

SİRKADİYEN RİTİM VE METABOLİZMA: OBEZİTE ÜZERİNE ETKİLERİ  
CIRCADIAN RHYTHMS AND METABOLISM: EFFECTS ON OBESITY

Alev KESER<sup>1</sup>, Ezgi KARATAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

ÖZ

Obezite günümüzde ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu sorunun nedeninin, aşırı enerji tüketimi veya yetersiz fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkili olduğuna dair açıklamalar yetersiz kalmaktadır. Son çalışmalar, sirkadiyen ritim bozukluklarının obezite ve metabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, sirkadiyen ritmin yeniden düzenlenmesi obezitenin gelişme riskini azaltabilecek yeni bir yaklaşım olarak görülmektedir. Bu derlemede sirkadiyen ritim ile obezite arasındaki ilişkiye odaklanılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Sirkadiyen ritim, biyolojik saat, obezite, uyku

GİRİŞ

Günümüzde vücut ağırlığının ve adipositenin düzenlenmesi ile ilgili aydınlatıcı bilgilerin varlığına rağmen obezite son yılların hala en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir ve prevalansı giderek artmaktadır. Amerika'da yetişkin bireylerin 1/3'ünden fazlası (%34.9), gençlerin ise %17'si obezdir (1). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması I ve II sonuçları ise Türk erişkin toplumunda obezite sıklığının 1998 yılına göre %40 artarak 2010 yılında %36'ya ulaştığını göstermiştir (2). Obezite prevalansındaki bu dramatik artışın nedeni olarak aşırı enerji alımı ve yetersiz fiziksel aktivite düzeyine dayalı açıklamalar yetersiz kalmaktadır. Bu durum obezitenin gelişmesine ve metabolizmanın değişmesine neden olan mekanizmalara yönelik yeni bir bakış açısına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar, uyku-uyanıklık döngüsü ile 24 saatlik yaşam tarzı ve obezite arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (3,4). Uyku ve obezite arasındaki bu ilişkinin merkezinde sirkadiyen ritim olarak adlandırılan ve hem genetik, hem de çevresel faktörler tarafından düzenlenen endojen ritim bulunmaktadır. Bu ritim metabolizmaya katılan enzimlerin ve hormonların ekspresyonunu ve/veya aktivitesini düzenlemektedir (5). Ancak son zamanlarda besin

ABSTRACT

Obesity has become a serious public health problem today. Simplistic explanations based on excessive nutritional consumption or lack of physical activity are inadequate to account for this problem. Recent studies have shown that disruption of circadian rhythms lead to obesity and metabolic disorders. Therefore, it is plausible that resetting of the circadian clock can be used as a new approach to attenuate obesity risk. This paper focuses on circadian rhythms and their link to obesity.

**Keywords:** Circadian rhythm, biological clock, obesity, sleep

tüketiminin, öğün saatlerinin ve bazı besin öğelerinin de sirkadiyen saatleri düzenleyerek metabolizmayı etkilediğine dair giderek artan kanıtlar vardır (6,7). Diğer yandan, sirkadiyen ritmin bozulması metabolik hastalıkların oluşmasına neden olabilmektedir (8-10). Bu derlemede sirkadiyen ritim ve metabolizma arasındaki ilişkinin obezite üzerindeki etkileri bilimsel kanıtlara dayalı olarak özetlenecektir.

**Sirkadiyen Ritim ve Moleküler Mekanizması**

Canlı organizmalarda gerçekleşen tüm biyolojik aktiviteler, belirli ritimlere uygun şekilde oluşur. Memelilerde bu ritimlerden en önemlilerinden biri 24 saatlik uyku-uyanıklık düzenini sağlayan sirkadiyen ritimdir. Sirkadiyen; Latince circa (yaklaşık) ve dies (gün) kelimelerinden türemiş olup yaklaşık bir gün anlamına gelmektedir (5). Biyolojik saat olarak da adlandırılan sirkadiyen ritmin temel özelliği, aydınlık/karanlık veya ısı değişiklikleri gibi çevresel uyaranlar karşısında vücudun uyum göstermesini sağlaması ve farklı koşullarda ritmik fonksiyonlarını sürdürebilmesidir (11). Memelilerde 24 saatlik neredeyse tüm davranışsal ve fizyolojik değişiklikleri içeren sirkadiyen ritim; uyku-uyanıklık döngüsü,

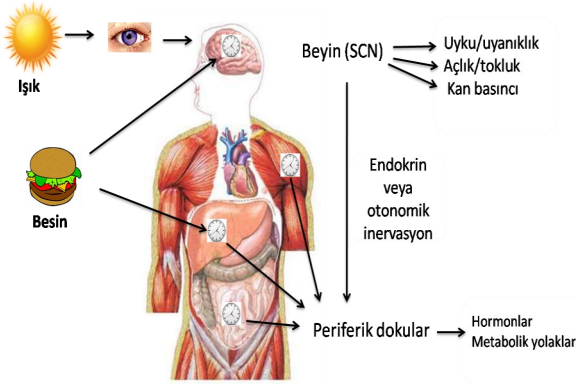
**Corresponding Author:** Dr. Alev Keser

**İş Adresi:** Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Şükriye Mah. Plevne Cad. Aktaş Kavşağı No:5 PK: 06340 Altındağ /Ankara

**Fax:** 0312 319 2016

**e-mail:** alevkeser@gmail.com

açlık/tokluk, ısı regülasyonu, birçok genin ekspresyonu, endokrin, gastrointestinal, solunum, immün, kardiyovasküler ve metabolik sistemlerin dâhil olduğu önemli fizyolojik olayları düzenler (Şekil 1) (5,11-13).



