, често мале величине узорака и постојање различитих циркадијалних метаболичких фенотипова. Студије показују да постоји циркадијална регулација у више аспеката метаболизма, укључујући глукозу, инсулин, толеранцију на глукозу, нивое липида, потрошњу енергије и апетит. Многи анаболички ритмови код људи достижу врхунац у преподневним или раним поподневним сатима, па би раније током дана било оптимално време за унос хране, а ноћ оптимална за спавање и пост, што побољшава контролу гликемије и олакшава губитак тежине код одраслих. Циркадијална неусклађеност изазвана неадекватним излагањем светлости, сном или уносом хране погоршава контролу гликемије и негативно утиче на факторе укључене у енергетски баланс и губитак тежине, повећавајући ризик од гојазности и дијабетеса. У будућности ће бити значајно истраживати која ткива и органи највише доприносе метаболичким ритмовима и који су молекуларни механизми, стратегије за циркадијалну синхронизацију, интеракције циркадијалног система са факторима старења и болести, као и молекуле који делују на молекуларни сат.

Кључне речи: циркадијални, диурнални ритам, циркадијална неусклађеност, гликемија, липиди, време obroka

Abstract

The aim of this paper was to review the contemporary literature on the relationship between the circadian system and the development of metabolic disorders that constitute metabolic syndrome. A review of prior research studies on chronobiological aspects of metabolism and metabolic syndrome was done. A literature search was done electronically within the *PubMed* database. The following keywords were used: circadian, diurnal rhythm, metabolic syndrome, circadian misalignment, glycemia, lipids, meal timing. The results of studies investigating the impact of light, diet, sleep and chronotype on metabolic rhythms have been presented. In addition, strategies that can improve circadian alignment, including interventions aimed at modulating light exposure, sleep-wake rhythms, physical activity, diet, and chronotherapy have been presented. While there is a wealth of evidence from animal studies showing the circadian system's broad role in metabolism, research in humans is comparatively limited. It is still unclear how and to what extent rodent studies on circadian and diurnal rhythms translate to humans. Additional problems in interpreting circadian studies result from differences in experimental design and control for external or behavioral factors, often small sample sizes, and the existence of different circadian metabolic phenotypes. Studies have shown that there is circadian regulation in multiple aspects of metabolism, including glucose, insulin, glucose tolerance, lipid levels, energy expenditure, and appetite. Many anabolic rhythms in humans peak in the morning and early afternoon, so the optimal time for food intake would be earlier in the day, and the night would be ideal for sleep and fasting, which improves glycemic control and facilitates weight loss in adults. Circadian misalignment caused by inadequate light exposure, sleep, or food intake worsens glycemic control and negatively affects factors involved in energy balance and weight loss, increasing the risk of obesity and diabetes. In the future, it will be important to investigate which tissues and organs contribute most to metabolic rhythms and to examine molecular mechanisms, strategies for circadian synchronization, interactions of the circadian system with factors of aging and disease, as well as molecules that act as molecular clocks.

Keywords: circadian, diurnal rhythm, circadian misalignment, glycemia, lipids, meal timing

Увод

Циркадијални систем организује физиологију, метаболизам и понашање у дневном циклусу циркадијалних ритмова. Реч циркадијални потиче од латинског корена

Introduction

The circadian system organizes metabolism, physiology, and behavior in a daily cycle of circadian rhythms. The term circadian originated from the Latin words *circa* mean-

circa што значи око и *diem* што значи дан, и као сви диурнални ритмови, циркадијални ритмови су периодични обрасци који се понављају отприлике свака 24 сата. Међутим, за разлику од диурналних ритмова, циркадијални ритмови се генеришу ендогено унутар организма и одржавају се чак и у одсуству спољашњих временских знакова. Такви циркадијални ритмови су еволуирали стотинама милиона година да би оркестрирали метаболизам временски одвајајући супротстављене метаболичке процесе (као што су анаболизам и катаболизам) и предвиђајући понављајуће циклусе храњења и гладовања ради оптимизације метаболичке ефикасности [1–3]. Укупни ефекат је да сви процеси – укључујући осетљивост на инсулин, лучење инсулина, синтезу холестерола, оксидацију масти и потрошњу енергије – прате ритам током 24-часовног дана [2, 3, 4].

Метаболички синдром је скуп метаболичких абнормалности које повећавају ризик од кардиоваскуларних болести и дијабетес мелитуса. Главне карактеристике метаболичног синдрома укључују централну гојазност, хипертриглицеридемију, низак ниво HDL холестерола, хипергликемију и хипертензију. Потребно је да постоји три или више од следећих критеријума:

- централна гојазност: обим струка >102 cm (мушкарци), >88 cm (жене)
- хипертриглицеридемија: ниво триглицерида ≥ 150 mg/dL или одређени лекови
- низак HDL холестерол: <40 mg/dL (М) и <50 mg/dL (Ж), или одређени лекови
- хипертензија: крвни притисак ≥ 130 mmHg систолни или ≥ 85 mmHg дијастолни или одређени лекови
- ниво глукозе у плазми наште ≥ 100 mg/dL или одређени лекови [5].

Подаци све више сугеришу да поремећај циркадијалног система повећава ризик од метаболичких болести [6–9]. У студијама глодара, они глодари који имају мутације гена сата (гени који регулишу циркадијални систем) често показују гојазне или дијабетичке фенотипове и поседују дефекте у кључним метаболичким путевима као што су секреција инсулина и глюконеогенеза [3, 10–12]. Неусклађеност циркадијалних ритмова код глодара често их чини хиперфагичним, инсулин-резистентним и хиперлипидемичним [4, 7–9]. У испитивањима на људима, циркадијална неусклађеност на сличан начин подиже нивое глукозе, инсулина и триглицерида [13–15] и смањује потрошњу енергије [16]. Стога је разумевање ових ритмова важно ради усклађивања времена када би требало јести, спавати, бити

ing “around” and *diem* meaning “day,” and like all diurnal rhythms, circadian rhythms are periodic patterns that repeat approximately every 24 hours. However, unlike diurnal rhythms, circadian rhythms are generated endogenously within the organism and they continue to function even in the absence of external time cues. Such circadian rhythms have evolved over hundreds of millions of years to orchestrate metabolism by temporally separating opposing metabolic processes (such as anabolism and catabolism) and by anticipating recurring feeding-fasting cycles to optimize metabolic efficiency [1–3]. The aggregate effect is that an array of metabolic processes – including insulin sensitivity, insulin secretion, cholesterol synthesis, fat oxidation, and energy expenditure – all follow a rhythm across the 24-hour day [2, 3, 4].

