

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Χρόνος λήψης γευμάτων και παχυσαρκία Μια αναδυόμενη συσχέτιση με κλινικές προεκτάσεις

Ο χρόνος λήψης τροφής μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Πειραματικά δεδομένα σε ζώα καταδεικνύουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του χρόνου λήψης τροφής και της ρύθμισης του σωματικού βάρους. Η κατανάλωση γευμάτων σε «λανθασμένο» χρόνο μπορεί να διαταράξει τη λειτουργία των κερκάρδιων βιολογικών κυκλωμάτων και να οδηγήσει σε δυσμενείς μεταβολικές συνέπειες στους ανθρώπους. Ορισμένες πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο χρόνος κατανάλωσης του κύριου γεύματος μπορεί να προβλέψει τον βαθμό επιτυχίας της απώλειας βάρους στο πλαίσιο διαιτητικής παρέμβασης σε παχύσαρκα άτομα. Είναι ενδιαφέρον ότι υπάρχει ένα περίπλοκο κύκλωμα κερκάρδιας διακύμανσης φυσιολογικών παραμέτρων σε διάφορους ιστούς που σχετίζεται με την πρόσληψη τροφής, όπως το στομάχι, το έντερο, το πάγκρεας, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός. Δεδομένου ότι η τροφή αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας για τον λιπώδη ιστό, ο χρόνος λήψης της τροφής μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας, ενώ αλλαγές αυτού μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην παχυσαρκία και στην αποτελεσματικότητα απώλειας βάρους.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αριθμός και οι ώρες των γευμάτων ποικίλλουν σημαντικά από άτομο σε άτομο, καθώς και μεταξύ διαφορετικών πολιτισμών και κοινωνιών. Ο χρόνος και η κατανομή των γευμάτων στη διάρκεια της ημέρας αποτελούν μια τροποποιήσιμη συμπεριφορά, που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το ενεργειακό ισοζύγιο και συνεπώς τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι τα ζώα εκείνα που λαμβάνουν τα γεύματά τους σε «μη ενδεδειγμένο χρόνο» παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, παρέχοντας τις πρώτες ενδείξεις για μια ενδιαφέρουσα συσχέτιση μεταξύ του χρόνου λήψης τροφής και της παχυσαρκίας.¹

Στους ανθρώπους έχουν αναφερθεί παρόμοια αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη των Wang et al έδειξε ότι όσοι καταναλώνουν περισσότερο από το 33% της συνολικής ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης το απόγευμα έχουν διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν παχυσαρκία, συγκριτικά με εκείνους που καταναλώνουν την ίδια ποσότητα θερμίδων τις πρωινές ώρες.² Είναι ενδιαφέρον ότι η χρονική κατανομή των γευμάτων στη διάρκεια της

ημέρας φαίνεται να επηρεάζει όχι μόνο τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, αλλά και την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων απώλειας βάρους σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι τα άτομα που καταναλώνουν ένα πλούσιο πρωινό απαντούν καλύτερα σε μια υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση με μεγαλύτερη απώλεια βάρους, μείωση της περιμέτρου μέσης, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, εντονότερο αίσθημα κορεσμού και χαμηλότερα επίπεδα γκρελίνης μετά από την κατανάλωση γευμάτων, σε σχέση με τα άτομα τα οποία λαμβάνουν το μεγάλο τους γεύμα το βράδυ.³ Στην ίδια κατεύθυνση, μια πρόσφατη μελέτη σε μεσογειακό πληθυσμό ισπανικής καταγωγής έδειξε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς οι οποίοι έτρωγαν αργά το βράδυ (late eaters) είχαν μικρότερη απώλεια βάρους μετά από 20 εβδομάδες διαιτητικής παρέμβασης και μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη έναντι εκείνων που έτρωγαν νωρίς στη διάρκεια της ημέρας (early eaters), υποδεικνύοντας ότι ο χρόνος του κύριου γεύματος (π.χ. μεσημεριανό) μπορεί να προβλέψει όχι μόνο τη μελλοντική εμφάνιση παχυσαρκίας, αλλά και την επιτυχία ενός διαιτητικού προγράμματος απώλειας βάρους, καθώς και τις μεταβολικές του επιπτώσεις.⁴