**Şekil 1.** Sirkadiyen ritmin senkronizasyon (Şekil uyarlanmıştır).

Sirkadiyen ritimlerin oluşmasında ve düzenlenmesinde ana merkez ön hipotalamusta yer alan suprakiazmatik nükleus (SCN)'dur. SCN'nin doğal ritmi endojen biyolojik saatler tarafından oluşturulur, gece-gündüz veya ışık değişiklikleri gibi çevresel uyaranlar tarafından düzenlenir. Bununla birlikte sosyal yaşam ve çalışma saatleri; yemek saatini, fiziksel aktiviteyi ve işiğe maruziyeti etkilediği için doğrudan veya dolaylı olarak SCN'yi etkileyen diğer çevresel uyaranlardır (11).

İnsanlarda sirkadiyen ritmi senkronize eden en güçlü uyarıcı gün ışığıdır (11). Retinadan algılanan güneş ışığı ile ışığı duyarlı retinal ganglion hücreleri "retinohipotalamik yol" adı verilen bir sinir demeti üzerinden kendilerine ulaşan uyarıyı SCN'ye iletirler. SCN, ışık durumundan haberdar edildikten sonra hem sinir sistemi, hem de hormonal sinyaller aracılığı ile beynin diğer bölgelerini uyarır. Böylece SCN, dış çevredeki günlük değişikliklere göre ritimleri düzenleyen bir merkezi biyolojik saat olarak çalışır (5,11,12).

Sirkadiyen ritim; pozitif ve negatif geribildirimler içeren kompleks bir moleküler ağ tarafından kontrol edilir. Pozitif geri bildirim döngüsünde *Clock* (circadian locomotor output cycles kaput) ve *Bmal1* (brain and muscle aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1) isimli transkripsiyon faktörü kodlayan genler bulunur. Her iki transkripsiyon faktörü de "Basic helix-loop-helix (*bHLH*)-*PAS*" transkripsiyon faktör ailesine aittir. Bu faktörler genellikle hücre tipi farklılaşmasının düzenlenmesinde ve çoğalmasında rolü olan proteinlerin transkripsiyonundan sorumludur. Negatif geribildirim döngüsünde ise *Period/Cryptochrome* genleri bulunur. Bu genlerin transkripsiyonu *Clock/Bmal1* tarafından düzenlenir. *Period/Cryptochrome* nükleusa girmek için sitoplazmada dimerize olur ve burada *Clock/Bmal1* aktivitesini inhibe eder. *Period/Cryptochrome* genleri, sirkadiyen ritimleri düzenleyici genlerin transkripsiyonunu zenginleştirici dizilerden biri olan E-box cis elementine sahiptirler. *Clock/Bmal1* proteinleri kompleks oluşturarak bu bölgeye bağlanırlar ve *Period* genlerinin transkripsiyonu başlatırlar. Sentezlenen *Period* protein-

leri çekirdeğe aktarılır burada *Cryptochrome* proteini ile heterodimer oluşturur. Bu heterodimer ise E-box bölgesine bağlanarak transkripsiyonun tekrar başlamasını engeller. Bu durum pozitif geri bildirim döngüsü sonucu *Bmal1* transkripsiyonuna neden olur. Belli bir süre sonra *Period/Cryptochrome* baskılayıcı kompleks yıkılır, *Clock/Bmal1* heterodimeri tekrar E-box bölgesine bağlanır ve *Bmal1*'in transkripsiyon döngüsü yeniden başlatılır (12). Bu döngünün kontrolü retinoik asit reseptörle ilişkili orphan nükleer reseptörleri olan *RORα* (retinoic acid-related orphan receptor) ve *REV-ERB* molekülleri ile gerçekleştirilir. *RORα*, *Bmal1* geninin transkripsiyonunu başlatırken, *REV-ERB* ise bu transkripsiyonu baskular. *Clock/Bmal1* heterodimeri de bu nükleer reseptörlerin sentezini kontrol eder (14). Sonuç olarak, bu genlerin transkripsiyonunun ve transkripsiyonunun döngü şeklinde gerçekleşen geribildirimi, memelilerde sirkadiyen ritmin düzenlenmesinden sorumludur (12,14).