Metabolic syndrome is a cluster of metabolic conditions that increase the risk of cardiovascular disease and diabetes mellitus. The main characteristics of metabolic syndrome include central obesity, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, hyperglycemia, and hypertension. Three or more of the following criteria must be present:

- central obesity: waist circumference >102 cm (men), >88 cm (women)
- hypertriglyceridemia: triglyceride level ≥ 150 mg/dL or the use of certain medications
- low HDL cholesterol: <40 mg/dL (men) and <50 mg/dL (women), or the use of certain medications
- hypertension: systolic blood pressure reading of ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure reading of ≥ 85 mmHg or the use of certain medications
- fasting plasma glucose level ≥ 100 mg/dL or the use of certain medications [5].

Data increasingly suggest that disruption of the circadian system increases the risk of metabolic diseases [6–9]. In rodent studies, clock gene mutants i.e. those rodents with mutations in clock genes (genes crucial for regulating the circadian system) often display obese or diabetic phenotypes and possess defects in core metabolic pathways such as insulin secretion and gluconeogenesis [3, 10–12]. Misalignment of circadian rhythms in rodents often makes them hyperphagic, insulin-resistant, and hyperlipidemic [4, 7–9]. In human trials, circadian misalignment similarly elevates glucose, insulin, and triglyceride levels [13–15] and lowers energy expenditure [16]. Therefore, understanding these rhythms is important for timing when to eat, sleep, be exposed to bright light, be physically active, and even when to take medications to reduce the risk of metabolic diseases [17–19].

изложен јаком светлу, бити физички активан, па чак и када треба узимати лекове ради смањења ризика од метаболичких болести [17–19].

Методологија

Извршен је преглед досадашњих истраживања на тему хронобиолошких аспеката у метаболизму и метаболичком синдрому. Примењена је електронска претрага литературе у оквиру базе података *PubMed*. Коришћене су кључне речи: циркадијални, диурнални ритам, циркадијална неусклађеност, гликемија, липиди, време оброка. Посебна пажња посвећена је истраживању фактора који делују на циркадијални систем, као и стратегија које утичу на циркадијалну синхронизацију.

Циркадијални систем

Циркадијални систем припрема организам за ритмичне промене циклуса дана и ноћи. Код сисара, он се састоји од централног сата у супрахиазматском једру (SCN) предњег хипоталамуса и периферних сатова који се налазе у органима попут јетре, панкреаса, мишића и масног ткива. Супрахиазматско једро усклађује ритам са спољним циклусом светлости и таме путем директних сигнала из мрежњаче, а затим преноси сигнале ка периферним сатовима путем хормона (кортизол, мелатонин), нервних путева и регулације телесне температуре (слика 1) [20, 21].

Периферна ткива комбинују сигнале из централног сата са спољним факторима (сан, исхрана и физичка активност) и интрацелуларним ритмовима, како би што ефикасније регулисала метаболизам [22]. Ти интрацелуларни ритмови одржавају се сатним генима и протеинима који функционишу кроз транскрипционо-транслациону повратну петљу (TTFL). Овај механизам је присутан у скоро свим ћелијама и за његово откриће *Jeffery C. Hall*, *Michael Rosbash* и *Michael Young* су награђени Нобеловом наградом за медицину 2017. године [23].

Мутације неких сатних гена повећавају склоност ка метаболичким поремећајима попут гојазности, инсулинске резистенције и дијабетеса типа 2 (T2DM). Варијације гена као што су *ARNTL*, *CLOCK*, *CRY2* и *NR1D1* који функционишу кроз TTFL повезане су са повећаним нивоима гликемије наше, гојазношћу или већим ризиком од настанка T2DM [24].

За разлику од 24-часовног ритма светлост-тама, циркадијални ритам благо одступа од тачно 24 часа, па је

Methodology

A review of prior research studies on chronobiological aspects of metabolism and metabolic syndrome was done. A literature search was performed electronically within the *PubMed* database. The following keywords were used: circadian, diurnal rhythm, circadian misalignment, glycemia, lipids, meal timing. Special attention was paid to the study of factors that affect the circadian system, as well as of strategies that influence circadian synchronization.

Circadian System

The circadian system prepares the body for the rhythmic changes of the day and night cycle. In mammals, it consists of a central clock in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the anterior hypothalamus and a series of peripheral clocks located in organs such as the liver, pancreas, muscle, and adipose tissue. The suprachiasmatic nucleus synchronizes the rhythm with the external light-dark cycle through direct signals from the retina, and then the SCN relays this information to peripheral clocks via hormones (cortisol, melatonin), neural pathways, and body temperature regulation (Figure 1) [20, 21].

Peripheral tissues integrate signals from the central clock with external factors (sleep, diet, and physical activity) and intracellular rhythms to regulate metabolism more efficiently [22]. These intracellular rhythms are maintained by clock genes and proteins that form a transcription-translational feedback loop (TTFL). This mechanism is present in almost all cells and for its discovery *Jeffery C. Hall*, *Michael Rosbash*, and *Michael Young* were awarded the 2017 Nobel Prize in Medicine [23].

Mutations in some clock genes increase susceptibility to metabolic disorders such as obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes (T2DM). Variations in genes such as *ARNTL*, *CLOCK*, *CRY2*, and *NR1D1*, which are part of the TTFL, are associated with elevated fasting blood glucose levels, obesity, or an increased risk of developing T2DM [24].

