

# Reprogramiranje cirkadijalnog ritma i nutricionizam

---

Rašperger, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:434365>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sara Rašperger**

**Reprogramiranje cirkadijalnog ritma i  
nutricionizam**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za zdravstvenu ekologiju, medicinu rada i sporta Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr.sc. Ksenije Vitale i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## POPIS KRATICA

AVP - arginine vasopressin – arginin vazopresin

BMAL1 – brain and muscle ARNT-like 1

cAMP - ciklički adenzin monofosfat

CRP – C reaktivni protein

CRY1 – cryptochrome circadian regulator 1 - kriptokromni cirkadijalni regulator 1

CRY2 – cryptochrome circadian regulator 2 – kriptokromni cirkadijalni regulator 2

GI – gastrointestinalni

GKU – građanski kolektivni ugovor

IL-10 – interleukin 10

ITM – indeks tjelesne mase

MT1 – melatoninski receptor tip 1

MT2 – melatoninski receptor tip 2

PER – period

PKA – protein kinaza A

REM – rapid eye movement – brzo micanje očima

RGC – retinal ganglion cell – retinalna ganglijska stanica

RHT – retinohipotalamički trakt

SCN – suprachiasmatic nucleus – suprahijazmatska jezgra

TNF  $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha – faktor tumorske nekroze alfa

TRF – time restricted feeding – vremenski ograničen unos hrane

VIP – vasoactive intestinal polypeptide – vazoaktivni intestinalni polipeptid

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Čimbenici koji utječu na cirkadijalni ritam .....	2
1.1.1. Svjetlost .....	3
1.1.2. Tjelesna aktivnost .....	4
1.1.3. Starenje.....	4
1.1.4. Prehrana .....	4
1.2. Posljedice poremećaja cirkadijalnog ritma.....	5
1.2.1. Smjenski rad .....	6
1.2.2. Jet lag.....	6
2. CLOCK GENI I METABOLIČKI POREMEĆAJ.....	7
2.1. Dijabetes melitus tip 2 (DMT2) .....	7
2.2. Dijabetes melitus tip 1 (DMT1) .....	7
2.3. Adiponektin .....	8
2.4. Leptin .....	8
2.5. Ghrelin .....	8
3. NUTRICIONIZAM I CIRKADIJALNI RITAM .....	8
3.1. Krononutricionizam .....	9
3.2. Utjecaj prehrane na cirkadijalni ritam.....	10
3.2.1. Zapadnjačka i mediteranska prehrana .....	11
4. CRIJEVNI MIKROBIOM I CIRKADIJALNI RITAM .....	12
4.1. Utjecaj ritma hranjenja na gastrointestinalnu mikrobiomu.....	13
4.2. Vremenski ograničen unos hrane.....	13
4.3. Utjecaj poremećenog cirkadijalnog ritma i prehrane na crijevni mikrobiom .....	14
5.ZAKLJUČAK .....	15
6.ZAHVALE.....	16
7.LITERATURA.....	17
8.ŽIVOTOPIS .....	24

# SAŽETAK

## Reprogramiranje cirkadijalnog ritma i nutricionizam

Sara Rašperger

Cirkadijalni ritam je ritam koji je povezan sa izmjenom dana i noći uzrokovanih Zemljinom rotacijom te utječe na psihičke, mentalne i bihevioralne promjene unutar ciklusa koji traje oko 24 sata. Razvio se kao rezultat evolucije – budnost tijekom dana (svjetla) i spavanje tijekom noći (tama) kako bismo što manje energije potrošili na traženje hrane. Reguliran je centralnim (suprahijazmatska jezgra) i perifernim oscilatorima na koje najviše utječu svjetlost i način prehrane. Ovaj rad prikazuje mogući utjecaj prehrane na funkcioniranje cirkadijalnog ritma. Mutacije clock gena dovode do poremećaja satnog mehanizma kao i do poremećaja u metabolizmu masnog tkiva čime je povezan utjecaj cirkadijanog ritma na lipogenezu i lipolizu. U posljednje se vrijeme velika pažnja usmjerava na istraživanja crijevnog mikrobioma koji preko clock gena utječe na regulaciju cirkadijalnih ritmova. Na sastav i funkciju crijevnog mikrobioma utječu prehrambene navike; sastav hrane i ritam hranjenja. Zbog važnosti utjecaja poremećenog cirkadijalnog ritma na sveukupno zdravlje svakog pojedinca, razvila se posebna znanstvena disciplina *Kronobiologija* te uz nju i *Krononutricionizam* prema kojoj se usklađuje ritam hranjenja s unutrašnjim biološkim ritmovima svakog pojedinca.

Ključne riječi: cirkadijalni ritam, prehrana, crijevni mikrobiom

# SUMMARY

## Reprogramming of the circadian rhythm and nutrition

Sara Rašperger

Circadian rhythm involves physical, mental and behavioral changes that follow a daily cycle and oscillate within a period about 24 hours per day. The mechanism of resetting of the clocks with varying time zones and cues occurs in organisms from bacteria to humans. It is the result of evolution – wakefulness during the day (light) and sleeping during the night (dark). The daily variations are coordinated by a master hypothalamic clock (the suprachiasmatic nucleus) and by the peripheral oscillators. They are susceptible to environmental factors such as the light/dark shift or feeding. This overview article summarizes current knowledge about the effect of nutrition on the circadian clock. Mutations in the clock genes are associated with clock mechanism disorders and with changes in adipocyte metabolism. Recent technological advancements have led to a tremendous growth in the collective knowledge of the human microbiome. Examination of gut microbiota showed differential diurnal variations in the microbial structure and function dependent upon dietary composition. Chronobiology and chrononutrition have been gaining importance over the past 30 years. They are emerging disciplines that build on the intimate relation between endogenous circadian (24-h) rhythms and metabolism.