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2016, 33(1):39-44
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2016, 33(1):39-44

Χ. Κολιάκη,¹
Ν. Κατσιλάμπρος²

¹Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα
²Ερευνητικό Εργαστήριο «Ν. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

The timing of meals and obesity:
An emerging association with
clinical implications

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Απώλεια βάρους
Κερκάρδιος ρυθμός
Παχυσαρκία
Χρόνος γευμάτων

Υποβλήθηκε 30.7.2015
Εγκρίθηκε 10.8.2015

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανομής των γευμάτων, της παχυσαρκίας και του καρδιομεταβολικού κινδύνου αναλύονται συνοπτικά στις ενότητες που ακολουθούν (εικ. 1).

2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΗ ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΟΥ ΛΗΨΗΣ ΓΕΥΜΑΤΩΝ

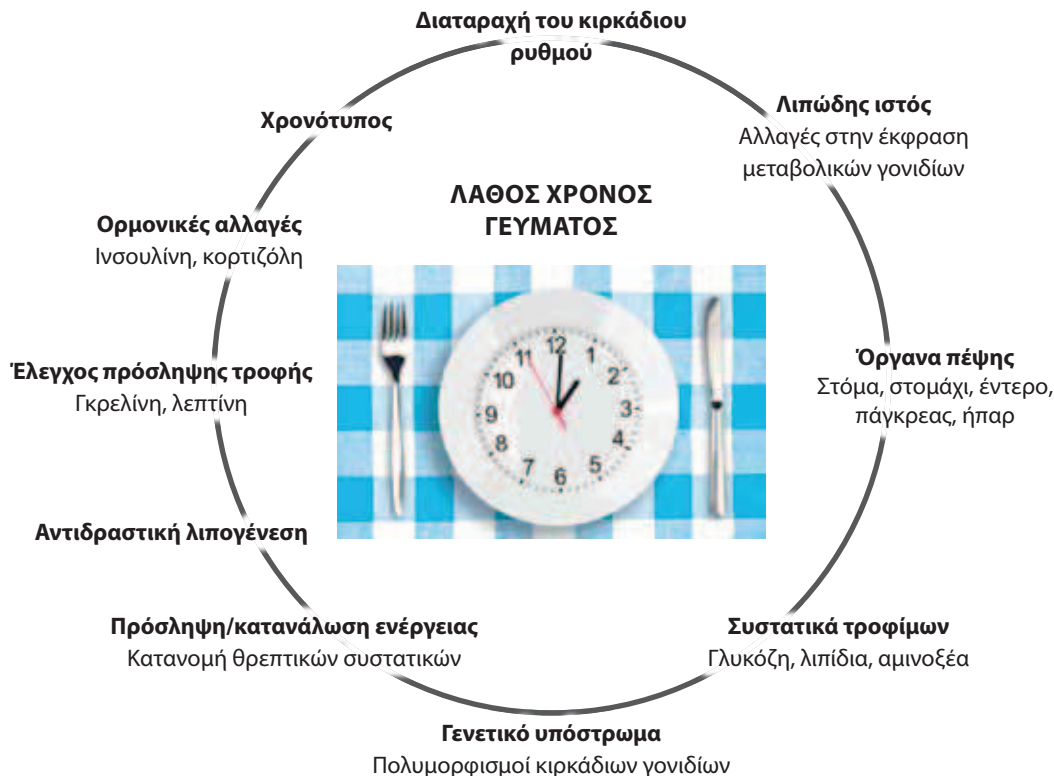
2.1. Πρόσληψη και κατανάλωση ενέργειας

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι τα άτομα που δεν γευματίζουν επαρκώς το πρωί τείνουν να πεινούν περισσότερο και να καταναλώνουν τελικά μεγαλύτερο αριθμό θερμίδων τις απογευματινές ώρες, σε σχέση με τα άτομα τα οποία γευματίζουν πολλές φορές στη διάρκεια της ημέρας. Η μεγαλύτερη συνολική ημερήσια θερμιδική πρόσληψη θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αποθήκευση λίπους και σε αύξηση του σωματικού βάρους, ερμηνεύοντας τον λόγο για τον οποίο αυτοί που τρώνε προς το τέλος της ημέρας είναι περισσότερο παχύσαρκοι. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από αναφορές ότι τα άτομα που δεν παίρνουν καθόλου πρωινό καταναλώνουν συνολικά μεγαλύτερο αριθμό θερμίδων στη διάρκεια της ημέρας.⁵ Εν τούτοις,