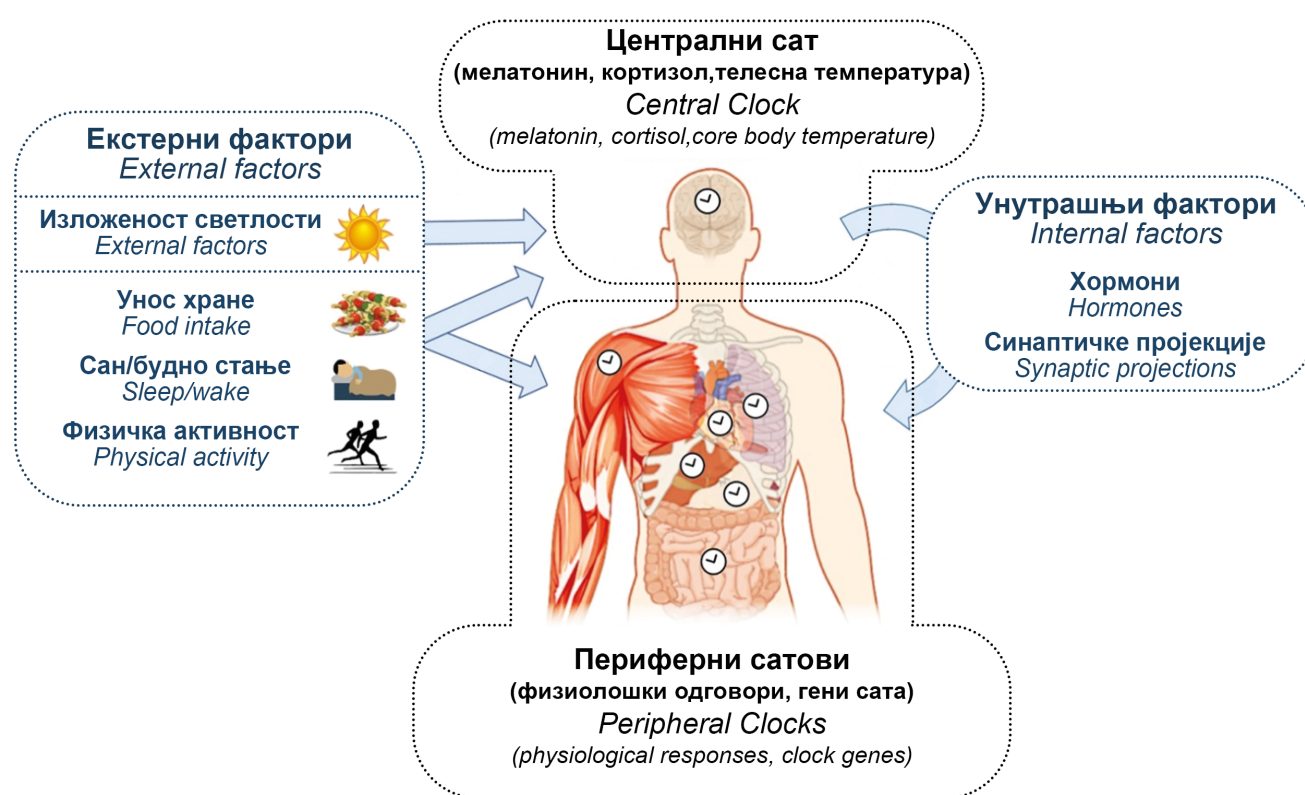
Unlike the 24-hour light-dark cycle, the circadian rhythm deviates slightly from the cycle length of exactly 24 hours, and requires a daily reset. Light is the main *Zeitgeber* ("time giver") for synchronizing the SCN to an accurate 24-hour rhythm. Since most peripheral clocks do not receive light signals directly, they are dependent on other stimuli such as mealtimes and physical activity. Misalignment of the central and peripheral clocks, when their respective *Zeitgebers* are out of sync, can disrupt metabolism be-

потребно његово свакодневно ресетовање. Светлост је главни *Zeitgeber* („онај који даје време”) за синхронизацију SCN-а са тачним 24-часовним ритмом. Како већина периферних сатова не прима директно светлосне сигнале, они су зависни од других стимулуса као што су време оброка и физичка активност. Неусклађеност централног и периферних сатова, када су њихови *Zeitgeber*-и неподударни, може нарушити метаболизам јер два система сата заједнички координирају метаболичке путеве [20, 22, 24].

TTFL укључује гене сата као што су: гени периода (PER1, PER2 и PER3), криптохром гени (CRY1 и CRY2), ARNTL, CLOCK и гени који кодирају нуклеарне рецепторе REV-ERB (NR1D1 и NR1D2) и ROR [24].

cause the two clock systems jointly coordinate metabolic pathways [20, 22, 24].

The TTFL includes clock genes such as: period genes (PER1, PER2 and PER3), cryptochrome genes (CRY1 and CRY2), ARNTL, CLOCK and genes encoding the nuclear receptors REV-ERB (NR1D1 and NR1D2) and ROR [24].



Слика 1. Циркадијални систем

Према: Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84:11–27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017> [25].

Figure 1. Circadian system

According to: Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84:11–27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017> [25].

На метаболизам људи поред циркадијалног система утичу и фактори околине и понашања као што су светлост, сан, унос хране и физичка активност. Излагање јаком светлу и унос хране током дана, као и спавање током биолошке ноћи доводе до усклађивања између централног и периферних сатова. Излагање светлости или узимање хране увече/ноћу, или спавање током дана, доводи до нарушавања метаболизма (слика 2).

In addition to the circadian system, human metabolism is also influenced by environmental and behavioral factors such as light, sleep, food intake, and physical activity. Exposure to bright light and food intake during the daytime, as well as sleeping during the biological night, lead to alignment between the central and peripheral clocks. Exposure to light or food intake in the evening/at night, or sleeping during the daytime, leads to metabolic disruption (Figure 2).



Слика 2. Циркадијална усклађености и неусклађеност

Према: Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84:11–27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017> [25].

Figure 2. Circadian alignment and circadian misalignment

According to: Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84:11–27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017> [25].

У овом одељку биће приказани резултати студија које су истраживале утицај светлости, исхране, трајања и квалитета сна, хронотипа и времена спавања на ритмове у метаболизму.

Светлост

Светлост је главни фактор који утиче на централни сат, стога време, интензитет и трајање излагања светлости имају битан утицај на метаболизам.

- Недовољна дневна изложеност.** Недовољна изложеност јаком светлу током дана може ослабити ритам централног сата и пореметити метаболизам. Неколико студија је показало да јутарња терапија јаким светлом побољшава контролу гликемије и повећава губитак масти. Дневна терапија јаким светлом у трајању од неколико недеља смањила је потребе за инсулином код дијабетичара зависних од инсулина [26, 27]. Јутарња терапија јаким светлом (1300–5000 лукса) током 3–20 недеља такође може да смањи инсулинску резистенцију, телесну тежину и/или масну масу

This section presents the results of studies that investigated the impact of light, diet, sleep duration and sleep quality, chronotype, and sleep timing on metabolic rhythms.

Light

Light is the main factor influencing the central clock, therefore the timing, intensity and duration of light exposure have a significant impact on metabolism.

- Insufficient daytime exposure.** Insufficient exposure to bright light during the daytime may attenuate the central clock's rhythm and impair metabolism. Several studies have shown that morning bright light therapy improves glycemic control and increases fat loss. Daytime bright light therapy for a few weeks has shown potential for reducing insulin requirements for individuals with insulin-dependent diabetes [26, 27]. Morning exposure to bright light therapy (1300–5000 lux) for 3–20 weeks has been also shown to potentially reduce insulin resistance, body weight and/or fat mass [28–32], appetite [30], and it may improve exercise-induced gains in lean mass [28] in obese

[28–32], апетит [30], а може и повећати вежбањем изазван добитак у мршавој маси [28] код одраслих гојазних људи.

2. **Ноћно излагање светлости.** Излагање светлости увече или ноћу је такође повезано са повећаним ризиком од метаболичких болести. Рандомизоване контролисане студије показују да акутно излагање јаком светлу (>500–600 лукса) увече повећава инсулинску резистенцију у односу на пригушено светло (<2–5 лукса) [33]. У студији пресека више од 100.000 жена показана је повезаност изложености јачем светлу у просторији током спавања са вишим BMI, обимом струка и односом струка и кукова [34]. Поред тога, студија је показала да су старије особе које су спавале изложене светлости ноћу (≥ 3 лукса) у односу на оне које су спавале при слабом светлу (<3 лукса) имале 10% повећање у BMI током 10 година [35], више триглицериде и LDL холестерол и нижи HDL холестерол [36].