Key words: circadian rhythm, nutrition, gut microbioma

# 1. UVOD

„Čak i najmračnija noć završi izlaskom Sunca.“

Victor Hugo

Odavno je već poznato da svi živi organizmi imaju unutrašnji biološki sat koji im pomaže prilagoditi se ritmu dana. Takve ciklične promjene aktivnosti nazivaju se bioritam. Najznačajniji primjer bioritma je humani cirkadijalni ritam (od latinske riječi *circa*, što znači oko i *diem*, što znači dan). To je ritam koji traje oko 24 sata, najčešće 24 sata i 15 minuta, te je sinkroniziran sa svjetlo/tama ciklusom povezanih sa zemljinom rotacijom (1). Cirkadijalni ritam podrazumijeva cikluse ekspresije gena, metabolizma, i navika kreiranih unutaršnjim satom koji upravlja hepatalnim metabolizmom lipida, kardiovaskularnom funkcijom, regulacijom apetita i homeostazom glukoze (2). Vanjski faktor koji povezuju unutrašnji biološki sat naziva se Zeitgeber (njem. -" davalac vremena") prema Jürgenju Aschoffu koji je 1960. uveo taj naziv (3). Kao najpotentniji Zeitgeberi, navode se svjetlost i dnevni ritam hranjenja (4). Primarni molekularni mehanizam je opisan kao petlja povratne sprege na razini transkripcije i translacije *clock* gena koji se nalaze u gotovo svakoj stanici. Najvažniji clock geni su CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) gen i BMAL1 (brain and muscle ARNT- like 1) gen. Najvažniji ciljani geni CLOCK-BMAL1 su CRY1 (cryptochrome circadian regulator 1), CRY2 (cryptochrome circadian regulator 2) i PER (period). CRY-PER su heterodimeri koji djeluju kao korepresori vezanjem na CLOCK-BMAL1 kompleks te inhibiraju njegovu interakciju s različitim promotorima i pojačivačima koji dovode do isključivanja CLOCK-BMAL1- inducirane genske transkripcije. Tijekom dana (svjetla), BMAL1 i CLOCK tvore heterodimerne proteinske komplekse koji se vežu na E-box na promotornoj regiji clock gena. Per protein sintetiziran u citoplazmi tada putuju u jezgru gdje heterodimerizira s Cry proteinom te na taj načini inhibira daljnu transkripcijsku aktivnost CLOCK-BMAL1. Tijekom noći (tame) represorski kompleks PER-CRY je degradiran što dovodi do aktivacije transkripcijske aktivnosti CLOCK-BMAL1 (5). Periodička ekspresija tih gena uspostavlja 24-satno stanje dinamičke ravnoteže važno za ostvarivanje osnovnih funkcija svake stanica, poput staničnog metabolizma i staničnog ciklusa. Povezanost



unutrašnjih ritmova s okolišnim ciklusom svjetlo/tama omogućuje centralni *pacemaker* suprahijazmatska jezgra (suprachiasmatic nucleus - SCN).

SCN je jezgra hipotalamusa smještena u njegovom bazalnom prednjem dijelu (u preoptičkom području) dorzalno od hijazme vidnog živca s obje strane preoptičkog zatona III. moždane komore (6). Kao i ostale jezgre hipotalamusa, i SCN luči različite neurotransmitere i neuropeptide. Sastavljena je od 5 strukturno-funkcionalnih odjeljaka: dorzalni, centralni, ventralni, medijalni i vanjski. Dorzalni dio jezgre sadrži neurone koji sintetiziraju vazopresin (arginin-vazopresin - AVP), dok centralni dio jezgre sadrži neurone koji sintetiziraju vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) (1). S obzirom na to da je naš bioritam sinkroniziran sa ciklusom svjetlo/tama, postavlja se pitanje na koji su način povezani. Povezani su izravnom retinohipotalamičkom projekcijom (RHT), koja se odvaja od hijazme i izravno sinaptički završava na neuronima SCN-e. Eferentne projekcije SCN neurona još uvijek nisu dobro istražene, no, zna se da se SCN projicira u brojna područja hipotalamusa i okolne bazalne strukture, tako da zasigurno može izravno utjecati na regulaciju niza autonomnih i endokrinih funkcija.

Cirkadijani ritam je perifernim oscilatorima reguliran posredovanjem na aktivnost i/ili ekspresiju ključnih metaboličkih enzima i transportnih sistema u tkivima poput bubrega, jetre i masnog tkiva. Periferna tkiva zadržavaju ritmičnost čak i bez prisustva centralnih oscilatora. Za tu autonomiju ritmičnosti na molekularnoj su razini najznačajniji BMAL1 i CLOCK receptori (7). Periferni oscilatori su zastupljeni u tkivima poput jetre, gušterače, tankog crijeva i masnog tkiva.

### 1.1. Čimbenici koji utječu na cirkadijalni ritam

Kronobiologija je znanstvena disciplina koja se bavi proučavanjem ritmičkih pojava u živim organizmima koje osciliraju između dvije granice pod kontrolom homeostatskih mehanizama. Područje ljudske kronobiologije proučava osnovne komponente cirkadijanog regulatornog aparata i njihov utjecaj na bezbrojne biološke i neurobihevioralne funkcije (8).

### 1.1.1. Svjetlost

Za utjecaj svjetlosti na cirkadijalni ritam, važan je fotopigment melanopsin koji se luči u retinalnim ganglijskim stanicama (RGCs). Melanopsin je najosjetljiviji na plavičasti dio Sunčevog spektra (446-484 nanometara ) (9). RGCs zatim emitiraju svjetlosne signale do suprahijazmatske jezre (SCN) preko retinohipotalamičkog trakta (RHT). SCN regulira sintezu melatonina u pinealnoj žlijezdi pomoću neuronskih signala koji se prenose kroz paraventricularnu jezgru do rombencefalona i leđne moždine te postganglionarnim vlaknima iz gornjih cervikalnih ganglija (10). Melatonin (N-acetil-5-metoksitriptamin) je hormon koji regulira san i budnost. Sinteza melatonina se kreće preko hidroksilacije, dekarboksilacije, acetilacije i metilacije počevši od L-triptofana. Izlučivanje melatonina je regulirano adrenalinom koji povećava unutarstaničnu koncentraciju cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) putem beta-adrenergičkih receptora i aktivira cAMP-ovisnu protein kinazu A (PKA).

Pri izloženosti svjetlu noradrenergična se stimulacija inhibira te sinteza melatonina ponovno počinje sa smanjenjem svjetla (11). Melatonin utječe na mnoge patofiziološke funkcije na koje djeluje ili preko melatoninskih MT1 i MT2 receptora ili svojim antioksidativnim učinkom (12). Melatonin ima 2 djelovanja na ciklus spavanja i to tako da resetira cirkadijalni ritam te ga usklađuje kroz cijelu godinu sukladno sa sunčevom svjetlošću ili pak djeluje kao hipnotik, odnosno potiče spavanje. Zbog navedenih svojstava, proizveden je sintetski oblik melatonina koji se koristi kao sredstvo za uspavlivanje kod osoba koje pate od nesаницe ili poremećaja cirkadijalnog ritma uzrokovanog *jet lagom* ili smjenskim radom (12).

Melatonin također utječe na lučenje inzulina, glukagona i somatostatina. Kod pacijenata s dijabetesom melitusom tip 2 (DMT2) razine melatonina su snižene dok su kod pacijenata s dijabetesom melitusom tip 1 (DMT1) one povišene. Polimorfizmi melatoninskih receptora su povezani s povećanim rizikom za dijabetes (13). Akutna primjena melatonina suprimira lučenje kortizola, a dobro je poznato da kod smjenskih radnika postoje odstupanja u ritmovima lučenja kortizola i melatonina (14). K tome, radnici, koji rade noćne smjene, razvijaju metaboličke poremećaje poput hipertrigliceridemije, smanjene osjetljivosti na inzulin i smanjenog postprandijalnog lučenja grelina (15).

### 1.1.2. Tjelesna aktivnost

Utjecajem tjelesne aktivnosti na cirkadijalni ritam, bavi se posebna grana kronobiologije, tzv. "chrono-exercise" gdje je dokazano da tjelesna aktivnost aktivira SCN putem bihevioralne aktivacije. Istraživanja su pokazala da vježbanje oko ponoći uzrokuje odgodu promjene koncentracije melatonina u plazmi, dok vježbanje rano navečer ili kasno poslijepodne uzrokuje ubrzanje promjene koncentracije melatonina u plazmi. Također je dokazano da redovita fizička aktivnost može pridonijeti lakšem oporavku promjena cirkadijalnog ritma uzrokovanog različitim faktorima (npr. *jet lagom*) (16).