στην πλειοψηφία των μελετών οι οποίες έχουν διεξαχθεί σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε ολιγοθερμιδικά προγράμματα απώλειας βάρους, έχει δείχθει ότι οι ασθενείς οι οποίοι γευματίζουν αργά το βράδυ χάνουν λιγότερο βάρος έναντι εκείνων που τρώνε νωρίς, αν και καταναλώνουν συνολικά τον ίδιο αριθμό θερμίδων.^{3,4} Η εν λόγω παρατήρηση υποδηλώνει ότι άλλοι παράγοντες –εκτός από την πρόσληψη και την κατανάλωση θερμίδων– είναι περισσότερο σημαντικοί στη σχέση μεταξύ χρόνου λήψης των γευμάτων και παχυσαρκίας.

2.2. Διαταραχή των κιρκάδιων βιολογικών ρυθμών

Μια από τις σημαντικές γνώσεις των τελευταίων ετών είναι ότι πολλές φυσιολογικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού, όπως η θερμοκρασία του σώματος, η έκκριση ορμονών και η έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων, υπόκεινται σε μια ενδογενή ρυθμικότητα, που αποκαλείται κιρκάδιος ρυθμός. Οι δομές που συμμετέχουν στη γένεση αυτού του κιρκάδιου ρυθμού καλούνται μεταφορικά «ρολόγια» (clocks). Είναι γνωστό από το 2001 ότι εκτός από το κεντρικό «ρολόι» που βρίσκεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και, συγκεκριμένα, στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, υπάρχουν πολλά διαφορετικά περιφερικά «ρολόγια» σε διάφορα σημεία του σώματος, όπως η



Εικόνα 1. Επιπτώσεις ενός «λανθασμένου» χρόνου κατανάλωσης γεύματος (από Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: A novel association. *Physiol Behav* 2014, 134:44-50, προσαρμοσμένο).

καρδιά, το ήπαρ και το πάγκρεας. Όλα αυτά τα «ρολόγια» συνεργάζονται μεταξύ τους, συγχρονίζονται με τον κεντρικό «βηματοδότη» του υπερχιασματικού πυρήνα και υπόκεινται στην επίδραση ορμονικών, γενετικών και άλλων παραγόντων που διακυμαίνονται ευρέως στη διάρκεια της ημέρας, καθιστώντας το σύστημα γένεσης των κιρκάδιων ρυθμών ιδιαίτερα περίπλοκο. Όταν τα περιφερικά «ρολόγια» αποσυγχρονίζονται από το κεντρικό «ρολόι», τότε πρόκειται για διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού (chronodisruption), η οποία έχει συσχετιστεί αιτιοπαθογενετικά με πληθώρα νοσημάτων, όπως οι κακοήθειες, η καρδιαγγειακή νόσος, η κατάθλιψη, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο.⁶

Το φαγητό αποτελεί ένα σημαντικό εξωτερικό παράγοντα που «συγχρονίζει» τα περιφερικά μας «ρολόγια». Στα ζώα έχει δειχθεί ότι η πρόσληψη τροφής μια συγκεκριμένη ώρα της ημέρας επηρεάζει δραματικά τη συμπεριφορά και τη φυσιολογία τους. Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι η οξεία στέρηση της τροφής επάγει συμπεριφορές αναζήτησης τροφής, ενώ η χρόνια στέρηση της τροφής προάγει μεταβολές της φυσιολογίας του ζώου που διευκολύνουν την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών και τη μείωση της κατανάλωσης ενέργειας.⁵ Οι συγκεκριμένες προσαρμοστικές μεταβολές προϋποθέτουν την «εκπαίδευση» ή την «εξάσκηση» των περιφερικών «ρολογιών» μέσω εξωτερικών ερεθισμάτων που σχετίζονται με τη λήψη τροφής.⁵ Διάφορες λειτουργίες και παράμετροι, όπως η θερμοκρασία του σώματος, τα επίπεδα κορτιζόλης, γλυκόζης και αμινοξέων στον ορό ή οι δείκτες ηπατικής βιοχημείας, επηρεάζονται σημαντικά από το χρονικό πλάνο λήψης της τροφής. Στα πειραματόζωα, ο περιορισμός των γευμάτων σε ώρες κατά τις οποίες, φυσιολογικά, τα ζώα δεν προσλαμβάνουν τροφή μπορεί να επηρεάσει δραματικά όλες τις ανωτέρω φυσιολογικές παραμέτρους και να τροποποιήσει, σε κυτταρικό επίπεδο, την έκφραση των γονιδίων που συμμετέχουν στη γένεση των κιρκάδιων ρυθμών (clock genes), στην κατεύθυνση αποσύνδεσης (uncoupling) ή αποσυγχρονισμού μεταξύ των περιφερικών κιρκάδιων κυκλωμάτων και του κεντρικού «βηματοδότη». Παρόμοιες δυσμενείς συνέπειες αναμένονται και στους ανθρώπους.