Време спавања

Фазни помаци у времену спавања, чак и када је трајање спавања непромењено, такође изазивају циркадијалну неусклађеност, што ремети метаболизам глукозе, липида и енергетски метаболизам. *Scheer* и други су показали да циркадијална неусклађеност изазвана 12-сатним кашњењем фазе у сну (и у постуралном циклусу, физичкој активности, оброцима итд) погоршава средње дневне нивое глукозе за 6% и нивое инсулина за 22%, што сугерише смањење инсулинске осетљивости без адекватне компензације β -ћелија [13]. Мета анализа опсервационих студија из 2015. године показала је да сменски радници имају повећан ризик од развоја T2DM [37], а степен повећаног ризика је у корелацији са бројем ноћних смена месечно [38]. Дневно спавање такође смањује потрошњу енергије и мења оксидацију супстрата. Истраживачи *McHill* и други су пријавили да су учесници сагорели 12–16% мање калорија док су спавали током дана (са 9-сатним фазним кашњењем у сну) него када су спавали ноћу [16]. Ово је довело до смањења 24-часовне потрошње енергије за 3%, што би бар делимично могло да објасни повећање телесне тежине код радника у ноћној смени.

Трајање и квалитет сна

Метаанализа проспективних студија из 2015. године показала је да су и особе које спавају кратко и особе које спавају дужи период, као и особе са смањеним субјективним квалитетом сна под повећаним ризиком од развоја T2DM, у односу на предложено оптимално

adults.

2. **Nighttime light exposure.** Exposure to light in the evening or at night has also been associated with an increased risk of metabolic diseases. Randomized controlled trials have shown that acute exposure to bright light (>500–600 lux) in the evening increases insulin resistance relative to dim light (<2–5 lux) [33]. A cross-sectional study of more than 100,000 women has shown that brighter room light while sleeping is associated with a higher BMI, waist circumference, and waist-to-hip ratio [34]. In addition, a study found that elderly adults exposed to light while sleeping at night (≥ 3 lux) in comparison to those who slept in dim light (<3 lux) had a 10% gain in BMI over 10 years [35], had higher triglycerides and LDL cholesterol, and had lower HDL cholesterol [36].

Sleep timing

Phase shifts in the timing of sleep, even when sleep duration is kept constant, also induce circadian misalignment, leading to disruptions in glucose, lipid, and energy metabolism. *Scheer et al.* Have shown that circadian misalignment induced by a 12-hour phase delay in sleep (as well as in the postural cycle, physical activity, meals, etc.) worsens mean daily glucose levels by 6% and insulin levels by 22%, suggesting impairments in insulin sensitivity without adequate β -cell compensation [13]. A 2015 meta-analysis of observational studies found that shift workers have an increased risk of developing T2DM [37], with a stronger correlation observed between the number of night shifts worked per month and the increased risk of developing the disease [38]. Daytime sleep also reduces energy expenditure and alters substrate oxidation. Researchers *McHill et al.* reported that participants burned 12–16% fewer calories while sleeping during the daytime (with a 9-hour sleep phase delay) than when they slept at night [16]. This translated into a 3% decrease in 24-hour energy expenditure, which could at least partially explain weight gain in night-shift workers.

Sleep duration and sleep quality

A 2015 meta-analysis of prospective studies have shown that both short and long sleepers, as well as those with reduced subjective sleep quality, are at increased risk of developing T2DM, compared to the suggested optimal sleep duration of 7–8 h per night [39, 40]. Several experimental studies have shown that whole-body insulin sensitivity is decreased after sleep restriction to 4–6 hours per night for 1–14 nights in healthy individuals [41–46]. Also, both short and long sleep durations, along with poorer sleep quality, are associated with reduced glycemic control in individuals with T2DM compared to individuals with optimal sleep du-

спавање од 7–8 h током ноћи [39, 40]. Више експерименталних студија показало је да долази до смањења осетљивости целог тела на инсулин након ограничења спавања на 4–6 h по ноћи током 1–14 ноћи код здравих људи [41–46]. Такође, људи са T2DM који спавају кратко или дуже време и они са лошијим квалитетом сна имају смањену контролу гликемије у поређењу са појединцима који спавају оптимално [47].

Хронотип и социјални џет-лег

Хронотип би се могао окарактеристати као „временски фенотип“, односно склоност појединца да спава у одређено време током 24-часовног периода. Хронотип појединца такође може бити фактор ризика за инсулинску резистенцију. Вечерњи хронотипови имају повећан ризик од развоја T2DM у односу на јутарње хронотипове што би могао бити резултат повећаног социјалног џет-лега, тј. несклада између друштвеног (бихејвиоралног) и циркадијалног времена. Људи са вечерњим хронотипом који раде током дана су под повећаним ризиком од социјалног џет-лега. Социјални џет-лег је повезан са развојем T2DM, независно од трајања спавања, чак и када се резултати коригују за унос хране и физичку активност. Такође, показано је да пацијенти са T2DM који су вечерњи хронотипови имају лошију контролу гликемије у поређењу са пацијентима који су јутарњи хронотипови [24].

Унос хране

Више студија је показало да фазно одлагање времена узимања хране има негативне метаболичке последице, чак и када је унос хране ограничен на биолошки дан. Такође, промена дистрибуције калорија у оброцима током дана има утицај на метаболичке факторе ризика. У рандомизованој контролисаној студији, жене са прекомерном тежином које су јеле 70% препорученог калоријског уноса пре поднева изгубиле су 0,6 kg више за период од шест недеља од жена које су јеле 70% препорученог калоријског уноса после средине поподнева (16,30 h и касније) [48]. У испитивању губитка тежине на 420 учесника, током 20 недеља, они који су јели ручак пре 15,00 h изгубили су 2% више своје телесне тежине од оних који су јели ручак после 15,00 h, упркос томе што није било разлика у уносу хране, времену доручка или вечере, потрошњи енергије или сну [49]. Тромесечна рандомизована контролисана студија показала је код гојазних жена бољу толеранцију на глукозу када су учеснице јеле 50–54% калорија за доручак, уместо у време вечере [50]. Слична тромесечна студија код људи са дијабетесом открила је да конзумирање великог доручка смањује ниво хемоглобина A1c за до-

ration [47].

Chronotype and social jet lag

Chronotype could be characterized as a “time phenotype,” i.e., an individual’s tendency to sleep at a specific time within a 24-hour period. An individual’s chronotype may also be a risk factor for insulin resistance. Individuals with an evening chronotype have a higher risk of developing T2DM compared to those with a morning chronotype, which could be the result of increased social jet lag, i.e., a misalignment between social (behavioral) and circadian time. Individuals with an evening chronotype who work during the daytime are at increased risk of social jet lag. Social jet lag is associated with the development of T2DM, independent of sleep duration, even when the results are adjusted for food intake and physical activity. It has also been shown that individuals with T2DM classified as evening chronotypes tend to have poorer glycemic control compared to those with morning chronotypes [24].