Moleküler düzeyde yapılan analizler ile sirkadiyen ritmin aynı zamanda omurgalılarıdaki her hücre/doku türünde bulunduğu saptanmıştır (15). Nagoshi ve ark. (15), tarafından memelilerde bazı periferik dokularda da (karaciğer, bağırsaklar, adipoz doku gibi) bağımsız sirkadiyen salınımlar olduğu gözlenmiştir. Gen ekspresyon profili incelendiğinde, genlerin %3 ila %20'lik kısmının 24 saatlik ekspresyon sergilediği ve bu genlerin büyük bir kısmının metabolik süreçlerde rol aldığı saptanmıştır. Periferik organların sirkadiyen ritimleri devamlılık göstermektedir (15). Ancak dokuların kendi içinde veya arasında sirkadiyen ritimlerinin bozulması organların fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilmektedir. Temporal gen ekspresyonundaki farklılaşmanın; glukoz ve lipid metabolizmasında rol oynayan adipoz, karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi dokularda önemli rol oynadığı bildirilmiştir (16,17). Karaciğer ile beyaz ve kahverengi adipoz dokularda da ritmik aktivite gösteren birçok nükleer reseptör tanımlanmıştır (18). Böylelikle nükleer reseptörler ile metabolizmadaki aydınlık-karanlık döngüsü sırasında değişen fizyolojik ihtiyaçlara göre enerji akışını düzenleyen *Clock* genleri arasında bir ilişki olduğu öne sürülebilir. Bu şekilde metabolik gen ekspresyonunun sirkadiyen ritmi, beslenme ve açlık periyodlarından kaynaklanan anabolik ve katabolik süreçler arasındaki değişimin en uygun şekilde olmasını sağlar. Örneğin, adipoz dokudaki enzimler beslenme ile birlikte en üst düzeye ulaşır (19). Bununla birlikte fare karaciğerinde glikoneogenezis, glikoliz ve yağ asidi metabolizmasının bileşenlerinin gece boyunca zirveye ulaştığı saptanmıştır (20). Çalışmalar periferik *Clock* genlerinin sirkadiyen ritimindeki değişikliklerin vücut ağırlığında artışa, glukoz homeostazi ve kan basıncı regülasyonunda anormalliklere neden olduğunu dolayısıyla metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu değişikliklerin nedeni davranışların ve/veya yüksek yağlı diyet gibi çevresel faktörlerin sirkadiyen ritimleri bozması olabilir (6,8,10).

### Sirkadiyen Ritim ve Metabolizma

Metabolizmada önemli rolleri olan; insülin, glukagon, adiponektin, kortikosteron, leptin ve ghrelin gibi birçok hormonun sirkadiyen salınım sergilediği gösterilmiştir (13). Fizyolojik şartlarda adipositlerden salınan leptinin, hipotalamusta spesifik reseptörleri etkileyerek iştah-

hı baskıladığı ve metabolizmayı hızlandırdığı; böylelikle ağırlığın korunmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Kemirgenlerde SCN'nin alınması sonucunda leptinin sirkadiyen ritminin ortadan kalktığı gözlenmiş, bu durum sirkadiyen saatin leptin üretimini düzenlediğini düşündürmüştür (21). Buna ek olarak leptinin intraperitoneal yoldan verilmesinden sonra sağlıklı hayvanların aksine SCN-lezyonlu sıçanlarda, plazma içindeki serbest yağ asidi düzeyinde yükselme olmamıştır, bu sonuç SCN'nin leptinin fonksiyonu üzerinde de rolü olduğunu göstermiştir (22).

Sirkadiyen saatin endokrin sistem üzerindeki etkilerine ek olarak periferik dokularda metabolizmanın ve enerji dengesinin düzenlenmesinde de rolü olduğu bildirilmiştir. Sirkadiyen saat bu rolünü; kolesterol metabolizmasında, aminoasitlerin regülasyonunda, ilaç ve toksin metabolizmasında, sitrik asit döngüsünde, glikojen ve glukoz metabolizmasında yer alan bazı metabolik enzimlerin (glikojen fosforilaz, sitokrom oksidaz, laktat dehidrogenaz, asetil-CoA karboksilaz, malik enzim, yağ asidi sentaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz) ve taşıma sistemlerinin üretimine ve/veya aktivitesine aracılık ederek yapmaktadır (13).

Metabolizma ve sirkadiyen ritimler birbiriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Sirkadiyen ritim metabolik olayları düzenlemekte ve metabolik parametrelerde sirkadiyen ritmi etkilemektedir. Metabolizmanın sirkadiyen ritim üzerine etkisi; besin öğeleriyle, besinlerle, beslenmeyle veya onların yokluğu ile kontrol edilen hormonların salgılanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Glukoz, aminoasitler, sodyum, etanol, kafein, tiamin, ve retinoik asit gibi besin öğelerinin tek tek sirkadiyen ritimde faz kaymasına veya sirkadiyen ritmin yeniden düzenlenmesine neden olduğu ifade edilmektedir (13). Besin öğelerinin yanı sıra, metabolizmayı düzenleyen hormonlarda *Clock* gen ekspresyonunun düzenlenmesi aracılığıyla sirkadiyen ritmi uyarabilir veya yenileyebilir. Örneğin glikokortikoidlerin rat fibroblast kültürlerinde gen ekspresyonunu başlattığı ve karaciğer, böbrek ve kalpte sirkadiyen gen ekspresyonu fazında geçici değişiklikler oluşturduğu gözlenmiştir (23).

