



سیستم‌های سیرکادیان انسانی و تأثیر اختلالات آن بالای فعالیت انسولین

پوهندوی ضیاءالدین عظیمی^{۱۹}

تقریظ‌دهنده: پوهاند آقامحمد زکفر

مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم
طبیعی پوهنتون کابل، ۲ (۴) ۱۴۰۰

چکیده

ساعت‌های سیرکادیان، دوران‌های متناوب عادت، فزیولوژی و میتابولیزم داخلی را نگه‌داری نموده، موجودات زنده و به خصوص انسان‌ها را برای پیشبرد دوران ۲۴ ساعته زمین قادر می‌سازند. اختلال کنترل سیستم سیرکادیان یا ناهماهنگی با دوران محیطی یا سلوک، مانند نخوردن غذا در زمان معین، ساعت‌های کاری متغیر، خواب نامناسب و به وقت، سبب برهم خوردن سیستم کنترلی سیرکادیان و افزایش خطرات مبتلا شدن به امراض میتابولیکی مانند دیابت نوع ۲ می‌شود. از این رو، معلومات جدید که تا به حال در مورد تأثیرات محیطی بالای میتابولیزم و حساسیت انسولین طی تحقیقات در مجلات با اعتبار به نشر رسیده اند، جست‌جو گردیده تا ارتباط فزیولوژیکی بین ساعت‌ها، میتابولیزم گلوکوز و حساسیت انسولین مطالعه و دلایل که در اختلال سیرکادیان و حساسیت انسولین دخیل اند، دریافت گردیده تا بالاخره استراتژی‌های جدید به منظور جلوگیری یا وقایه و تداوی امراض ناشی از تغییر در سیرکادیان اتخاذ گردد.

اصطلاحات کلیدی: ساعت‌های سیرکادیان؛ مقاومت انسولین؛ میتابولیزم؛ امراض استقلالی؛ دیابت نوع ۲

Human Circadian Systems and the Effect of its Disorders on Insulin Activity

Asstt. Prof. Ziauddin Azimi

Abstract

Circadian clocks maintain alternating periods of habit, physiology, and internal metabolism, enabling living organisms, especially humans, to adapt with 24-hour cycle of the earth. Circadian clocks regulate metabolic systems to obtain and consume energy during the light / dark period. Impaired control of circadian system or inconsistency with the environment or behaviour, such as eating at irregular intervals, changing working hours, having poor sleep and disrupting the circadian control system, increasing the risk of metabolic diseases such as type II diabetes. Therefore, here the recent evidences about the effects of environmental on metabolism and insulin sensitivity have been reviewed regarding physiological relationship between clocks, glucose metabolism and insulin sensitivity. In conclusion, the existing reasons state the association of circadian disorders with insulin sensitivity. However, new strategies will be needed to prevent and treat diseases caused by changes in circadian rhythms.

Keywords: Circadian Clocks; Insulin resistant; Metabolism; Metabolic syndromes; Type II diabetes

ارجاع

عظیمی، ضیاءالدین. (۱۴۰۰). سیستم‌های سیرکادیان انسانی و تأثیر اختلالات آن بالای فعالیت انسولین. مجله‌ی علمی-تحقیقی حوزه‌ی علوم طبیعی پوهنتون کابل، شماره ۲ (۴)، صص ۲۲۳ - ۲۳۵.