Food Intake

Several trials have reported that phase-delaying meal timing has adverse metabolic consequences, even when food intake is restricted to the daytime. Also, altering the distribution of calories across meals throughout the day has an impact on metabolic risk factors. In a randomized controlled trial, overweight women who consumed 70% of their recommended daily calories before noon lost 0.6 kg more weight over a six-week period than women who ate 70% of their recommended daily calories after mid-afternoon (4:30 p.m. and later) [48]. In a 20-week weight loss trial with 420 participants, those who ate lunch before 3:00 p.m. lost 2% more of their baseline body weight than those who ate lunch after 3:00 p.m., despite no differences in food intake, breakfast or dinner times, energy expenditure, or sleep [49]. A 3-month randomized controlled trial in obese women reported better glucose tolerance when participants ate 50–54% calories at breakfast, rather than at dinnertime [50]. A similar 3-month trial in individuals with diabetes found that consuming a large breakfast reduced hemoglobin A1c levels by an additional 0.32%, compared with an isocaloric diet with a large dinner [51].

Strategies for circadian rhythm synchronization

Evidence supporting the link between circadian misalignment and disrupted metabolism includes: impaired glucose tolerance due to experimental circadian misalignment in humans; the association between human clock gene polymorphisms and insulin resistance; the effects of nighttime light exposure and sleep disruption on glucose metab-

датних 0,32%, у односу на изокалоричну исхрану са великом вечером [51].

Стратегије за циркадијалну синхронизацију

Чињенице које говоре у прилог томе да циркадијална неусклађеност ремети метаболизам су: смањена толеранција на глукозу услед експерименталне циркадијалне неусклађености код људи; повезаност између полиморфизама гена људског сата и инсулинске резистенције; ефекти ноћног излагања светлу и поремећаја сна на метаболизам глукозе; као и повезаност кратког трајања сна, дугог трајања сна, лошег квалитета сна, вечерњег хронотипа, социјалног џет-лега и сменског рада са инсулинском резистенцијом [24]. Стога се чини вероватним да поремећај ритмова централног и/или периферних сатова учествује у патофизиологији инсулинске резистенције на нивоу ткива. У следећем одељку приказане су стратегије које могу помоћи у ублажавању последица циркадијалне неусклађености. То су: модулација експозиције светлости, ритам спавање-будност, физичка активност, исхрана и хронотерапија.

Модулација експозиције светлости. Светлост обезбеђује главни сигнал за централни сат и стога оптимизација дневне изложености светлости може повећати циркадијалну синхронизацију [52]. То је показано у рандомизованој контролисаној студији, у којој је допуна дневног осветљења јаким вештачким светлом у домовима за старе особе побољшала когнитивно функционисање, квалитет сна и ритам локомоторне активности [53, 54]. Још једна стратегија је смањење употребе рачунара, таблета и паметних телефона увече, или коришћење филтера плаве светлости на овим уређајима.

Ритам спавање-будност. С обзиром на јаку везу између поремећеног сна и смањене инсулинске осетљивости, побољшање сна могао би бити приступ у превенцији и лечењу инсулинске резистенције, али тренутно недостају квалитетне интервентне студије. Једна студија здравих људи који хронично ограничено спавају показала је корелацију између побољшаних индекса осетљивости на инсулин и повећаног трајања сна након 40 дана продужења сна (~45 мин. додатно сваке ноћи) [55].

Физичка активност. Редовна физичка активност има повољан утицај на мишићни сат, на трајање и квалитет сна, а такође смањује инсулинску резистенцију и HbA1c. У будућности ће бити значајно истражити у којој мери су ови повољни ефекти посредовани циркадијалним системом, као и постоји ли оптимално време током

olism; and the association of short sleep duration, long sleep duration, poor sleep quality, evening chronotype, social jet lag, and shift work with insulin resistance [24]. It therefore seems likely that disruptions to the central and/or peripheral clock rhythms are involved in the pathophysiology of insulin resistance at the tissue level. The following section outlines strategies that may help mitigate the consequences of circadian misalignment. These include: light exposure modulation, sleep-wake rhythm, physical activity, diet, and chronotherapy.

Light exposure modulation. Light serves as the primary cue, or *zeitgeber*, for the central clock, therefore, optimizing light exposure during the daytime can strengthen circadian synchronization [52]. This has been shown in a randomized controlled trial, in which supplementing daylight with bright artificial light in nursing homes improved cognitive functioning, sleep quality, and locomotor activity rhythm [53, 54]. Another strategy is to reduce the use of computers, tablets, and smartphones in the evening, or to use blue light filters on these devices.

Sleep-wake rhythm. Given the strong link between disrupted sleep and reduced insulin sensitivity, improving sleep could be a potential approach to preventing and treating insulin resistance, however, there is a current lack of high-quality intervention studies. A study in healthy individuals with chronic sleep restriction has shown a correlation between improved insulin sensitivity indices and increased sleep duration after 40 days of sleep extension (~45 min additional each night) [55].

Physical activity. Regular physical activity has a positive impact on the muscle clock, sleep quality and duration, and it also plays a role in reducing insulin resistance and HbA1c. In the future, it will be important to investigate to what extent these beneficial effects are achieved through the circadian system, as well as whether there is an optimal time of the day for physical activity to reduce body weight and insulin resistance [24].

Diet. Individualized nutritional therapy, reduced calorie intake, and adequate macronutrient distribution are crucial for the prevention and treatment of insulin resistance and T2DM. The timing of food intake during the daytime is also an important factor in cardiovascular disease prevention, and a dietary approach that includes consuming a higher proportion of calories earlier in the day and maintaining a consistent overnight fast is recommended [56].

Chronotherapy in individuals with T2DM. The only potential example of chronotherapy in individuals with T2DM is the use of bromocriptine due to its dopamine agonist

дана за физичку активност ради смањења телесне тежине и инсулинске резистенције [24].

Исхрана. Индивидуална нутритивна терапија, смањен унос калорија и адекватна дистрибуција макронутријената су значајни у превенцији и лечењу инсулинске резистенције и T2DM. Време узимања хране у току дана такође је значајно у превенцији кардиоваскуларних болести и препоручује се приступ исхрани који укључује унос већег удела калорија раније у току дана и постојање константног поста преко ноћи [56].