### 1.1.3. Starenje

Poznato je da sa starenjem dolazi do poremećaja spavanja na način da dolazi do povećanog vremena budnosti i smanjenja vremena dubokog spavanja, što negativno utječe na kvalitetu života starije populacije. Do poremećaja dolazi zbog promjena u anatomiji (smanjenje volumena SCN-a i ukupnog broja njezinih neurona), fiziologiji i sposobnosti resetiranja SCN-a što dovodi do smanjenog odgovora SCN-a na svjetlosne podražaje. Najizraženije promjene su kod pacijenata s demencijom. Također je pokazano da je broj AVP-neurona u SCN-i u oba spola konstantan sve do najstarije dobi (80 godina i više), kad se naglo smanji za 50-60% (17).

### 1.1.4. Prehrana

Važan udio u osiguravanju energetske homeostaze ima cirkadijalni sustav koji sinkronizira unos i potrošnju energije sa svjetlo/tama ciklusom (18). Važan dio transkriptoma i metaboloma u perifernim tkivima pokazuje cirkadijalne oscilacije uključujući dijelove metabolizma ugljikohidrata, kolesterola, lipida, detoksikacijskih puteva i upalnih odgovora (19). Dokazi pokazuju da navike u hranjenju i obrazac spavanja utječu uzročno - posljedično jedan na drugoga. Prema studijama visok unos energije tijekom večernjeg obroka kod jednogodišnjaka i dvogodišnjaka povezan je s produženjem spavanja i disregulacijom lučenja grelina i leptina koji pak doprinose razvoju kroničnih bolesti. Također, kod djece koja imaju dodatni obrok između obroka ili dodatni obrok nakon večere je utvrđeno skraćeno trajanje i kvaliteta sna, a to je pak

povezano s većim rizikom za razvoj pretilosti (20). Kod adolescenata je kraće trajanje spavanja isto tako povezano s disregulacijom grelina i leptina te smanjenim unosom voća i povrća, a povećanim unosom brze hrane. To sve izaziva začarani krug koji s vremenom sve više povećava rizik za pretilost, dijabetes tipa 2 i hipertenziju (21).

## 1.2. Posljedice poremećaja cirkadijalnog ritma

Prirodno stanje većine živih organizama na Zemlji je da provode jednu fazu u danu koji traje 24 sata (bilo svjetlo ili tama) u aktivnom i stanju hranjenja, a drugu fazu u stanju odmora i posta (22). Ljudi, prirodno, za hranjenje i aktivnosti koriste fazu kad ima svjetla, a za odmor fazu kad ga nema. Međutim, izum umjetne svjetlosti je utjecao na promjenu takvog načina života što se vidi u poremećajima vezanim uz smjenski rad, *jet lag* te sindrom noćnog jedenja (23). Mutacije u clock genima dovode do disrupcije stanične ritmičnosti te mijenjaju metabolizam masnog tkiva utječući na lipogenezu i lipolizu (5). Poremećaj cirkadijalnog ritma dovodi do poremećaja hranjenja uzrokovanog promjenom hormona koji reguliraju apetit, do promjene metabolizma glukoze i promjena raspoloženja. Poremećaj dovodi do promjena u razini kortizola u krvi, do promjena u koncentraciji upalnih čimbenika te se smanjuje sposobnost tijela da se obrani od bolesti. Sve to doprinosi povećanom riziku razvoja različitih fizičkih (kardiovaskularne bolesti, dijabetes, pretilost, karcinomi) i psihičkih poremećaja (depresija, bipolarni poremećaj, shizofrenija, poremećaji ponašanja) (24).

Poremećaj cirkadijalnog ritma može biti akutan kao tijekom totalne deprivacije sna, intermitentan (npr. tijekom rada u smjeni ili *jet lag*) ili kroničan kao kod poremećaja spavanja.

Akutna i kronična promjena cirkadijalnog ritma imaju suprotne učinke na razine kortizola i to tako da akutna promjena povisuje dok kronična snizuje razine kortizola. Kronična promjena uzrokuje još i povišenje pro-inflamatornih citokina TNF  $\alpha$  i CRP-a i antiinflamatornog proteina IL-10.

Poremećaj se također dijeli na intrinzične i ekstrinzične. Kod ekstrinzičnih do poremećaja dolazi zbog promjena u okolišu (kao kod smjenskog rada ili *jet lag-a*), dok se o intrinzičnom poremećaju radi kada u podlozi imamo neku bolest (25).

### 1.2.1. Smjenski rad

„Smjena (smjenski rad) je svakodnevni rad zaposlenika prema utvrđenom radnom vremenu poslodavca, koji zaposlenik obavlja u prijepodnevnom (prva smjena), poslijepodnevnom (druga smjena) ili noćnom dijelu dana (treća smjena) tijekom radnog tjedna.“ (čl. 18 GKU-a i čl. 22 GKU-a) (8) Noćni rad označava rad u bilo koje vrijeme dana koje ne uključuje „dnevnu smjenu“, odnosno rad između 6 i 18 sati. Noćni i smjenski rad dovode do stalne izmjene faza ritma budnosti/spavanja zbog čega nastaje poremećaj cirkadijalnog ritma što ima negativni utjecaj na fizičko i psihičko zdravlje pojedinaca. Na cirkadijalne ritmove se može djelomično utjecati stvaranjem umjetnog ciklusa svjetlo/tama pomoću umjetnog osvjjetljenja. Izloženost umjetnom svjetlu pak, s druge strane, inhibira sintezu melatonina što povisuje razinu estrogena u cirkulaciji koji povećava rizik od karcinoma dojke. Kod ljudi koji rade noćne smjene također je povećan rizik od razvoja dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti te mentalnih bolesti poput anksioznosti i depresije (8).

### 1.2.2. Jet lag

*Jet lag* je desinkronizacija cirkadijalnog ritma koja se dogodi zbog brze promjene više vremenskih zona (tzv. transmeridijalno putovanje). To je sindrom koji se manifestira najčešće nesanicom, pretjeranom dnevnom pospanošću, razdražljivošću, smanjenim kognitivnim funkcijama, depresivnim raspoloženjem te gastrointestinalnim tegobama u danima neposredno nakon putovanja. Simptomi obično perzistiraju onoliko dana koliko je prijeđenih vremenskih zona te se uzima po 1 dan za svaku vremensku zonu sve dok tijelo ne resinkronizira svoj cirkadijalni ritam. U kojoj mjeri će neka osoba osjetiti *jet lag* ovisi o navikama spavanja svakog pojedinca, fizičkoj spremi, smjeru putovanja (ako se putuje u smjeru istoka, resinkronizacija je dulja jer je na taj način duljina dana smanjena pa tijelo ima manje vremena za prilagodbu), broju prijeđenih vremenskih zona (8). Produženo putovanje unutar jedne vremenske zone neće rezultirati *jet lagom*, no može biti povezano s umorom koji obično traje dan do dva (26) (7).