### Beslenmenin Sirkadiyen Ritim Üzerine Etkisi

Beslenme sirkadiyen ritmi senkronize eden en önemli çevresel uyaranlardan biridir (Şekil 1) (13). Deney hayvanlarının her gün aynı saatte sadece birkaç saat boyunca *ad libitum* beslenmesi, birkaç gün içinde beslenme periyodunun ayarlanmasını ve günlük besin alımının belirlenmiş zaman diliminde tamamlanmasını sağlayabilmektedir. Günün belirli saatinde besin alımının kısıtlanmasının (enerji alımını azaltmadan öğün sayısının ve süresinin sınırlandırılmasının) deney hayvanlarının davranışları ve fizyolojileri üzerinde önemli etkiler yarattığı gözlenmiştir. Deney hayvanlarının yemekten iki ila dört saat önce lokomotor aktivitesinde, vücut sıcaklığında, kortikosteron salınımında, gastrointestinal motilitesinde ve sindirim enzimlerinin aktivitesinde artma gibi besin beklentisini gösteren davranışlar sergilediği belirlenmiştir (24). Tüm bu verilerin biyolojik saatin göstergeleri olduğu ifade edilmektedir. Kısıtlı beslenmenin SCN üzerinde etkili olduğu ve SCN tarafından belirlenen birçok fizyolojik sürecin gündüz beslenmenin sınırlandırılması ile değiştiği gözlenmiştir. SCN lezyonlu

hayvanlarda ve mutant farelerde sınırlı beslenmenin ışıktan bağımsız olarak sirkadiyen ritmi etkilediği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarda sınırlı beslenmenin SCN'deki ritim düzenleyici mekanizmayı etkilemeden, karaciğer, böbrek, kalp, pankreas gibi periferik dokularda sirkadiyen osilatörleri etkilediği görülmüştür. Bu nedenle periferik dokulardaki *Clock* osilatörlerin, beslenme ile düzenlenmesinin metabolik salınımların koordinasyonunda doğrudan rol oynayabileceği düşünülmüştür (25,26).

Malnütrisyon yaratmayacak şekilde diyetin enerjisinin düşürülmesi anlamına gelen enerji kısıtlamasının, kemirgenlerin yaşam süresini %50'ye kadar uzattığı saptanmıştır. Enerji kısıtlaması yaşam süresi artışına ek olarak, kanser, diyabet, böbrek hastalıkları ve katarakt gibi yaşla ilişkili patofizyolojik değişikliklerin ortaya çıkmasını da geciktirmiştir. Enerji tüketiminin azaltılmasının yaşlanma ve yaşam süresi üzerindeki bu etkilerinin mekanizması tam olarak hala anlaşılabilmiştir (27). Ancak beslenmenin ve enerji alımının kısıtlanması sırasında periferik osilatörlerin senkronizasyonun; doğrudan yemek yeme zamanıyla veya periferik dokulara humoral veya nöral sinyaller gönderen SCN'nin senkronizasyonu aracılığıyla sağlanabileceği düşünülmektedir (13).

Öğün içerikleri de sirkadiyen gen ekspresyonlarını düzenlemektedir. Ayrıca metabolik yol ile ilişkili bazı anahtar genlerin ekspresyonunu kontrol ederek veya bu tür genler için epigenetik olayları modüle ederek metabolik sağlığı da düzenlemektedir (28,29). Az sayıda çalışmada, yüksek yağlı diyetin visseral yağ dokusunda ve karaciğerde *Clock* genlerin ekspresyon ritmini çok az düzeyde etkilediği gözlenmiştir (7,30). Ancak Kohsaka ve ark. (31), yaptığı bir çalışmada; hayvanlara yüksek yağlı diyetin başlanması hem sürekli karanlık ortamda lokomotor aktivite süresinde hızlı değişikliklere hem de aydınlık-karanlık koşulları altında normal dinlenme süresi boyunca besin alımında artmaya neden olduğu gözlenmiştir. Davranışların ritimindeki bu değişiklikler ile hipotalamus, karaciğer ve adipoz dokuda bozulmuş *Clock* gen ekspresyonu arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Benzer ilişki insan ve deney hayvanlarında testosteron, leptin ve TSH gibi yakıt kullanımına katılan hormonların ve nükleer hormon reseptörlerinin değişmiş döngüleri ile de gözlenmiştir (28,29,31). Ayrıca yüksek yağlı diyetin glukoz toleransında ve insülin duyarlılığında sirkadiyen değişimi artırarak karbonhidrat metabolizmasını düzenlediği belirlenmiştir (32). Gece aktif olan fareler aydınlık fazın tamamı boyunca yüksek yağlı diyet ile beslendiklerinde karanlık periyotta beslenen farelere kıyasla daha fazla kilo aldıkları saptanmıştır (33).