Хронотерапија код људи са T2DM. Једини потенцијални пример хронотерапије код људи са T2DM је примена агонисте допамина бромокриптина. Допаминергичка активност показује диурнални ритам и допаминска сигнализација повећава осетљивост на инсулин [24]. Када се даје ујутру, формула бромокриптина са брзим ослобађањем смањује HbA1c и нивое глукозе наشته код пацијената са T2DM [57]. Међутим, нема студија које пореде ефекте различитих времена примене у току дана, што би био доказ да је лечење бромокриптином заправо хронотерапија.

Такође, подаци из студија које су испитивале пацијенте са адrenalном инсуфицијенцијом и дијабетес мелитусом показују да терапија хидрокортизоном са модификованим ослобађањем једном дневно (која имитира физиолошки диурнални ритам нивоа кортизола) може довести до побољшања у телесној тежини и HbA1c у поређењу са терапијом хидрокортизоном са тренутним ослобађањем три пута дневно [24].

Истраживања циркадијалног система код људи и животиња

Иако постоји доста података на животињским моделима који показују широку улогу циркадијалног система у метаболизму, на људима има мање испитивања. Студије лезија SCN-а код глодара су показале да SCN контролише диурнални ритам осетљивости целог тела на инсулин и показано је да након осам недеља од стварања SCN лезије глодари су резистентни на инсулин [24]. С обзиром на то да се глодари разликују на неколико кључних начина од људи – а то су ноћни живот, полифазно спавање (спавање више од једном дневно) и висока стопа метаболизма по телесној тежини – нејасно је како и у ком степену се циркадијална и диурнална истраживања на глодарима преводе на људе [25].

Недавне студије на мишевима показују терапеутски потенцијал циркадијалних молекула – REV-ERB агониста, ROR агониста (попут природног састојка цитруса-ноби-

properties. Dopaminergic activity exhibits a diurnal rhythm, and dopamine signaling increases insulin sensitivity [24]. When administered in the morning, a quick-release formulation of bromocriptine has been shown to reduce HbA1c and fasting glucose levels in T2DM patients [57]. However, there are no studies comparing the effects of different administration times during the day to demonstrate that bromocriptine treatment is in fact chronotherapy.

Also, data from studies examining patients with adrenal insufficiency and diabetes mellitus show that once-daily modified-release hydrocortisone treatment (which mimics the physiological diurnal rhythm of cortisol levels) can lead to improvements in body weight and HbA1c compared to thrice-daily regime of immediate-release hydrocortisone [24].

Research on the circadian system in humans and animals

While there is ample data in animal models demonstrating the wide-sweeping role of the circadian system in metabolism, research in humans is comparatively less extensive. Studies in rodents with SCN lesions have shown that the SCN controls the diurnal rhythm of whole-body insulin sensitivity, and it has been demonstrated that eight weeks after SCN lesions, rodents exhibit insulin resistance [24]. Given that rodents differ from humans in several key ways—such as being nocturnal, polyphasic (sleeping more than once per day), and having high metabolic rates per body weight—it is unclear how, and to what extent, circadian and diurnal research in rodents translates into humans [25].

Recent studies in mice have demonstrated the therapeutic potential of circadian molecules such as REV-ERB agonists, ROR agonists (such as the natural citrus compound nobiletin), and CRY stabilizers in improving metabolism, by affecting obesity, insulin resistance, and glucose tolerance. These molecules act by enhancing the function of the molecular clock and energy metabolism in mice [24]. Although in preclinical models, these findings provide a compelling basis for further research, including clinical trials, and the potential application of strategies targeting the molecular clock in the treatment of metabolic disorders in humans.

In studies examining the human circadian system, there is often disagreement regarding the amplitudes and acrophases of the rhythms observed, likely due to differences in experimental design and control of external or behavioral factors. For example, differences in the method of glucose loading (oral or intravenous) or different sleep conditions in different protocols used to examine the circadian system

летина) и CRY стабилизатора, у побољшању метаболизма, утицајем на гојазност, инсулинску резистенцију и толеранцију на глукозу. Ови молекули делују појачавањем функције молекуларног сата и енергетског метаболизма код мишева [24]. Иако су ови налази на претклиничким моделима, они пружају уверљив основ за даља истраживања, укључујући клиничка испитивања, и потенцијалну примену стратегија које циљају молекуларни сат у терапији метаболичких поремећаја код људи.

У истраживањима циркадијалног система људи често постоје неслагања када су у питању амплитуде и акрофазе уочених ритмова, што је вероватно последица разлика у дизајну експеримената и контроли спољашњих или фактора понашања. На пример, разлике у начину оптерећења глукозом (орално или интравенозно) или различити услови спавања у различитим протоколима којима се испитује циркадијални систем могу значајно утицати на метаболичке исходе. Немогућност да се јасно раздвоје прави циркадијални ритмови од других пролазних ритмова који могу трајати и данима након уклањања спољашњих стимуланаса, заједно са често малим величинама узорака на којима се врше испитивања, додатно отежава тумачење. Поред тога, подаци указују на постојање различитих циркадијалних метаболичких фенотипова, вероватно зависних од пола или постојања болести, као што је дијабетес типа 2. Ове методолошке и биолошке разлике указују на потребу за стандардизованим истраживачким дизајнима у будућим циркадијалним студијама [25].

Закључак

Студије показују да постоји циркадијална регулација у више аспеката метаболизма, укључујући глукозу, инсулин, толеранцију на глукозу, нивое липида, потрошњу енергије и апетит. Ритмови метаболизма глукозе су вођени дневним варијацијама у више метаболичких путева, укључујући периферну инсулинску осетљивост, реаговање β -ћелија, клиренс инсулина и ефективност глукозе, док на липидне ритмове утичу дневне варијације у синтези, транспорту и подели липида. Метаболизам липида посебно заслужује даље истраживање, јер су липиди регулисани циркадијалним системом више него било која друга група метаболита у плазми, а подаци из истраживања су посебно варијабилни.

Многи анаболички ритмови код људи достижу врхунац у преподневним или раним поподневним сатима. Толеранција на глукозу, оксидација масних киселина скелетних мишића и термички ефекат хране су већи ујутру него увече или ноћу, па би раније током дана било

can significantly influence metabolic outcomes. Interpretation is further challenged because it is difficult or impossible to clearly distinguish true circadian rhythms from other transient rhythms that may persist for days after removing external cues, and many studies often rely on small sample sizes. In addition, data suggest the existence of distinct circadian metabolic phenotypes, with potential variations based on gender and the presence of diseases such as type 2 diabetes. These methodological and biological differences indicate the need for standardized research designs in future circadian studies [25].