## 2. CLOCK GENI I METABOLIČKI POREMEĆAJ

Ekspresija clock gena u potkožnom masnom tkivu je regulirana promjenom u tjelesnoj težini (ekspresija PER2 je povećana nakon mršavljenja) i povezana je s indeksom tjelesne mase (ITM), razinama serumskog kolesterola i ekspresijom metaboličkih i inflamatornih gena (27).

### 2.1. Dijabetes melitus tip 2 (DMT2)

Beta stanice gušterače izlučuju inzulin potaknute određenom razinom glukoze. Sekrecija inzulina pokazuje dnevne oscilacije s najvećom vrijednošću oko 17 sati poslijepodne, a najnižom oko 4 sata ujutro. Takva ritmička kontrola sekrecije inzulina je poremećena kod ljudi koji boluju od dijabetesa tipa 2 (5). Otočići gušterače sami utječu na regulaciju transkripcije CLOCK i BMAL1 gena. BMAL1 gen djeluje na beta-stanične gene te preko njih utječe na lučenje inzulina i toleranciju glukoze. Kod miševa kod kojih su CLOCK i BMAL1 geni inaktivirani (tzv. knock out miševi) razvio se poremećaj tolerancije glukoze, 50%-tno smanjenje lučenja inzulina te smanjenje proliferacije otočića za 23%. S druge, strane, inaktivacija inhibitora PER i CRY gena rezultirala je hiperinzulinemijom (28). Na pojavnost dijabetesa tipa 2 utječe više faktora, no, dokazano je da su kod ljudi, koji rade smjenski rad, smanjena osjetljivost na inzulin i povećana aktivnost beta stanica što upućuje na razvoj predijabetesa (29).

### 2.2. Dijabetes melitus tip 1 (DMT1)

Clock geni imaju utjecaja na razvoj autoimunih bolesti i to na način da utječu na diferencijaciju Th17, BMAL1 regulira dnevne oscilacije Ly6C proupalnih monocita te CRY regulira ekspresiju proupalnih citokina (30). Za razvoj DMT1 važan je ARNTL2 gen koji regulira proliferaciju perifernih CD4(+) T limfocita te se veže na promotor gena za interleukin-21 (IL-21) koji kontrolira proliferaciju stanica imunološkog sustava te je na taj način povezan s DMT1 (31). Na štakorskim modelima s induciranim DMT1 dokazana je povećana ekspresija CLOCK i BMAL1 gena zajedno s povišenim koncentracijama serumskog melatonina (32).

### 2.3. Adiponektin

Adiponektin je adipocitokin koji povećava inzulinsku osjetljivost te je njegova razina obrnuto proporcionalna s indeksom tjelesne mase, tako da se smanjenjem tjelesne težine njegova razina povećava i obrnuto. Njegova sekrecija pokazuje dnevne varijacije s najvišom razinom između 12 i 14 sati te najnižom u ranim jutarnjim satima. Kod hipoadiponektinemičnih miševa je uviđeno prigušenje cirkadijalnih lokomotornih ritmova s povećanom aktivnošću tijekom faze svjetla (32).

### 2.4. Leptin

Leptin je adipocitokin kojeg izlučuje bijelo masno tkivo, djeluje kao signal sitosti u hipotalamusu kako bi se spriječio prekomjerni unos energije, njegova koncentracija raste s povećanjem količine masnog tkiva. Na mišjim je modelima inducirao ekspresiju PER gena u SCN-i (33).

### 2.5. Grelin

Grelin je peptidni hormon kojeg proizvode stanice fundusa želuca. Njegovo djelovanje je da pojačava apetit djelujući na oreksigenične peptide u hipotalamusu, na neuropeptid Y (NPY), oreksin i mezolimbčki centar za nagradu (34). Grelin djeluje na cirkadijalni ritam direktnim utjecajem na ekspresiju gena u SCN-i. U istraživanju, kod smjenskih je radnika postprandijalna koncentracija grelina bila povišena što je uzrokovalo prejedanje (35).

## 3. NUTRICIONIZAM I CIRKADIJALNI RITAM

Znanost o prehrani ili nutricionizam je znanstvena disciplina koja se bavi razmatranjem odnosa između hrane i čovjeka te svega što proizlazi iz tog odnosa, a reflektira se na psihološki, sociološki i biokemijski aspekt. Temelji se na osnovnim principima kemije, biologije, matematike, fizike, biokemije, anatomije, genetike, toksikologije, imunologije. U praksi obuhvaća i principe znanosti poput poljoprivrede, prehrambene tehnologije,

biotehnologije, antropologije, medicine, sociologije, psihologije i ekonomije. Nutricionizam ima važnu ulogu u shvaćanju mnogih procesa vezanih uz prehranu i pojavu bolesti, ali i u shvaćanju uloge prehrane u moduliranju genetskog materijala pojedinca. (36)

### 3.1. Krononutricionizam

Osim kvalitete i kvantitete hrane koju unosimo u organizam, vrijeme kada ju unosimo također ima utjecaja na zdravlje. Svjesnost o tome upisana je u povijest čovječanstva te se spominje u drevnim grčkim i rimskim spisima, Ayurvedi, tradicionalnoj kineskoj medicini. U 16. je stoljeću doručak prepoznat kao najvažniji obrok u danu te su nastale izreke poput „Doručak jedi sam, ručak podijeli s prijateljem, a večeru daj neprijatelju. „ i „Jedite doručak poput kralja, ručak poput princa i večeru poput siromaha.“. (37) Krononutricionizam je medicinsko dijetetska metoda koja usklađuje prirodan metabolički ritam izlučivanja hormona i enzima s unosom različitih skupina namirnica. Osnovne postavke ovakvog načina prehrane odnose se na unos specifičnih makronutrijenata u određeno doba dana čime se postiže bolja apsorpcija hranjivih tvari, bolja regulacija tjelesne težine te poboljšanje općeg zdravstvenog statusa. Pravilnim unosom namirnica u određeno doba dana porast će razina serotonina te će se smanjiti „žudnja za slatkim“. U prvom je dijelu dana lučenje inzulina pojačano pa se preporučuje veći unos energije bogate ugljikohidratima. Zbog toga će unijeti ugljikohidrati biti iskorišteni na kvalitetan način, bez pretvorbe u rezervnu mast . Najbolji izbor su voće i žitarice za doručak te povrće i mahunarke za ručak. U drugom se dijelu dana preporuča unos hrane bogate bjelančevinama jer se na taj način tijelu osiguravaju elementi potrebni za izgradnju i oporavak tkiva, a dodatno se potiče i stvaranje hormona rasta. (38)



### 3.2. Utjecaj prehrane na cirkadijalni ritam

Dokazano je da sastav hrane ima utjecaje na duljinu, kvalitetu i navike spavanja (39). Što se tiče makronutrijenata, mali unos vlakana te unos visokozasićenih masti i rafiniranih šećera u velikim količinama povezan je s plćim i manje restorativnim snom. Prehrana bogata visokozasićenim mastima utječe na reorganizaciju specifičnih metaboličkih puteva, a posebice na satni sustav jetre. Osim što izaziva poremećaje normalnog cirkadijalnog ritma, prehrana bogata visokozasićenim mastima uzrokuje neobično veliku genezu oscilirajućih transkripata što rezultira reorganizacijom koordiniranih oscilacija između transkripata i metabolita. Reprogramiranje se događa kroz 3 mehanizma: 1) gubitak oscilacije kod velikog broja normalno oscilirajućih gena; 2) fazni napredak dodatnog podskupa oscilirajućih transkripata, 3) brojna indukcija oscilirajućih genskih transkripata. Također, dolazi do poremećaja u regrutaciji CLOCK:BMAL1 kromatina što dovodi do izražene aktivacije surogatnih puteva kroz PPAR $\gamma$  čiji je nuklearni receptor povezan s cirkadijalnom kontrolom tijekom adipogeneze i osteogeneze (19).