2.3. Ορμονικές μεταβολές

Η εύρυθμη λειτουργία πολλών μεταβολικών οδών οφείλεται στη συντονισμένη έκφραση κιρκάδιων γονιδίων (clock genes) σε διαφορετικά όργανα και ιστούς. Αλλαγές στον χρόνο λήψης της τροφής μπορεί να διαταράξουν την εν λόγω συντονισμένη δραστηριότητα και να τροποποιήσουν δυσμενώς την κιρκάδια ρυθμικότητα πολλών ορμονών που εμπλέκονται στον μεταβολισμό, όπως η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η αδιπνεκτίνη, η λεπτίνη και η βισφατίνη.

Πειραματικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι τα άτομα που τρώνε στη διάρκεια της νύκτας παρουσιάζουν πληθώρα μεταβολικών διαταραχών οι οποίες προδιαθέτουν σε παχυσαρκία, όπως αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης, και μεταγευματικές γλυκαιμικές απαντήσεις που προσομοιάζουν εκείνες των προδιαβητικών ατόμων.⁷ Όλες αυτές οι μεταβολές συνοδεύονται από σημαντική πτώση των κυκλοφορούντων επιπέδων λεπτίνης, που είναι μια σημαντική ανορεξιογόνος ορμόνη παραγόμενη από τον λιπώδη ιστό σε αναλογία με το μέγεθος των λιπαροθηκών. Τα ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης στον ορό των ατόμων που τρώνε στη διάρκεια της νύκτας θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένη πρόσληψη θερμίδων και μειωμένη κατανάλωση ενέργειας, προάγοντας την ανάπτυξη παχυσαρκίας. Στους ανθρώπους, τόσο η λεπτίνη του πλάσματος όσο και η έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης στον λιπώδη ιστό παρουσιάζουν σημαντική κιρκάδια ρυθμικότητα, η οποία επηρεάζεται από την ημερήσια διακύμανση της πρόσληψης τροφής (αύξηση λεπτίνης μετά τα γεύματα, μείωση σε κατάσταση νηστείας) και διαταράσσεται όταν η τροφή καταναλώνεται σε «λάθος» χρόνο.