*Clock* gen ekspresyonunun bozulmasına ek olarak, yüksek yağlı diyet *Clock* ve *Clock* tarafından kontrol edilen genlerde faz gecikmesine neden olabilmektedir (13). Yüksek yağlı diyetle belirli saatlerde beslenen farelerin, yüksek yağlı diyetle *ad libitum* şeklinde beslenenlere göre insülin duyarlılığında ve yağ oksidasyonunda artma, vücut ağırlığında ve inflamasyonda azalma ile serum lipid profilinde düzelme sağlanmıştır. Ayrıca yüksek yağlı diyetle belirli saatlerde beslenen farelere, düşük yağlı diyetle *ad libitum* beslenen farelerle aynı enerji içeren diyet verilmesine rağmen; yüksek yağlı diyetle

belirli saatlerde beslenen farelerin vücut ağırlığında ve kolesterol düzeylerinde azalma, insülin duyarlılığında ise artma gözlenmiştir. Bu durum beslenme zamanının ayarlanmasının diyetin içeriğinden daha önemli bir faktör olduğunu, yüksek yağlı diyetle bağlı olarak oluşan faz kaymalarını düzenlediğini ortaya koymuştur. Böylece beslenme zamanı ayarlanarak obezite önlenilebilmekte ve yüksek yağlı diyetin zararlı etkileri giderilebilmektedir (6).

Beslenmenin sirkadiyen ritim üzerine etkileri ile birlikte sirkadiyen ritim bozuklukları da beslenme davranışını etkileyebilmektedir. Metabolik bozukluklar ve sirkadiyen ritim arasındaki en ilgi çekici bağlantı, *Clock* gen mutasyonu ve nakavt fenotipleri ile gösterilmiştir. Bazı *Clock* genlerine zarar verilmesi; günlük beslenme ritmini büyük ölçüde etkilemiş, hiperfajiye ve obeziteye yol açmış, hiperleptinemi, hiperlipidemi, hiperinsülinemi, karaciğer yağlanması gibi metabolik sendrom bileşenlerinin gelişmesine neden olmuştur. *Clock* geni mutasyonlu farelerde sirkadiyen ritim bozukluğu enerji dengesinde ve iştahın düzenlenmesinde rol oynayan ghrelin ve oreksin gibi hipotalamik peptitlerin ekspresyonunun azalmasına yol açmıştır (34). *Clock* genindeki mutasyonun, lipit metabolizması üzerine etkilerini saptamak amaçlı yapılan bir çalışmada; normal yem ile beslenen mutant farelerin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek plazma lipit konsantrasyonuna sahip olduğu fakat herhangi bir aterosklerotik lezyon görülmediği bildirilmiştir. Fakat iki ay boyunca aterosklerotik diyet ile beslenen, mutant farelerin plazma kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeylerinin kontrol grubundan iki-üç kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu veriler sirkadiyen saat moleküllerinin lipit homeostazında önemli rol oynadığını göstermektedir (35).

### Uyku, Vardiyalı Çalışma ve Obezite

Yaşamımız güneş ışığı tarafından düzenlenen uyku-uyanıklık döngüsü içerisinde geçer. Uyku-uyanıklık döngüsü pineal bez tarafından sentezlenen melatonin ile düzenlenir. Melatonin salgısının sirkadiyen ritmi SCN tarafından kontrol edilir ve ritmin başlıca ayarlayıcısı aydınlık-karanlık döngüsüdür. Melatonin sentezi karanlık ortamda artarken, ışık varlığında baskılanır. Melatonin, SCN'nin uyarılmasını engelleyerek uykunun başlamasına yardımcı olur (36).

Uykunun bozulması veya azalması biyolojik saati etkilemektedir. Uyku süresinin kısalması durumunda endokrin sistem tarafından düzenlenen enerji dengesinin bozulması ile enerji alımının arttığı ileri sürülmektedir. Bu etkiyi hangi mekanizmalar ile yaptığı tam olarak bilinmemekle birlikte üç mekanizma üzerine durulmaktadır. Bunlardan ilki; uykuda geçirilen sürenin azalmasına bağlı olarak besin tüketimi için daha fazla vakit kaldığı ve bireylerin daha sedanter yaşam şeklini benimsediğidir. Uyku süresinin bir gece azaltılmasının besin tüketiminde %22'lik artışa ayrıca kahvaltıda ve akşam yemeğinden önceki açlığın daha şiddetli olmasına neden olduğu görülmüştür (37). Bunun aksine, normal beden kütle indeksine (BKİ) sahip kişilerle yapılan bir çalışmada, iki gece boyunca dörder saat uyku uyuyan bireylerin enerji alımı ile düzenli uyku uyuyan bireylerin enerji alımı arasında bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (38). İkinci mekanizma olarak, uyku süresinin kısalmasının

iştahın artışına neden olmasıdır. Klinik çalışmalarda kısmi uyku kısıtlamasından sadece birkaç gün sonra enerji metabolizmasında birçok açıdan değişiklik olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kısa süreli uykunun, anorektik hormon olan leptinin dolaşımdaki düzeyini önemli derecede azalttığı, oreksijenik hormon olan grelinin düzeyini arttırdığı böylelikle açlığı, iştahı ve obezite riskini arttırdığı gözlenmiştir (4,39). Günlük leptin konsantrasyonu uykusuzluğun 88. saati sırasında azalmış ve normal uyku periyoduna geçilmesi ile birlikte normale dönmüştür (4). Koyunların daha uzun süre işığa maruz bırakılması sonucunda beslenme durumundan bağımsız olarak, lipogenezi uyaran malik enzimin ve lipoprotein lipazın aktivitesinde artış olduğu, leptin düzeylerinin değiştiği gözlenmiştir (40). Bu nöroendokrin değişiklikler uyku kaybı sonrası artan iştahı kısmen açıklamaktadır (37).