Prema studiji o izmjeni masti i ugljikohidrata u prehrani gdje je prehrana bogata ugljikohidratima, a siromašna mastima (high carbohydrate-low fat diet, HC/LFD) zamijenjena prehranom siromašnom ugljikohidratima, a bogatom mastima (low carbohydrate-high fat diet, LC/HFD) prikazan je utjecaj na promjenu diurnalnih ritmova centralnih i perifernih oscilatora. Također je prikazana križna povezanost molekularnog sata i metaboličkih puteva uključenih u prilagodbu energetskeg metabolizma na promjene u sastavu hrane (19).

Opseg u kojem je cirkadijalni sustav promijenjen zbog ugljikohidrata u velikoj mjeri ovisi o njihovom sastavu. Lako probavljivi ugljikohidrati imaju veći utjecaj od teže probavljivih. Jednostavni šećeri povisuju razine masnih kiselina i glukoze u krvi što utječe na sposobnost vezanja CLOCK:BMAL1 na DNA molekulu (40).

Mikronutrijenti također pokazuju cirkadijalne oscilacije. Vitamini topivi u mastima (A, D, E, K) pokazuju dnevnu ritmičnost s najvišom koncentracijom između 15 i 18 sati dok vitamini topivi u vodi (B, C) ostvaruju ritmičnost u određenim tkivima. Mikronutrijenti utječu na obrazac spavanja i to tako da tiamin (vitamin B<sub>1</sub>), folati, fosfor, magnezij, željezo, cink uzrokuju kraći period spavanja, nedostatak  $\alpha$ -karotena, selena i kalcija teže uspavlivanje, nizak unos vitamina D na teže održavanje sna (41). Studije su pokazale da noćni unos melatonina i magnezija poboljšava kvalitetu sna kod ljudi koji

pate od nesаницe te da unos dodatka vitamina D poboljšava kvalitetu i trajanje sna kod osoba s poremećajem spavanja (42). Određeni mikronutrijenti imaju utjecaj na negativnu povezanost prehrane i bolesti, npr. vitamin D i karotenoidi uzrokuju negativnu povezanost između trajanja sna i veličine opsega struka ili vrijednosti sistoličkog tlaka dok vitamin C utječe na negativnu povezanost između trajanja sna i vrijednosti dijastoličkog tlaka (42).

Unos stimulansa poput kofeina i teobromina koji se nalaze u kavi i crnom čaju, odnosno u kakau i čokoladi, također ima utjecaja na spavanje. Kofein i teobromin su kompetitivni antagonisti adenozinu, hormonu koji regulira ciklus san-budnost. Oni oslobađaju energiju neposredno nakon unosa, ali uz to mijenjaju i obrasce spavanja čak i mnogo sati nakon unosa. Sve to na način da produžuju latenciju spavanja, smanjuju ukupnu kvalitetu spavanja te uzrokuju poremećaj u REM fazi spavanja (43).

Alkohol, koji se smatra sedativom, ima dvojak učinak na spavanje. Kod ne-alkoholičara inicijalno poboljšava spavanje konzumiran i u niskim i visokim dozama, samo što konzumiran u visokim dozama ipak uzrokuje poremećaj u drugom dijelu ciklusa spavanja. Poremećaj se karakterizira smanjenjem latencije spavanja preko utjecaja na razine serotonina i noradrenalina. Kod alkoholičara je spavanje poremećeno i kad konzumiraju alkohol, ali i mjesecima nakon apstinencije. Kod njih se zbog konzumacije javlja pospanost tijekom dana, hrkanje prilikom poćinka pa čak dolazi i do apneje (44).

### 3.2.1. Zapadnjačka i mediteranska prehrana

Različit sastav hrane daje različite *zeitgebere*. Tipična „mediteranska prehrana“ je prehrana koja je najslučnija obilježjima prehrane u Grčkoj i južnoj Italiji. Karakterizirana je upotrebom maslinovog ulja kao osnovnog izvora masnoće. Djevičansko maslinovo ulje je bogato antioksidansima klorofilom, karotenoidima, vitaminom E, alfa tokoferolom i fenolnim komponentama. Prirodno maslinovo ulje visoke kakvoće ima umjerenu količinu zasićenih masnih kiselina (oko 16%), izrazito visok udjel oleinske kiseline (70-80%) i optimalnu količinu višestruko nezasićenih esencijalnih masnih kiselina (8-10%). Upravo se zbog toga maslinovo ulje bitno razlikuje i vrjednije je od drugih jestivih masti i ulja. Ostale karakteristike „mediteranske“ prehrane su konzumacija umjerenih količina crnog vina bogatog antioksidansima, plave ribe bogate esencijalnim masnim kiselinama i visokovrijednim proteinima, sira, jogurta, bijelog mesa peradi i svježeg voća. Povrće, cjelovite žitarice i sjemenke se unose u većim

količinama. Unos crvenog mesa i jaja je nizak dok je unos procesiranih namirnica i namirnica bogatih zasićenim mastima sveden na minimum. Nasuprot tome, „zapadnjačka“ prehrana je prehrana koja je u velikoj mjeri sastavljena od visokozasićenih masti, rafiniranih šećera, bogata je natrijem, a siromašna kalijem. Unos svježeg voća i povrća je nizak, dok je unos crvenog mesa, mliječnih proizvoda i procesirane hrane vrlo visok. Svaki od ta dva načina prehrane organizmu donose makromolekule i metabolite koji funkcioniraju kao zeitgeberi u specifičnim tkivima. Lipidi i kolesterol moduliraju PPARy, visoke razine glukoze utječu na aktivnost BMAL1. Stearinska kiselina, vitamin A i polifenoli također djeluju kao zeitgeberi (40).

#### 4. CRIJEVNI MIKROBIOM I CIRKADIJALNI RITAM

Mikrobiomi su zajednice bakterija koje sadrži ljudski organizam. Osobito je važan mikrobiom u crijevima jer se sumnja da njegov disbalans sudjeluje u razvoju mnogih kroničnih nezaraznih bolesti i stanja, pretilosti, dijabetesa tipa 2, depresije, autizma, alergija, i naravno, bolesti povezanih s probavnim sustavom (npr. upalna bolest crijeva i sindrom iritabilnog kolona). U gastrointestinalnom sustavu čovjeka broj bakterijskih stanica nadmašuje broj stanica domaćina na desetu potenciju što izražava brojka od oko 100 000 milijardi bakterija što je 1000 puta više od broja zvijezda u galaksiji. Zanimljivo je da je trećina bakterija zajednička svim ljudima, dvije trećine su specifične za svakog pojedinca, a neke pak osobe posjeduju svoj osobni profil intestinalne mikrobiome.