Conclusion

Studies have shown that there is circadian regulation in multiple aspects of metabolism, including glucose, insulin, glucose tolerance, lipid levels, energy expenditure, and appetite. The rhythms in glucose metabolism are driven by diurnal variations in multiple metabolic pathways, including peripheral insulin sensitivity, β -cell responsiveness, insulin clearance, and glucose effectiveness, while lipid rhythms are influenced by diurnal variations in lipid synthesis, transport, and partitioning. Lipid metabolism especially merits further investigation, since lipids are more extensively regulated by the circadian system than any other group of plasma metabolites, yet data from trials are particularly varied

Many anabolic rhythms in humans peak in the morning or early afternoon. Glucose tolerance, skeletal muscle fatty acid oxidation, and the thermic effect of food are greater in the morning than in the evening or at night, so earlier in the day would be the optimal time for food intake, and the night would be optimal for sleep and fasting. This improves glycemic control and facilitates weight loss in adults, as shown by numerous studies. This could be due to variations in postprandial metabolic pathways (in peripheral tissues such as skeletal muscle and adipose tissue), which appear to be under greater circadian regulation than pathways that are active in the fasting state. In the future, it will be important to clarify which organs and tissues contribute most to whole-body metabolic rhythms, to determine the molecular mechanisms, and to determine the circulatory and intracellular mediators.

Many anabolic rhythms in humans peak in the morning or early afternoon. Glucose tolerance, skeletal muscle fatty acid oxidation, and the thermic effect of food are higher in the morning than in the evening or at night, which implicates earlier in the daytime as optimal for food intake, and nighttime as optimal for sleep and fasting. This improves glycemic control and facilitates weight loss in adults, as shown by numerous studies. This may result from varia-

оптимално време за унос хране, а ноћ оптимална за спавање и пост. На тај начин се побољшава контрола гликемије и олакшава губитак тежине код одраслих, што показују бројне студије. Ово би могло бити последица варијација у постпрандијалним метаболичким путевима (у периферним ткивима као што су скелетни мишићи и масно ткиво), за које се чини да су под већом циркадијалном регулацијом од путева који су активни у стању гладовања. У будућности ће бити важно разјаснити који органи и ткива највише доприносе метаболичким ритмовима целог тела, одредити молекуларне механизме, као и циркулаторне и интрацелуларне медијаторе.

Поремећаји у циркадијалним ритмовима нарушавају метаболизам и утичу на патогенезу метаболичке болести. Докази код људи сада јасно показују да циркадијална неусклађеност изазвана неадекватним излагањем светлости, сном или уносом хране погоршава контролу гликемије и негативно утиче на факторе укључене у енергетски баланс и губитак тежине, повећавајући ризик од дијабетеса и гојазности. Штавише, ефекти су велики: на пример, акутно наступање циркадијалне неусклађености може повећати постпрандијални ниво глукозе за 11–21%, што указује да је одржавање циркадијалне усклађености веома важно за здравље.

Потребна су истраживања како би се утврдило да ли тренутне интервенције које утичу на циркадијално усклађивање заиста могу спречити или преокренути метаболичке болести, а такође тражити нове интервенције које делују на циркадијални систем. Такође је потребно истражити како циркадијални систем реагује са спољним факторима и са процесима старења и болести како би се спречиле и лечиле метаболичке болести. Постоји потреба за студијама које истражују ефекте изложености природној светлости/тама, побољшања сна, временски ограниченог храњења, различитог времена дневне физичке активности, као и начине ублажавања метаболичких последица код сменских радника. Без сумње нови циркадијални молекули који делују на молекуларни сат ће бити идентификовани у наредним годинама, и математички модели ће бити важни у предвиђању ефеката временске администрације агониста сата. Очекује се убрзан развој кандидата циркадијалних молекула и испитивања на људима у наредним годинама.

tions in postprandial metabolic pathways (in peripheral tissues like skeletal muscle and adipose tissue), which seem to be under greater circadian regulation than pathways that are active in the fasting state. In the future, it will be important to clarify which organs and tissues are the most important contributors to whole-body metabolic rhythms, as well as to determine the underlying molecular mechanisms, such as the circulating factors and intracellular mediators.

Disruptions in circadian rhythms impair metabolism and influence the pathogenesis of metabolic disease. Evidence in humans now clearly demonstrates that circadian misalignment induced by mistimed light exposure, sleep, or food intake worsen glycemic control and adversely affect factors involved in energy balance and weight loss, increasing the risk of diabetes and obesity. Moreover, the effect sizes are large: for instance, an acute bout of circadian misalignment can increase postprandial glucose levels by 11–21%, indicating that maintaining circadian alignment is very important for health.

Future research is needed to determine whether current interventions that improve circadian alignment can indeed prevent or reverse metabolic diseases, and to seek new interventions targeting the circadian system. It is also necessary to investigate how the circadian system interacts with external factors and with aging and disease processes in order to prevent and treat metabolic diseases. There is a need for studies that investigate the effects of exposure to natural light/darkness, sleep enhancement, time-restricted feeding, varied timing of daily physical activity, and ways to mitigate metabolic consequences in shift workers. Without a doubt, new circadian molecules that influence the molecular clock will be identified in the coming years, and mathematical models will be used to predict the effects of timed administration of clock agonists. Rapid development of candidate circadian molecules and human trials is also expected in the coming years.

Литература / References

1. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016; 354(6315):1008–15. <https://doi.org/10.1126/science.aah4967>
2. Gerhart-Hines Z, Lazar MA. Circadian metabolism in the light of evolution. *Endocr Rev*. 2015; 36(3):289–304. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1007>
3. Marcheva B, et al. Circadian clocks and metabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2013; (217):127–55. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_6
4. Li MD, Li CM, Wang Z. The role of circadian clocks in metabolic disease. *Yale J Biol Med*. 2012 ;85(3):387–401. PMID: 23012586
5. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2(5-6):231–7. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>
6. Bandin C, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(5):828–33. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.182>
7. Coomans CP, et al. Plasticity of circadian clocks and consequences for metabolism. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(Suppl 1):65–75. <https://doi.org/10.1111/dom.12513>
8. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry*. 2014; 26(2):139–54. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>
9. 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. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59427-3.00019-8>
10. Marcheva B, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*. 2010; 466(7306):627–31. <https://doi.org/10.1038/nature09253>
11. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(39):15172–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806717105>
12. Paschos GK, et al. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component Arntl. *Nat Med*. 2012; 18(12):1768–77. <https://doi.org/10.1038/nm.2979>
13. Scheer FA, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(11):4453–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808180106>
14. Hampton HS, et al. Postprandial hormone and metabolic responses in simulated shift work. *J Endocrinol*. 1996; 151(2):259–67. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1510259>
15. Ribeiro D, et al. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. *J Endocrinol*. 1998; 158(3):305–310. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1580305>
16. McHill AW, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(48):17302–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1412021111>
17. De Giorgi A, et al. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? *Eur J Intern Med*. 2013; 24(8):698–706. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.019>
18. Dallmann R, Okyar A, Levi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol Med*. 2016; 22(5):430–45. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.03.004>
19. Zhang R, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(45):16219–24. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408886111>
20. Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012; 35:445–62. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
21. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2(7):521–6. <https://doi.org/10.1038/35081582>
22. Barclay JL, Tsang AH, Oster H. Interaction of central and peripheral clocks in physiological regulation. *Prog Brain Res*. 2012; 199:163–81. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59427-3.00030-7>

23. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J.* 2018; 41(1):5–8. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.02.003>
24. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(2):75–89. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
25. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018; 84:11–27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
26. Nieuwenhuis R, Spooren P, Tilanus J. Less need for insulin, a surprising effect of phototherapy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Tijdschrift voor psychiatrie.* 2008; 51(9):693–7. PMID: 19760569
27. Allen N, et al. Insulin sensitivity after phototherapy for seasonal affective disorder. *Lancet.* 1992; 339(8800):1065–6. PMID: 1349099
28. Sene-Fiorese M, et al. The potential of phototherapy to reduce body fat, insulin resistance and “metabolic inflexibility” related to obesity in women undergoing weight loss treatment. *Lasers Surg Med.* 2015; 47(8):634–42. <https://doi.org/10.1002/lsm.22395>
29. Bylesjö EI, Boman K, Wetterberg L. Obesity treated with phototherapy: four case studies. *Int J of Eat Disord.* 1996; 20(4):443–6. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199612\)20:4<443::AID-EAT14>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199612)20:4<443::AID-EAT14>3.0.CO;2-Z)
30. Danilenko KV, Mustafina SV, Pechenkina EA. Bright light for weight loss: results of a controlled crossover trial. *Obes facts.* 2013; 6(1):28–38. <https://doi.org/10.1159/000348549>
31. Zhang P, Tokura H. Thermoregulatory responses in humans during exercise after exposure to two different light intensities. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999; 79(3):285–9. <https://doi.org/10.1007/s004210050508>
32. Dunai A, et al. Moderate exercise and bright light treatment in overweight and obese individuals. *Obesity.* 2007; 15(7):1749–57. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.208>
33. Albreiki MS, Middleton B, Hampton SM. A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants. *Endocr Connect.* 2017; 6(2):100–10. <https://doi.org/10.1530/EC-16-0097>
34. McFadden E, et al. The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol.* 2014; 180(3):245–50. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu117>
35. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Ambient Light Exposure and Changes in Obesity Parameters: A Longitudinal Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(9):3539–47. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4123>
36. Obayashi K, et al. Exposure to light at night, nocturnal urinary melatonin excretion, and obesity/dyslipidemia in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 98(1):337–44. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2874>
37. 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.* 2014; 72(1):72–8. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102150>
38. Vetter C, Dashti HS, Lane JM, Anderson SG, Schernhammer ES, Rutter MK, et al. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care.* 2018; 41(4):762–9. <https://doi.org/10.2337/dc17-1933>
39. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep Duration and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Diabetes Care.* 2015; 38(3):529–37. <https://doi.org/10.2337/dc14-2073>
40. Cappuccio FP, D’Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009; 33(2):414–20. <https://doi.org/10.2337/dc09-1124>
41. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2963–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2430>
42. Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E, Tasali E, Brady MJ. Impaired Insulin Signaling in Human Adipocytes After Experimental Sleep Restriction. *Ann Intern Med.* 2012; 157(8):549–57. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00005>
43. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep Restriction for 1 Week Reduces

- Insulin Sensitivity in Healthy Men. *Diabetes*. 2010; 59(9):2126–33. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2430>
44. Cedernaes J, Lampola L, Axelsson EK, Liethof L, Hassanzadeh S, Yeganeh A, et al. A single night of partial sleep loss impairs fasting insulin sensitivity but does not affect cephalic phase insulin release in young men. *J Sleep Res*. 2015; 25(1):5–10. <https://doi.org/10.2337/db09-0699>
 45. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, Mulligan K, Schambelan M, Schwarz JM. Subchronic Sleep Restriction Causes Tissue-Specific Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(4):1664–71. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3911>
 46. van Leeuwen WMA, Hublin C, Sallinen M, Härmä M, Hirvonen A, Porkka-Heiskanen T. Prolonged Sleep Restriction Affects Glucose Metabolism in Healthy Young Men. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010:1–7. <https://doi.org/10.1155/2010/108641>
 47. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017; 31:91–101. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.001>
 48. Keim NL, Van Loan MD, Horn WF, Barbieri TF, Mayclin PL. Weight loss is greater with consumption of large morning meals and fat-free mass is preserved with large evening meals in women on a controlled weight reduction regimen. *J Nutr*. 1997; 127(1):75–82. <https://doi.org/10.1093/jn/127.1.75>
 49. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee Y-C, Ordovás JM, Scheer FAJL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes* 2013; 37(4):604–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.229>
 50. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High Caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity*. 2013; 21(12):2504–12. <https://doi.org/10.1002/oby.20460>
 51. Rabinovitz HR, Boaz M, Ganz T, Jakubowicz D, Matas Z, Madar Z, et al. Big breakfast rich in protein and fat improves glycemic control in type 2 diabetics. *Obesity*. 2013; 22(5):E46–54. <https://doi.org/10.1002/oby.20654>
 52. Wright Kenneth P, McHill Andrew W, Birks Brian R, Griffin Brandon R, Rusterholz T, Chinoy Evan D. Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle. *Curr Biol*. 2013; 23(16):1554–8. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.06.039>
 53. Riemersma-van der Lek RF. Effect of Bright Light and Melatonin on Cognitive and Noncognitive Function in Elderly Residents of Group Care Facilities. *JAMA*. 2008; 299(22):2642. <https://doi.org/10.1001/jama.299.22.2642>
 54. Hu K, Lek RFR der, Patxot M, Li P, Shea SA, Scheer FAJL, et al. Progression of Dementia Assessed by Temporal Correlations of Physical Activity: Results From a 3.5-Year, Longitudinal Randomized Controlled Trial. *Sci Rep*. 2016; 6(1):1–10. <https://doi.org/10.1038/srep27742>
 55. Leproult R, Deliens G, Gilson M, Peigneux P. Beneficial Impact of Sleep Extension on Fasting Insulin Sensitivity in Adults with Habitual Sleep Restriction. *Sleep*. 2015; 38(5):707–15. <https://doi.org/10.5665/sleep.4660>
 56. Mattson MP, Allison DB, Fontana L, Harvie M, Longo VD, Malaisse WJ, et al. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(47):16647–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413965111>
 57. Liang W, Gao L, Li N, Wang B, Wang L, Wang Y, et al. Efficacy and Safety of Bromocriptine-QR in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2015; 47(11):805–12. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559684>



Примљено / Received

19. 5. 2025.

Ревидирано / Revised

12. 6. 2025.

Прихваћено / Accepted

12. 6. 2025.

Кореспонденција / Correspondence

Михаило Ђукић – Mihailo Đukić

mihailo_djukic@batut.org.rs