Benzer şekilde, epidemiyolojik çalışmalar, uyku süresinin azalmasının, düzensiz besin alımı, atıştırma davranışlarının aşırı kullanımı, sebze tüketiminin azalması ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (41). Kilolu bireylerin iki hafta boyunca uykusunun her gece iki saat azaltılması sonucunda bireylerin, ana öğünlerinde besin tüketiminde değişiklik olmamasına rağmen yüksek karbonhidrat içerikli atıştırma tüketiminin arttığı belirlenmiştir (42). Buna ek olarak, kısa süreli uykunun açlık ve iştahı uyurarak yüksek enerjili ve yüksek karbonhidratlı besin tüketimini arttırdığı rapor edilmiştir (39). Başka bir çalışma 14 gün boyunca beşer saatlik uyku uyuyan bireylerin toplam enerji alımını ve anoreksijenik/oreksijenik hormon dengesini etkilemediği sadece atıştırma tüketimini arttırdığı saptanmıştır (38). St-Onge ve ark. (43), normal kilolu bireylerin beş gün boyunca uyku süreleri azaltıldığında enerji alımlarının ve doymuş yağ tüketimlerinin arttığına dikkat çekmiştir.

Yapılan araştırmalar kısa uyku süresi ile yüksek beden kütle indeksi (BKİ ve Tip 2 DM insidansı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (8,41,44). Itani ve ark. (44) beş saatin altında uyku uyuyan erkek bireylerde obezite gelişme riskinin beş-yedi saat arasında uyku uyuyanlara kıyasla 1.3 kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır. BKİ ve her 24 saatteki toplam uyku süresi arasındaki ilişkinin bakıldığı bir çalışmada; hafif kilolu ve obez bireylerin vücut ağırlığı normal olan bireylere kıyasla daha az uyuduğu ifade edilmiştir (3). Cappuccio ve ark. (45), yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, çocuklarda ve yetişkinlerde kısa süreli uyku ile obezite arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada dünya genelinde toplam 634.511 (30.002 çocuk ve 604.509 yetişkin) katılımcıyı içeren 36 çalışma incelenmiş ve hem çocuklarda, hem de yetişkinlerde  $\leq 5$  saat uykunun obeziteye neden olduğu bulunmuştur. Uyku bozukluğu olan hastaların çalışma dışı bırakıldığı 1000 poliklinik hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, obez hastaların ortalama uyku süresinin normal ağılıktaki bireylerden her gün 16 dakika daha az olduğu saptanmıştır. Toplam uyku süresinde haftalık bir saatlik farklılık BKİ'de 5.4 kg/m<sup>2</sup> artış ile eşdeğer bulunmuştur. Aynı çalışmada morbid obezlerin toplam uyku sürelerinin, obez bireylere kıyasla daha fazla bulunması, uyku süresine bağlı olarak BKİ'deki bu artışın uyanık kalınan zamanın daha çok besin tüketmek için harcanmasına bağlı olmadığını göstermiştir (3).