2.4. Διαδικασίες πέψης και απορρόφησης

Η διαδικασία της πέψης αρχίζει στο στόμα, όπου επιτελείται η μάσηση και η ανάμιξη της τροφής με το σάλιο, το οποίο περιέχει ένζυμα με σημαντικό ρόλο στη χημική διεργασία της πέψης. Ένα από αυτά τα σιαλικά ένζυμα, η α-αμυλάση, που συμμετέχει στη χημική αποδόμηση των πολυσακχαριτών σε δισακχαρίτες, αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα ενζύμου με κιρκάδιο ρυθμό. Έχει δειχθεί ότι τα επίπεδα του εν λόγω ενζύμου είναι χαμηλότερα στα άτομα που γευματίζουν τις πρωινές ώρες, σε σχέση με τα άτομα τα οποία λαμβάνουν τροφή τις απογευματινές ώρες.⁸ Αν και η πέψη αρχίζει στο στόμα, οι περισσότερες διεργασίες αυτής λαμβάνουν χώρα στο στομάχι και στο έντερο, με τη βοήθεια των παγκρεατικών ενζύμων. Είναι γνωστό ότι ένας μεγάλος αριθμός πεπτικών ενζύμων εκκρίνονται με κιρκάδια ρυθμικότητα και συγχρονίζονται από τη λήψη τροφής. Επί πλέον, έχει δειχθεί ότι ο ρυθμός εκκένωσης του στομάχου μεταβάλλεται στη διάρκεια της ημέρας και είναι βραδύτερος μετά από τα απογευματινά γεύματα και πιο ταχύς μετά από τα πρωινά γεύματα.⁹ Το ίδιο ισχύει και για την κινητικότητα του εντέρου. Τα εν λόγω δεδομένα μαρτυρούν την ύπαρξη κιρκάδιων ρυθμών στον μηχανισμό της πέψης και την αρνητική επίδραση των απογευματινών γευμάτων. Ένας επιπρόσθετος διαμεσολαβητής της συμβολής του στομάχου στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής είναι η γκρελίνη, μια ορεξιογόνος ορμόνη που παράγεται από το στομάχι και η οποία αυξάνεται προγευματικά και ελαττώνεται μεταγευματικά. Η λήψη τροφής σε ασυνήθιστες

ώρες μπορεί να τροποποιήσει την ημερήσια κιρκάδια ρυθμικότητα της γαστρικής παραγωγής γκρελίνης, οδηγώντας σε αυξημένο αίσθημα πείνας και αυξημένη πρόσληψη θερμίδων.^{6,7} Η διαδικασία της εντερικής απορρόφησης υπόκειται επίσης σε κιρκάδια διακύμανση, καθώς πολλά εντερικά απορροφητικά ένζυμα και μεταφορείς γλυκόζης στην επιφάνεια των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων παρουσιάζουν κιρκάδιους ρυθμούς και επηρεάζονται σημαντικά από τον χρόνο λήψης της τροφής.^{6,7,9}

Το ήπαρ και το πάγκρεας αποτελούν ιδιαίτερα σημαντικά όργανα για τις διαδικασίες πέψης και απορρόφησης. Τόσο παγκρεατικά γονίδια που μετέχουν στην ανίχνευση της γλυκόζης, στην παραγωγή και την έκκριση ινσουλίνης, όσο και ηπατικά γονίδια τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα που συμμετέχουν στην επεξεργασία των τροφών, παρουσιάζουν ρυθμικό πρότυπο έκφρασης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η κιρκάδια διακύμανση του μεταβολισμού του γλυκογόνου. Η αποθήκευση γλυκογόνου στο ήπαρ μεταβάλλεται στη διάρκεια της ημέρας, σε αντιστοιχία με τη ρυθμική έκφραση και τη δραστηριότητα των ενζύμων, όπως η συνθετάση και η φωσφορυλάση του γλυκογόνου.¹⁰ Τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι οι μεταβολές στον χρόνο λήψης τροφής μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τη λειτουργία του ήπατος μέσω επίδρασης σε βασικές μεταβολικές διεργασίες.

2.5. Κιρκάδιος ρυθμός στον λιπώδη ιστό

Στον λιπώδη ιστό εδράζεται ένα πολύ σημαντικό περιφερικό «ρολόι», που μέσω συντονισμένης και ρυθμικής γονιδιακής έκφρασης ελέγχει πολλές μεταβολικές διεργασίες οι οποίες σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως η πρόσληψη και η κατανάλωση ενέργειας, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, η δυσλιπιδαιμία και η κατανομή του λίπους.¹¹ Τα εμπλεκόμενα γονίδια του λιπώδους ιστού εκφράζονται με μια συγκεκριμένη χρονική αλληλουχία καθημερινά, και η εν λόγω ρυθμικότητα είναι καθοριστικής σημασίας για την ικανότητα του λιπώδους ιστού να αποθηκεύσει ή να κινητοποιήσει λίπος στον σωστό χρόνο. Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι η τροφή παρέχει ενέργεια στον λιπώδη ιστό, ο χρόνος λήψης τροφής –ιδιαίτερα για τα γεύματα υψηλού ενεργειακού περιεχομένου– μπορεί να είναι καθοριστικός, ενώ αλλαγές αυτού μπορεί να έχουν σημαντικές μεταβολικές επιπτώσεις ως προς την ανάπτυξη της παχυσαρκίας ή την απώλεια βάρους.