Geni kodirani od bakterija koje žive u gastrointestinalnom (GI) sustavu brojčano nadmašuju gene koje kodira domaćin za 100 puta iz čega slijedi da su one u stanju preuzeti različite metaboličke funkcije koje ljudi sami po sebi ne mogu ili mogu ograničenog kapaciteta (45). Bakterije u crijevima sintetiziraju mnoštvo vitamina, sve esencijalne i neesencijalne aminokiseline te provode biotransformaciju žuči (46). Osim toga, mikrobiom osigurava vitalne biokemijske puteve za metabolizam neprobavljivih ugljikohidrata koji uključuju velike polisaharide kao što su celuloza, hemiceluloza, pektin, guma, neke oligosaharide te neapsorbirane šećere i alkohole iz hrane (46). To domaćinu donosi dodatnu energiju i supstrate dobivene iz hrane, dok bakterije zauzvrat dobivaju energiju i hranjive tvari za rast i proliferaciju (45).

Postoje snažni dokazi da su mikrobiom, prehrana i cirkadijalni ciklus povezani. Bakterije sadrže clock gene (47) te na taj način utječu na cirkadijalni sustav domaćina.(48). Primjerice, bakterija *Enterobacter aerogenes* sinkronizira svoj unutarnji sat s domaćinovima preko melatonina izlučenog u GI trakt (48). Nedostatak crijevnog mikrobioma na mišjim modelima pokazuje alteraciju transkripcije nuklearnih receptora clock komponenti kod stanica crijevnog epitela (48). K tome, cirkadijalni pomaci u bakterijskom sastavu rezultiraju odgovarajućim pomacima u koncentraciji bakterijskih metabolita kao što su butirat i sumporovodik za koje je otprije poznato da direktno utječu na cikliranje clock gena PER2 i BMAL1 (49). Način prehrane je važan medijator ljudske GI mikrobiome; uobičajeni unos, unos dijetalnih vlakana i ostalih neprobavljivih sastojaka hrane utječu na funkciju i sastav rezidentnih mikroba (50).

#### 4.1. Utjecaj ritma hranjenja na gastrointestinalnu mikrobiomu

Na mikrobiom ne utječe samo sastav hrane već i ritam hranjenja, odnosno vrijeme unosa hrane te njegova učestalost. Dvosmjernu komunikaciju između domaćina i mikrobiome osigurava os crijeva – mikrobiom – mozak preko raznovrsnih bakterijskih metabolita koji direktno utječu na centralni sklop koji pak, između ostalog, regulira i apetit (51). *Jet lag* izazvan promjenom 8 vremenskih zona unaprijed rezultira promjenom GI mikrobiome uključujući relativno povećanje broja bakterija roda *Firmicutes* čije se povećanje brojnosti dovodi u vezu s pretilošću. Nakon 2 tjedna, sastav mikrobiome se vraća na vrijednosti kakve su prije *jet laga* (52).

#### 4.2. Vremenski ograničen unos hrane

Vremenski ograničen unos hrane (time restricted feeding - TRF) se definira kao unos hrane u neograničenim količinama, a u određenom vremenskom periodu, bez uzimanja hrane u vremenu do sljedećeg obroka (53). Smatra se da takav način hranjenja najbolje simulira prirodne mehanizme hranjenja kakvi su postojali prije postojanja umjetnog svjetla i prije nego je hrana postala dostupnom u svakom trenutku tijekom 24 sata (54). Pritom tijelo dobiva potrebnu energiju kad je metabolički spremno za to i kad je očekuje. Uzimanje hrane unutar specifičnog vremenskog okvira od 10 - 12 sati ima slabi utjecaj na smanjenje tjelesne težine (1%-3%), umjereni utjecaj na

poboljšanje (5%-31%) u lipidogramu ( LDL, HDL, trigliceridi i ukupni kolesterol) i veliki utjecaj na povećanje osjetljivosti inzulina i na koncentracije glukoze u krvi u razdoblju između obroka. Još uvijek nisu provedene studije koje bi objasnile utjecaj TRF-a na ljudski GI mikrobiom dok su istraživanja na miševima pokazala da je TRF snizio udio bakterijskih rodova poput *Lactobacillus* i *Lactococcus*, za koje se smatra da su pozitivno povezane s pretilošću, te povisio udio bakterijskih rodova poput *Osillibacter* koje mogu djelovati preventivno na pretilost (55).

#### 4.3. Utjecaj poremećenog cirkadijalnog ritma i prehrane na crijevni mikrobiom

Kod miševa, koji su hranjeni parenteralnim (venskim) putem (čime je eliminiran utjecaj vremena hranjenja i utjecaj prisutnosti hrane u crijevima na GI mikrobiom) promijenila se mikrobiološka struktura mikrobioma, ali se diurnalne varijacije nisu u potpunosti promijenile (56). Kod druge skupine miševa, istražen je utjecaj promjene prirodnog cirkadijalnog ritma, prehrane i GI mikrobioma na način da su miševima svaki tjedan tijekom 12 tjedana preokrenuli 12-satni ciklus svjetlo/tama i pritom ih hranili s hranom koja je sadržavala visoki udio visokozasićenih masti/šećera. Prema rezultatima, došlo je do poremećaja u ekspresiji cirkadijalnih gena u crijevnim stanicama te do značajnog povećanja tjelesne težine miševa, ali bez promjena u mikrobiološkom sastavu GI mikrobiome (56). Kod miševa kod kojih je antibioticima induciran nedostatak mikrobiome izmjerena je snižena koncentracija inzulina, a povišene razine glukoze, triglicerida i slobodnih masnih kiselina u krvi (48).

Negativne posljedice cirkadijalnog poremećaja mogu biti povezane s upalnim procesima uzrokovanih upalnim interakcijama crijevne barijere, povećanim brojem proupalnih bakterija te bolestima uzrokovanih poremećajem cirkadijalnog ritma (49).