^{۱۹} استاد پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل

مقدمه

نوسانات سیرکادیان (Circadian rhythms) (سیرکادیان از کلمه یونانی circa به معنا جریان یا دوران (around) و dies یعنی روز گرفته شده) به پروسه فزیولوژیک نسبت داده می‌شود. این دوران در جریان حدود ۲۴ ساعت تکرار شده، تا فزیولوژی داخلی را با محیط بیرونی در توافق نگاه‌داری نماید (۱). سیستم زمانی سیرکادیان پستان‌داران، متشکل از ساعت دماغ مرکزی در *suprachiasmatic nucleus* (SCN) هایپوتلاموس و ساعت‌های که در انساج دیگر عضویت به شمول عضلات، انساج شحمی، پانقراس، جگر و غیره موجود اند، می‌باشد. SCN سگنال را مستقیماً از ریتمینا گرفته، سپس این سگنال به واسطه‌ی هورمون‌ها یا سیستم عصبی و یا تغییر در حرارت بدن به ساعت‌های محیطی فرستاده می‌شود. میکانیزم مالیکولی ساعت‌های مرکزی و محیطی به اساس دوران فیدبک ترانسکرپشن-ترانسلیشن بوده که تقریباً در تمام حجرات عضویت انسان موجود می‌باشند (۲). دوران فیدبک ترانسکرپشن - ترانسلیشن ساعت مرکزی توسط فکتورهای متعدد، به شمول فعالیت ساعت اصلی در SCN هایپوتلاموس به دقت تنظیم می‌شود. دلایل زیاد موجود است و نشان می‌دهند که نقص در این سیستم، برای میتابولیزم بسیار زیان‌آور می‌باشد، به طور مثال: در حیوانات مودل نقص در سیستم ساعت مرکزی سبب چاقی و مقاومت انسولین گردیده است (۳). هم‌چنان اختلال در ماشین ساعت مرکزی از طریق کم‌خوابی یا اوقات کاری متغییر (کسانی که ساعت‌های کاری شان در طول هفته در ساعت‌های روزانه و شبانه متغییر می‌باشد) نیز سبب اختلالات مشابه می‌شوند (۴). هدف از این مقاله که موضوعات مربوطه‌ی آن در مقالات و ژورنال‌های که طی سال‌های اخیر به نشر رسیدن اند، با جست‌جوی کلمات مرتبط در *Google scholar*، *Web of Science*، *Scopus* و *PubMed* انجام شد، مرور بر ارتباط فزیولوژیک بین ساعت‌های سیرکادیان، میتابولیزم گلوکوز و حساسیت انسولین و دلایل بین نقص در سیرکادیان و مقاومت انسولین می‌باشد.

سیستم زمانی سیرکادیان

سیستم زمانی سیرکادیان پستان‌داران از SCN مرکزی در هایپوتالموس و ساعت‌های غیر دماغی در انساج محیطی تشکیل شده است. سیستم سیرکادیان موجودات زنده را به مقابل فرست‌ها و چالش‌های که در جریان نوسانات روزمره‌ی تاریکی-روشنی ایجاد می‌شود، آماده می‌نماید (۵). میکانیزم مالیکولی تنظیمی این سیستم در سال ۲۰۱۷ توسط دانش‌مندان کشف گردید که برای شان جایزه‌ی نوبل فزیولوژی یا طبی تعلق گرفت (۶).

ساختمان مرکزی این میکانیزم دوران فیدبک ترانسکریپشن - ترانسلیشن بوده که در آن جین‌های اساسی ساعت مانند جین‌های period (PER1, PER2, PER3)، جین‌های Cryptochrome هر کدام CRY1 و CRY2، ARNTL، CLOCK و جین‌های کودکننده‌ی آخذه‌های هستوی REV-ERB هر یک NR1D1، NR1D2 و ROR های A، B و C دخیل می‌باشند. سگنال نوسانی توسط مالیکول ساعت یادشده در دوران تقریباً ۲۴ ساعت که همان دوران سیرکادیان است، تولید می‌شود (۲).