2.6. Ο ρόλος των μακροθρεπτικών συστατικών

Διάφορα θρεπτικά συστατικά ενδέχεται να επηρεάσουν τους κιρκάδιους ρυθμούς. Η επίδραση των τροφών στον

συγχρονισμό των περιφερικών «ρολογιών» του ανθρώπινου οργανισμού εξαρτάται από τους ακόλουθους παράγοντες: (α) Τον χρόνο του γεύματος (για παράδειγμα, το πρώτο γεύμα μετά από μια μακρά περίοδο νηστείας παρέχει ένα ισχυρό ερέθισμα συγχρονισμού των περιφερικών «ρολογιών» στα πειραματόζωα),¹² (β) τον όγκο του γεύματος, (γ) το θερμιδικό περιεχόμενο και (δ) τον τύπο των μακροθρεπτικών συστατικών. Η γλυκόζη επιδρά σημαντικά στη λειτουργία των κιρκάδιων κυκλωμάτων. Ο τύπος των υδατανθράκων και ο ρυθμός απορρόφησης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στη δράση συγχρονισμού (synchronising effect) των αμυλούχων τροφών στα ηπατικά κιρκάδια κυκλώματα.¹³ Τα αμινοξέα μπορούν επίσης να επηρεάσουν την κιρκάδια ρυθμικότητα στο ήπαρ και στον υπερχιασματικό πυρήνα.¹⁴ Αναφορικά με το λίπος, μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος διαταράσσει την κιρκάδια δράση πολλών μεταβολικών παραγόντων και προάγει την παχυσαρκία. Ο σωστός συντονισμός των γευμάτων έχει δείχθει ότι μπορεί να αποκαταστήσει τη διαταραγμένη ρυθμικότητα και να αποτρέψει τις δυσμενείς μεταβολικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας.¹⁵ Άλλα παραδείγματα θρεπτικών συστατικών που μπορούν να αλλάξουν τους κιρκάδιους ρυθμούς πολλών φυσιολογικών λειτουργιών είναι το νάτριο, το οινόπνευμα και η καφεΐνη.¹⁵

2.7. Αντιδραστική λιπογένεση

Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη τροφής σε συγκεκριμένη ώρα προάγει την *de novo* σύνθεση λίπους, φαινόμενο που καλείται αντιδραστική λιπογένεση, και συνοδεύεται από μεταβολές στη σύνθεση του σώματος. Το φαινόμενο αυτό έχει αποδοθεί σε συγκεκριμένες αλλαγές διαφόρων μεταβολικών οδών λόγω τροποποιήσεων στη δραστηριότητα ενζύμων και ορμονών.¹⁶

2.8. Γενετικοί παράγοντες

Οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη σχέση μεταξύ της χρονικής τοποθέτησης των γευμάτων, της παχυσαρκίας και της απώλειας βάρους. Η γενετική ποικιλομορφία στα γονίδια που εμπλέκονται στους κιρκάδιους ρυθμούς μπορεί να είναι σημαντική για τον χρόνο λήψης τροφής, εν μέρει μέσω αλλαγών στα κιρκάδια κυκλώματα ελέγχου της πείνας και της όρεξης. Η παραλλαγή rs4580704 C/G στο γονίδιο *CLOCK* στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 4 έχει συσχετιστεί με την ώρα του μεσημεριανού γεύματος, την παχυσαρκία, τον μεταβολικό κίνδυνο και την πρόσληψη ενέργειας.⁴ Τα άτομα που γευματίζουν κυρίως αργά το βράδυ βρέθηκε να φέρουν το αλληλίο G με μεγαλύτερη συχνότητα, εύρημα που σχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας.^{17,18} Αυτή ήταν η πρώτη μελέτη

που ανέδειξε συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών του κερκάδιου συστήματος με τον χρόνο λήψης τροφής. Άλλα κερκάδια γονίδια, όπως το γονίδιο *PERIOD2*, έχουν επίσης σχετιστεί με την παχυσαρκία μέσω επίδρασης στον χρόνο λήψης τροφής. Πιο συγκεκριμένα, οι φορείς του πολυμορφισμού rs2304672 C>G είχαν τη συνήθεια να παραλείπουν τα πρωινά γεύματα και να καταναλώνουν πολλά μικρά ανθυγιεινά γεύματα (snacks), γεγονός που μεταφράστηκε σε αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας και αποτυχίας των προγραμμάτων απώλειας βάρους.¹⁹