Son mekanizma olarak uykunun kısıtlamasından sonra

enerji harcanmasında azalma, yorgunluk veya termoregülatuar süreçlerdeki değişiklikler nedeniyle; fiziksel aktivitenin azalmasıyla sonuçlanmaktadır. Uyku kısıtlamasından sonra fiziksel aktivitede anlamlı derecede azalma, yoğun fiziksel aktivite gerektiren faaliyetlerin süresinin ve fiziksel aktivite şiddetinin azaldığı saptanmıştır (37). Bu kanıtlar, sosyal ve davranışsal değişikliklerden bağımsız olarak, doğal olarak oluşan aydınlık-karanlık döngüsünün değiştirilmesi ile vücut ağırlığındaki dalgalanmalar arasındaki ilişkiyi göstermeye yardım ederek sirkadiyen saatin, vücut ağırlığının düzenlenmesinde genel bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Vardiyalı çalışma, aydınlık/karanlık döngüsündeki değişiklikler nedeniyle uyku ve yeme düzenin bozulduğu bir durumdur. Vardiyalı çalışmanın kalp-damar hastalığı, obezite, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyi) ve diğer metabolik bozukluklar ile ilişkili olduğu görülmüştür (44,46). Sookoian ve ark.'nın (10), yaptığı bir çalışmada; vardiyalı çalışan işçilerde metabolik sendrom görülme riskinin 1.5 kat artırdığı gözlenmiştir. Buna ek olarak beş yıldan sonra gece-gündüz vardiyalı çalışmanın metabolik sendrom riskini hızlandırdığı görülmüştür (47). Başka bir çalışmada, vardiyalı çalışma süresinin yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, fiziksel aktivite ve eğitim düzeyinden bağımsız olarak, BKİ ve bel/kalça oranı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (48). Gece vardiyasında 12 saat çalışan kadınlarda gündüz çalışanlara kıyasla obezitenin, santral obezitenin ve yüksek kan basıncının önemli oranlarda yüksek olduğu görülmüş (49), fakat aynı sonuçlar rotasyon vardiyası sistemi ile çalışanlarda görülmemiştir (46). Gece-gündüz vardiyasında çalışan işçiler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, gece vardiyasında çalışanların gündüz vardiyasında çalışanlara göre serum antioksidan düzeylerinin önemli derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuç oksidatif stresin gece vardiyasında çalışma ile obezite ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin bir nedeni olabileceğini akla getirmiştir (50). Uykusuzluk, vardiyalı çalışma ve ağırlık kazanımı arasındaki ilişki son birkaç yıldır iyi kanıtlar sunmasına rağmen bu ilişkinin mekanizmaları tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Değişmiş uyku/uyanıklık döngüsü şüphesiz santral sirkadiyen saat mekanizmasını etkilemektedir. Bunu nörohumoral etki aracılığı ile periferik sirkadiyen saatlerin zamanlamasını etkileyerek gerçekleştirmektedir. Benzer etki beslenme örüntüsünün değişmesi ile de gerçekleşebilmektedir. Birlikte ele alındığında, merkezi sirkadiyen saat, periferik sirkadiyen saat ve çevredeki diüurnal değişiklikler arasındaki uygun iletişimin adipositenin ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde çok önemli olduğu görülmektedir (51). Bozulmuş uyku/uyanıklık döngüsü ile artan adipozite arasındaki ilişkinin, adipozitteki intrinsik sirkadiyen saatin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu bozukluklar uyku ve beslenme arasındaki uyumsuzluktan veya sirkadiyen saat mekanizması ile düzenlenen DNA dizisinde bulunan genlerin değişimi ile oluşabilir. Bu faktörler hem merkezi, hem de periferik sirkadiyen ritimde değişikliklere neden olabilmektedir. Ancak, merkezi sirkadiyen saatin aksamalarından bağımsız olarak adipoziteye özgü sirkadiyen saatin bozulması; proliferasyonun artması, metabolizma ve/veya diğer faktörlerin değişmesi yoluyla

la obezite gelişimini arttırabilmektedir. Bu nedenle yetersiz uyku süresi bireylerin yaşam şekli olarak yerleşmeye başladığında artan enerji alımı ve ağırlık kazanımı homeostazının sağlanmasında olumsuz etkisi olabilir. Bununla birlikte dokuz saatten fazla uyku uyumanın da metabolik hastalık riskini arttırdığı, bu nedenle metabolik hastalıkların ve mortalitenin önlenmesi için optimum uyku süresinin "yedi saat" olduğu ifade edilmektedir (52).

### Sonuç

Yaşam tarzımızda sanayileşme ile birlikte büyük değişiklikler olsa da genetik yapımızda yaklaşık on bin yıldır bir değişiklik olmamıştır. Günümüzde genetik yapı-yaşam tarzı arasındaki uyumsuzluk pek çok kronik hastalığın gelişmesine zemin hazırlamıştır. Modern yaşam tarzı; yüksek enerji tüketimine, dengesiz beslenmeye ve sedanter yaşam tarzına katkıda bulunarak obezitenin salgın hale gelmesine neden olmuştur. Ancak sanayileşmenin getirdiği en önemli değişikliklerden biri olan gece çalışmanın, yapay ışığa maruz kalmanın ve uyku süresindeki azalmanın da obezite patogeneziye katkı sağladığı hipotezi öne sürülmüştür. Biyolojik ritimimizi oluşturan ve uyku/uyanıklık döngüsünden etkilenen sirkadiyen saat gen ve gen ürünleri metabolizma için önemli fizyolojik yollarda kritik role sahiptir. Bu nedenle sirkadiyen sistem fonksiyon bozuklukları ile değişen beslenme örüntüsü ve obezite gelişimi arasındaki ilişkinin belirlenmesi, obezitenin tedavisinde ve önlenmesinde göz önüne alınmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311: 806-814.
2. Satman İ, Ömer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-180.
3. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, et al. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med* 2005;165: 25-30.
4. Taheri S, Lin L, Austin D, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1:e62.
5. Mistlberger RE, Rusak B. Circadian rhythms in mammals: Formal properties and environmental influences (4th ed). In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds), *Principles and Practice of Sleep Medicine*. WB Saunders, Philadelphia 2005; pp 321-335.
6. Sherman H, Genzer Y, Cohen R, et al. Timed high-fat diets resets circadian metabolism and prevents obesity. *The FASEB Journal* 2012;26: 3493-3502.
7. Yanagihara H, Ando H, Hayashi Y, et al. High-fat feeding exerts minimal effects on rhythmic mRNA expression of clock genes in mouse peripheral tissues. *Chronobiol Int* 2006;23: 905-914.

8. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, et al. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5: 253-261.
9. Zelinski EL, Scott H, Deibel R, et al. The trouble with circadian clock dysfunction: Multiple deleterious effects on the brain and body. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2014;40: 80-101.
10. Sookoian S, Gemma C, Fernández Gianotti T, et al. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *J Intern Med* 2007;261: 285-292.
11. Moore RY. Circadian rhythms: Basic neurobiology and clinical applications. *Annu Rev Med* 1997;48: 253-266.
12. Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: Elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Human Genet* 2004;5: 407-441.
13. Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol* 2007;28: 61-71.
14. Akashi M, Takumi T. The orphan nuclear receptor ROR $\alpha$  regulates circadian transcription of the mammalian core-clock Bmal1. *Nat Struct Mol Biol* 2005;12: 441-448.
15. Nagoshi E, Saini C, Bauer C, et al. Circadian gene expression in individual fibroblasts: cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells. *Cell* 2004;119: 693-705.
16. McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, et al. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiol Genomics* 2007;31:86-95.
17. Storch KF, Lipan O, Leykin I, et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* 2002;417: 78-83.
18. Teboul M, Guillaumond F, Grechez-Cassiau A, et al. The nuclear hormone receptor family round the clock. *Mol Endocrinol* 2008;22: 2573-2582.
19. Gimble JM, Floyd ZE. Fat circadian biology. *J Appl Physiol* 2009;107: 1629-1637.
20. Panda S, Antoch MP, Miller BH, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002;109: 307-320.
21. Kalsbeek A, Fliers E, Romijn JA, et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. *Endocrinology* 2001;142:2677-2685.
22. Shen J, Tanida M, Nijima A, et al. In vivo effects of leptin on autonomic nerve activity and lipolysis in rats. *Neurosci Lett* 2007;416: 193-197.
23. Reddy AB, Maywood ES, Karp NA, et al. Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology* 2007;45: 1478-1488.
24. Stephan FK. The "other" circadian system: Food as a Zeitgeber. *J Biol Rhythms* 2002;17: 284-292.
25. Hara R, Wan K, Wakamatsu H, et al. Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus. *Genes Cells* 2001;6: 269-278.
26. Oishi K, Miyazaki K, Ishida N. Functional CLOCK is not involved in the entrainment of peripherals to the restricted feeding: entrainable expression of mPer2 and Bmal1 mRNAs in the heart of Clock mutant mice on Jcl: ICR background. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298: 198-202.
27. Masoro EJ. Overview of caloric restriction and ageing. *Mech Ageing Dev* 2005;126: 913-922.
28. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, et al. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999;48: 334-341.
29. Cano P, Jimenez-Ortega V, Larrad A, et al. Effect of a high-fat diet on 24-h pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone, testosterone, corticosterone, thyroid-stimulating hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocrine* 2008;33: 118-125.
30. Satoh Y, Kawai H, Kudo N, et al. Time-restricted feeding entrains daily rhythms of energy metabolism in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290: R1276-R1283.
31. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab* 2007;6: 414-421.
32. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2004;2: e377.
33. Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Sadari N, et al. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology* 2010;151: 1019-1029.
34. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308: 1043-1045.
35. Pan X, Jiang X, Hussain MM. Impaired cholesterol metabolism and enhanced atherosclerosis in clock mutant mice. *Circulation* 2013;128: 1758-1769.
36. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: A review. *J Pineal Res* 2014;56: 371-381.
37. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, et al. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1550-1559.
38. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2009;90: 1476-1482.
39. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141: 846-850.
40. Faulconnier Y, Bonnet M, Bocquier F, et al. Effects of photoperiod and feeding level on adipose tissue and muscle lipoprotein lipase activity and mRNA level in dry non-pregnant sheep. *Br J Nutr* 2001;85: 299-306.
41. Imaki M, Hatanaka Y, Ogawa Y, et al. An epidemiological study on relationship between the hours of sleep and life style factors in Japanese factory workers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2002;21: 115-120.

42. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, et al. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 2008;89: 126-133.
43. St-Onge MP, Roberts AL, Chen J, et al. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr* 2011;94: 410-416.
44. Itani O, Kaneita Y, Murata A, et al. Association of onset of obesity with sleep duration and shift work among Japanese adults. *Sleep Med* 2011;12: 341-345.
45. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008;31: 619-626.
46. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: A prospective study. *Int J Epidemiol* 2009;38: 848-854.
47. Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC. Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: A five-year follow-up. *Chronobiol Int* 2009;26: 740-755.
48. Suwazono Y, Uetani M, Oishi M, et al. Calculation of the benchmark duration of shift work associated with the development of impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Occup Environ Med* 2010;67:532-537.
49. Chen JD, Lin YC, Hsiao ST. Obesity and high blood pressure of 12-hour night shift female clean-room workers. *Chronobiol Int* 2010;27: 334-344.
50. Sharifian A, Farahani S, Pasalar P, et al. Shift work as an oxidative stressor. *J Circ Rhythms* 2005;3: 15-17.
51. Kobayashi H, Oishi K, Hanai S, et al. Effect of feeding on peripheral circadian rhythms and behaviour in mammals. *Genes Cells* 2004;9: 857-864.
52. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, et al. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2007;50: 2298-2304.