## 5. ZAKLJUČAK

Procesom globalizacije značajno su se promijenili način prehrane i stil života u posljednjih 1000 godina, dok je čovjekov genetski materijal ostao gotovo isti. Povećan je unos visokoenergetskih masti, osobito zasićenih masnih kiselina i rafiniranih šećera u prehrani. U kombinaciji sa sjedilačkim načinom života takav način prehrane izaziva epidemiju pretilosti koja doprinosi povećanom riziku od kroničnih nezaraznih bolesti koje su pak bolesti s najvećom stopom morbiditeta. Paralelno s time, nesanica i poremećaji spavanja su također rastući javnozdravstveni problem od kojeg prema epidemiološkim podacima pati između 20% i 30% populacije modernog svijeta. Prehrambene navike i kvaliteta spavanja međusobno su povezani i to na način da prehrana bogata visokozasićenim mastima, nerafiniranim šećerima, a siromašna vlaknima uzrokuje poremećaje spavanja. Nedostatak mikronutrijenata poput vitamina B<sub>1</sub>, folata, magnezija, željeza, vitamina D i drugih također će negativno utjecati na kvalitetu spavanja. Nažalost, nutritivno siromašna hrana je izrazito popularna u razvijenim zemljama zbog dostupnosti i cijene. Takve nezdrave prehrambene navike moduliraju cirkadijalni ritam prvenstveno preko perifernih oscilatora koji sadrže clock gene. U posljednje se vrijeme velika pažnja pridaje crijevnom mikrobiomu kao važnom perifernom oscilatoru. Na sastav i funkciju crijevnog mikrobioma direktno utječe prehrana. Stoga je vrlo važno nastaviti usmjeravati znanstvenu pažnju na bolje upoznavanje i razumijevanje osobina mikrobioma.

## 6. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici prof.dr.sc. Kseniji Vitale na stručnoj pomoći i savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se članovima povjerenstva na evaluaciji diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci tijekom cijelog školovanja.

## 7. LITERATURA

1. Evans JA. Collective timekeeping among cells of the master circadian clock. *J Endocrinol* [Internet]. 2016 Jul 5 [pristupljeno 7.04.2018.];230(1):R27-49. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27154335>
2. Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest* [Internet]. 2011 Jun 1 [pristupljeno 11.04.2018.];121(6):2133–41. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633182>
3. Judaš M, Kostović I, Temelji neuroznanosti, In: Richtera C. *Neurobiologija bioloških ritmova i motivacijskih stanja* :395–401., Zagreb, MD, 1997.
4. Carneiro BTS, Araujo JF. Food entrainment: major and recent findings. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2012 [pristupljeno 10.04.2018.];6:83. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23205007>
5. Froy O, Garaulet M. The circadian clock in white and brown adipose tissue: mechanistic, endocrine and clinical aspects. *Endocr Rev* [Internet]. 2018 Feb 27 [pristupljeno 19.04.2018.]; Dostupno na: <https://academic.oup.com/edrv/advance-article/doi/10.1210/er.2017-00193/4912380>
6. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello M V, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* [Internet]. 2007 Nov [pristupljeno 10.04.2018.];30(11):1460–83. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18041480>
7. Lee A, Galvez JC. Jet lag in athletes. *Sports Health* [Internet]. 2012 May [pristupljeno 13.04.2018.];4(3):211–6. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016089>
8. Beaulé C, Robinson B, Lamont EW, Amir S. Melanopsin in the Circadian Timing System. *J Mol Neurosci* [Internet]. 2003 [pristupljeno 07.04.2018.];21(1):73–90. Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1385/JMN:21:1:73>



9. Emens JS, Burgess HJ. Effect of Light and Melatonin and Other Melatonin Receptor Agonists on Human Circadian Physiology. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2015 Dec [pristupljeno 07.04.2018.];10(4):435–53.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26568121>
10. Vujnović T. Rad pod umjetnom rasvjetom kao rizik za zdravlje.[Internet].Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2017 [pristupljeno 07.04.2018.]; Dostupno na:  
<https://zir.nsk.hr/islandora/object/mef%3A1549/datastream/PDF/view>
11. Fourtillan JB, Brisson AM, Gobin P, Ingrand I, Decourt JP, Girault J. Bioavailability of melatonin in humans after day-time administration of D(7) melatonin. *Biopharm Drug Dispos* [Internet]. 2000 Jan [pristupljeno 13.04.2018.];21(1):15–22.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11038434>
12. Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C, Sparsø T, Holmkvist J, Marchand M, et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet* [Internet]. 2009 Jan 7 [pristupljeno 19.04.2018.];41(1):89–94.  
Dostupno na: <http://www.nature.com/articles/ng.277>
13. Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol* [Internet]. 2014 Feb 1 [pristupljeno 2018 Apr 19];52(1):R1–16. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997239>
14. Pietroiusti A, Neri A, Somma G, Coppeta L, Iavicoli I, Bergamaschi A, et al. Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occup Environ Med* [Internet]. 2010 Jan 1 [pristupljeno 19.04.2018.];67(1):54–7. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19737731>
15. Shibata S, Tahara Y. Circadian rhythm and exercise Molecular mechanism underlying the functions of circadian and system clocks. *J Phys Fit Sport Med* [Internet]. 2014 [pristupljeno 07.04.2018.];3(1):65–72.  
Dostupno na: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpfs/3/1/3\\_65/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpfs/3/1/3_65/_pdf)
16. Biello SM. Circadian clock resetting in the mouse changes with age. *Age (Dordr)* [Internet]. 2009 Dec [pristupljeno 07.04.2018.];31(4):293–303.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19557547>

17. Asher G, Schibler U. Crosstalk between Components of Circadian and Metabolic Cycles in Mammals. *Cell Metab* [Internet]. 2011 Feb 2 [pristupljeno 18.04.2018.];13(2):125–37. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413111000076>
18. Eckel-Mahan KL, Patel VR, de Mateo S, Orozco-Solis R, Ceglia NJ, Sahar S, et al. Reprogramming of the Circadian Clock by Nutritional Challenge. *Cell* [Internet]. 2013 Dec 19 [pristupljeno 19.04.2018.];155(7):1464–78. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867413014852>
19. Khan MKA, Faught EL, Chu YL, Ekwaru JP, Storey KE, Veugelers PJ. Is it nutrients, food items, diet quality or eating behaviours that are responsible for the association of children’s diet with sleep? *J Sleep Res* [Internet]. 2017 Aug 1 [pristupljeno 10.04.2018.];26(4):468–76. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/jsr.12466>
20. Garaulet M, Ortega FB, Ruiz JR, Rey-López JP, Béghin L, Manios Y, et al. Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study. *Int J Obes* [Internet]. 2011 Oct 26 [pristupljeno 10.04.2018.];35(10):1308–17. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792170>
21. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2003 Aug 1 [pristupljeno 12.04.2018.];4(8):649–61. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894240>
22. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med* [Internet]. 2001 Nov [pristupljeno 12.04.2018.];58(11):747–5. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11600731>
23. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2014 Apr [pristupljeno 07.04.2018.];26(2):139–54. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892891>