2.9. Προφίλ κατανομής των γευμάτων (η έννοια του χρονότυπου)

Η μειωμένη απώλεια βάρους που παρατηρείται στα άτομα τα οποία γευματίζουν κυρίως τις βραδινές ώρες σε σχέση με τα άτομα που τρώνε νωρίς⁴ μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι αυτοί οι οποίοι τρώνε αργά είναι περισσότερο «απογευματινοί τύποι», όπως προκύπτει από σχετικό ερωτηματολόγιο διερεύνησης του καλούμενου «χρονότυπου», δηλαδή του προφίλ κατανάλωσης γευμάτων (πρωινό ή απογευματινό).²⁰ Από μελέτες έχει δειχθεί ότι οι «απογευματινοί τύποι» έχουν την προδιάθεση αύξησης του βάρους τους και μεγαλύτερη δυσκολία απώλειας αυτού. Ο απογευματινός χρονότυπος έχει σχετιστεί με διαταραχές της κερκάδιας ρυθμικότητας πολλών φυσιολογικών λειτουργιών, και κυρίως της θερμοκρασίας του σώματος. Ειδικότερα, η θερμοκρασία του καρπού έχει προταθεί ως μια πρακτική μέθοδος εκτίμησης των διαταραχών του κερκάδιου ρυθμού σε εξωνοσοκομειακό επίπεδο και έχει αναγνωριστεί ως

αξιόπιστος προβλεπτικός παράγοντας της επιτυχίας των προγραμμάτων απώλειας βάρους. Σε μια μελέτη, σε 85 υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες οι οποίες ακολούθησαν πρόγραμμα απώλειας βάρους, αυτές που δεν έχασαν βάρος παρουσίασαν επιπέδωση της κερκάδιας διακύμανσης της θερμοκρασίας του σώματος, διαταραχή της θερμοκρασίας του καρπού και κατακερματισμό των κερκάδιων ρυθμών.²¹

3. ΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο χρόνος λήψης της τροφής σχετίζεται με την παχυσαρκία, καθώς επίσης με την επιτυχία και την αποτελεσματικότητα των θεραπειών απώλειας βάρους. Η συνολική πρόσληψη θερμίδων, η διαθρεπτική σύσταση των τροφών και η κατανάλωση ενέργειας δεν μπορούν να ερμηνεύσουν τη συγκεκριμένη συσχέτιση. Αντίθετα, άλλοι αναδυόμενοι παράγοντες όπως ο χρονότυπος, το γενετικό υπόστρωμα και η λειτουργία των κερκάδιων κυκλωμάτων φαίνεται να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο. Με βάση τα ανωτέρω, θεωρείται ότι οι νέες υγιεινοδιαιτητικές στρατηγικές που προτείνονται κατά της παχυσαρκίας πρέπει να λαμβάνουν υπ' όψη όχι μόνο τη συνολική θερμιδική πρόσληψη και την κατανομή των μακροθρεπτικών συστατικών, αλλά και την παράμετρο του χρόνου κατανάλωσης των γευμάτων για μεγιστοποίηση του θεραπευτικού οφέλους.

Ατυχώς, ο σύγχρονος τρόπος ζωής και οι ισχύουσες κοινωνικές συνθήκες δεν προσφέρονται στη σχετική αύξηση του πρωινού και του μεσημβρινού γεύματος σε βάρος του βραδινού.

ABSTRACT

The timing of meals and obesity: An emerging association with clinical implications

C. KOLIAKI,¹ N. KATSILAMBROS²

¹First Propedeutic Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Laiko" University Hospital, Athens, ²"Christeas Hall" Research Laboratory, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2016, 33(1):39–44

The timing of food intake may play a significant role in obesity. Emerging evidence in animals demonstrates a relationship between the timing of feeds and weight regulation. Unusual feeding times may produce a disruption of the circadian system, which could produce unhealthy consequences in humans. Recent human studies have shown that the timing of the main meal is predictive of weight loss during dietary intervention, independent of the total 24-hour caloric intake. An active circadian clock is observed in various different organs related to food intake, including stomach, intestine, pancreas, liver and adipose tissue. Since feeding is the source of energy for adipose tissue, the time of feeding, particularly of the intake of high-energy meals, may be relatively important, with metabolic consequences for weight loss and the development of obesity.

Key words: Circadian rhythm, Obesity, Timing of meals, Weight loss

Βιβλιογραφία

1. ARBLE DM, BASS J, LAPOSKY AD, VITATERNA MH, TUREK FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2009, 17:2100–2102
2. WANG JB, PATTERSON RE, ANG A, EMOND JA, SHETTY N, ARAB L. Timing of energy intake during the day is associated with the risk of obesity in adults. *J Hum Nutr Diet* 2014, 27(Suppl 2):255–262
3. 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 (Silver Spring)* 2013, 21:2504–2512
4. GARAULET M, GÓMEZ-ABELLÁN P, ALBUQUERQUE-BÉJAR JJ, LEE YC, ORDOVÁS JM, SCHEER FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 2013, 37:604–611
5. STANTON JL Jr, KEAST DR. Serum cholesterol, fat intake, and breakfast consumption in the United States adult population. *J Am Coll Nutr* 1989, 8:567–572
6. GARAULET M, ORDOVÁS JM, MADRID JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010, 34:1667–1683
7. SCHEER FA, HILTON MF, MANTZOROS CS, SHEA SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, 106:4453–4458
8. TODA M, KAWAI T, TAKEO K, ROKUTAN K, MORIMOTO K. Associations between chronotype and salivary endocrinological stress markers. *Endocr Res* 2013, 38:1–7
9. GOO RH, MOORE JG, GREENBERG E, ALAZRAKI NP. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology* 1987, 93:515–518
10. ROESLER WJ, KHANDELWAL RL. Diurnal variations in the activities of the glycogen metabolizing enzymes in mouse liver. *Int J Biochem* 1985, 17:81–85
11. GARAULET M, ORDOVÁS JM, GÓMEZ-ABELLÁN P, MARTÍNEZ JA, MADRID JA. An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism. *J Cell Physiol* 2011, 226:2075–2080
12. KURODA H, TAHARA Y, SAITO K, OHNISHI N, KUBO Y, SEO Y ET AL. Meal frequency patterns determine the phase of mouse peripheral circadian clocks. *Sci Rep* 2012, 2:711
13. ITOKAWA M, HIRAO A, NAGAHAMA H, OTSUKA M, OHTSU T, FURUTANI N ET AL. Time-restricted feeding of rapidly digested starches causes stronger entrainment of the liver clock in *PER2:LUCIFERASE* knock-in mice. *Nutr Res* 2013, 33:109–119
14. IWANAGA H, YANO M, MIKI H, OKADA K, AZAMA T, TAKIGUCHI S ET AL. *Per2* gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and liver differentially respond to nutrition factors in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005, 29:157–161
15. FROY O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol* 2007, 28:61–71
16. TEPPERMAN J, TEPPERMAN HM. Adaptive hyperlipogenesis – late 1964 model. *Ann N Y Acad Sci* 1965, 131:404–411
17. GARAULET M, LEE YC, SHEN J, PARNELL LD, ARNETT DK, TSAI MY ET AL. Genetic variants in human *CLOCK* associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *Eur J Hum Genet* 2010, 18:364–369
18. GARAULET M, LEE YC, SHEN J, PARNELL LD, ARNETT DK, TSAI MY ET AL. *CLOCK* genetic variation and metabolic syndrome risk: Modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2009, 90:1466–1475
19. GARAULET M, CORBALÁN-TUTAU MD, MADRID JA, BARAZA JC, PARNELL LD, LEE YC ET AL. *PERIOD2* variants are associated with abdominal obesity, psycho-behavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Diet Assoc* 2010, 110:917–921
20. HORNE JA, OSTBERG O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976, 4:97–110
21. BANDÍN C, MARTINEZ-NICOLAS A, ORDOVÁS JM, MADRID JA, GARAULET M. Circadian rhythmicity as a predictor of weight-loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 2014, 38:1083–1088

Corresponding author:

C. Koliaki, 27 Anatolikos Romylias street, GR-156 69 Papagos, Greece
e-mail: ckoliaki@yahoo.com