24. Wright KP, Drake AL, Frey DJ, Fleshner M, Desouza CA, Gronfier C, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2015 Jul [pristupljeno 09.04.2018.];47:24–34.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640603>
25. Larimore JL. *Neuroscience basics a guide to the brain's involvement in everyday activities* [Internet]. Academic Press; 2017 [pristupljeno 19.03.2018.].  
Dostupno na:  
[https://books.google.hr/books?id=PEbUDQAAQBAJ&pg=PA103&lpg=PA103&dq=biorhythm+neuroscience&source=bl&ots=xqxKauUfVX&sig=y5sAJSplj6la4YR3EFxAZqKQ4Uc&hl=hr&sa=X&ved=0ahUKEwj4neC7uPjZAhWLJZoKHYrGDkAQ6AEIYTAG#v=onepage&q=biorhythm neuroscience&f=false](https://books.google.hr/books?id=PEbUDQAAQBAJ&pg=PA103&lpg=PA103&dq=biorhythm+neuroscience&source=bl&ots=xqxKauUfVX&sig=y5sAJSplj6la4YR3EFxAZqKQ4Uc&hl=hr&sa=X&ved=0ahUKEwj4neC7uPjZAhWLJZoKHYrGDkAQ6AEIYTAG#v=onepage&q=biorhythm%20neuroscience&f=false)
26. Lebailly B, Boitard C, Rogner UC. Circadian rhythm-related genes: implication in autoimmunity and type 1 diabetes. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2015 Sep 1 [pristupljeno 19.04.2018.];17:134–8. Dostupno na:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12525>
27. Harada N, Inagaki N. Role of clock genes in insulin secretion. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2016 Nov 1 [pristupljeno 19.04.2018.];7(6):822–3.  
Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdi.12517>
28. Esquirol Y, Bongard V, Ferrieres J, Verdier H, Perret B. Shiftwork and Higher Pancreatic Secretion: Early Detection of an Intermediate State of Insulin Resistance? *Chronobiol Int* [Internet]. 2012 Nov 24 [pristupljeno 19.04.2018.];29(9):1258–66. Dostupno na:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2012.719959>
29. Seamon KB, Padgett W, Daly JW, Liu F, Panda S, Verma IM. Forskolin: unique diterpene activator of adenylate cyclase in membranes and in intact cells. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1981 Jun 1 [pristupljeno 19.04.2018.];78(6):3363–7.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6267587>
30. ASANO K, IKEGAMI H, FUJISAWA T, KAWABATA Y, NOSO S, HIROMINE Y, et al. The Gene for Human IL-21 and Genetic Susceptibility to Type 1 Diabetes in the Japanese. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2006 Oct 1 [pristupljeno 19.04.2018.];1079(1):47–50.  
Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1375.007>

31. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J Pineal Res* [Internet]. 2015 Aug 1 [pristupljeno 19.04.2018.];59(1):1–23.  
Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/jpi.12240>
32. Prosser RA, Bergeron HE. Leptin phase-advances the rat suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Neurosci Lett* [Internet]. 2003 Jan 23 [pristupljeno 19.04.2018.];336(3):139–42. Dostupno na:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030439400201234X>
33. Schiavo-Cardozo D, Lima MMO, Pareja JC, Geloneze B. Appetite-regulating hormones from the upper gut: disrupted control of xenin and ghrelin in night workers. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2013 Dec 1 [pristupljeno 19.04.2018.];79(6):807–11.  
Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.12114>
34. Yannielli PC, Molyneux PC, Harrington ME, Golombek DA. Ghrelin Effects on the Circadian System of Mice. *J Neurosci* [Internet]. 2007 Mar 14 [pristupljeno 19.04.2018.];27(11):2890–5.  
Dostupno na: <http://www.jneurosci.org/content/27/11/2890.short>
35. Almoosawi S, Vingeliene S, Karagounis LG, Pot GK. Chrono-nutrition: a review of current evidence from observational studies on global trends in time-of-day of energy intake and its association with obesity. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2016 Nov 22 [pristupljeno 15.05.2018.];75(4):487–500. Dostupno na:  
[http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0029665116000306](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0029665116000306)
36. St-Onge M-P, Mikic A, Pietrolungo CE. Effects of Diet on Sleep Quality. *Adv Nutr* [Internet]. 2016 Sep 1 [pristupljeno 11.04.2018.];7(5):938–49.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633109>
37. Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Mol Metab* [Internet]. 2016 Mar [pristupljeno 19.04.2018.];5(3):133–52.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26977390>

38. Grandner MA, Jackson N, Gerstner JR, Knutson KL. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite* [Internet]. 2013 May [pristupljeno 11.04.2018.];64:71–80.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23339991>
39. Clark I, Landolt HP. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2017 Feb [pristupljeno 11.04.2018.];31:70–8.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26899133>
40. Roehrs T, Roth T. Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2001 Aug 1 [pristupljeno 11.04.2018.];5(4):287–97.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12530993>
41. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)* [Internet]. 2014 Dec [pristupljeno 11.04.2018.];13(6):17–22.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770121>
42. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and Beyond. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2012 [pristupljeno 11.04.2018.];2012:1–16.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23049548>
43. Kondo T. A Cyanobacterial Circadian Clock Based on the Kai Oscillator. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* [Internet]. 2007 Jan [pristupljeno 13.04.2018.];72(1):47–55.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419262>
44. Heath-Heckman EAC, Peyer SM, Whistler CA, Apicella MA, Goldman WE, McFall-Ngai MJ. Bacterial Bioluminescence Regulates Expression of a Host Cryptochrome Gene in the Squid-Vibrio Symbiosis. *MBio* [Internet]. 2013 Apr 2 [pristupljeno 13.04.2018.];4(2):e00167-13-e00167-13.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23549919>
45. Leone V, Gibbons SM, Martinez K, Hutchison AL, Huang EY, Cham CM, et al. Effects of Diurnal Variation of Gut Microbes and High-Fat Feeding on Host Circadian Clock Function and Metabolism. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2015 May 13 [pristupljeno 13.04.2018.];17(5):681–9.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891358>

46. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* [Internet]. 2016 Jul 7 [pristupljeno 11.04.2018.];535(7610):56–64.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27383980>
47. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Engen PA, Keshavarzian A. Circadian Rhythm and the Gut Microbiome. In: *International review of neurobiology* [Internet]. 2016 [pristupljeno 13.04.2018.]. p. 193–205.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793218>
48. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, et al. Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell* [Internet]. 2014 Oct 23 [pristupljeno 13.04.2018.];159(3):514–29.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25417104>
49. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-Restricted Feeding Is a Preventative and Therapeutic Intervention against Diverse Nutritional Challenges. *Cell Metab* [Internet]. 2014 Dec 2 [pristupljeno 13.04.2018.];20(6):991–1005.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470547>
50. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010 Oct 26 [pristupljeno 13.04.2018.];107(43):18664–9.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20937863>
51. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and Feeding Pattern Affect the Diurnal Dynamics of the Gut Microbiome. *Cell Metab* [Internet]. 2014 Dec 2 [pristupljeno 13.04.2018.];20(6):1006–17.  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470548>
52. Leone V, Gibbons SM, Martinez K, Hutchison AL, Huang EY, Cham CM, et al. Effects of Diurnal Variation of Gut Microbes and High-Fat Feeding on Host Circadian Clock Function and Metabolism. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2015 May 13 [pristupljeno 12.04.2018.];17(5):681–9  
Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2589135>

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15. rujna 1992. u Čakovcu. Nakon završene Osnovne škole u općini Sveti Juraj na Bregu upisala sam Gimnaziju Josipa Slavenskog u Čakovcu, prirodoslovno-matematički smjer. 2011. sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tijekom studija sudjelovala sam na stručnim tečajevima (ALS, BLS, StEPP) i radionicama te bila član studentske udruge CroMSIC (Croatian Medical Student International Committee).

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.