مدت سیس‌نم زمانی داخلی سیرکادیان به نوسانات ۲۴ ساعته محیط بیرونی، باید همه‌روزه تجدید گردد. تغییرات روشنی/تاریکی (یعنی شب و روز) عوامل اصلی جذب شده یا Zeitgebers (کلمه جرمنی به معنادهنده زمان) اند که ساعت را به محیط بیرونی هماهنگ می‌نماید. رهنماهای دیگر غیر فوتونی مانند غذا یا تمرینات نیز به حیث زیتگیبرس وظیفه انجام داده که سبب تغییر یا تنظیم دوباره زمان ساعت می‌گردد (۱). SCN سگنال زمانی وارد شده را از طریق سیستم عصبی اوتونوم، سگنال هورمونی (به شمول میل‌تونین و کورتیزول)، تغییر حرارت بدن و سگنال‌های سلوک و رفتار مانند فعالیت فیزیکی و گرفتن غذا، به ساعت‌های انساج محیطی می‌فرستد. ساعت‌های محیطی معلومات را مستقیماً از نور بدست نیاورده، از این رو آن‌ها نیز به به زیتگیبرهای دیگر حساس می‌باشند، به خصوص ساعت‌های محیطی مانند انساج جگر، انساج شحمی سفید، انساج شحمی قهوه‌یی، پانقراس و عضلات که سگنال میتابولیکی را که از گرفتن مواد غذایی حاصل می‌کند، جواب می‌دهند (۷).

نوسانات سیرکادیان در میتابولیزم گلوکوز

در افراد صحت‌مند، تحمل گلوکوز پلازما مربوطه به زمان از روزی که در آن گلوکوز جذب می‌شود، شده؛ طوری که تحمل گلوکوز در صبح نسبت به شب بلندتر می‌باشد. نوسانات شبانه‌روزی تحمل گلوکوز در یک بخش مربوط به نوسانات حساسیت کلی عضویت به انسولین می‌شود. هم‌چنان، تحمل زمانی گلوکوز در افراد نارمل قویاً توسط نوسانات حساسیت گلوکوز در حجرات بیتا پانقراس وساطت می‌شود (افزایش غلظت گلوکوز در پانقراس سبب افزایش انسولین می‌شود) (۸).

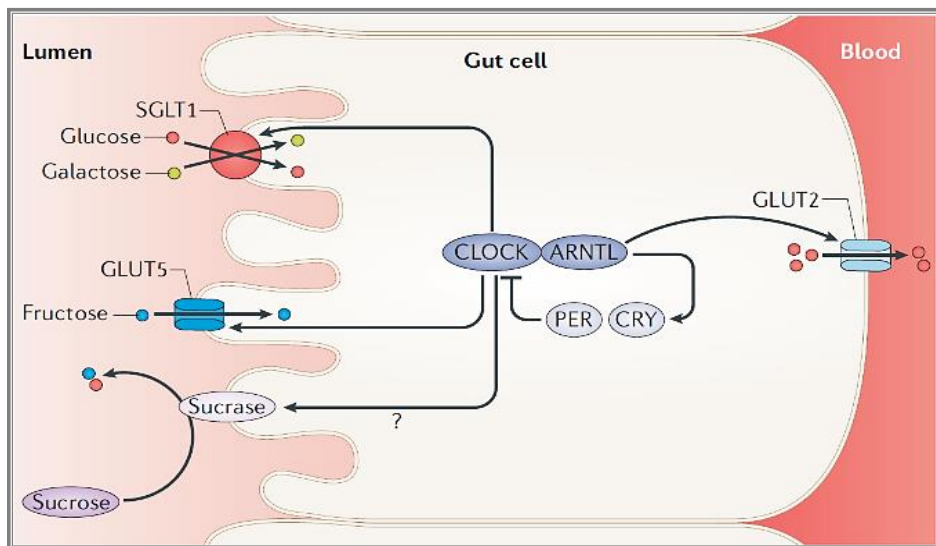
کنترل حساسیت انسولین توسط ساعت‌ها

ساعت‌های انساج مختلف و اعضای مختلف در کنترل میتابولیزم گلوکوز دخیل می‌باشند. نقش این ساعت‌ها در تنظیم حساسیت انسولین و افزایش انسولین در ذیل بیان گردیده است.

ساعت مرکزی: ساعت مرکزی در SCN تنها ساعت‌های محیطی را هماهنگ نموده بلکه بالای پروسه‌های متعدد که بالای نوسانات روزمره‌ی میتابولیزم گلوکوز تأثیرگذاراند، مانند نوسانات فزیولوژیکی در حالت خواب و بیداری، گرفتن غذا، افزایش هورمون، حساسیت انسولین و توضیح انرژی،

اثرگذار می‌باشد (۹). SCN نوسانات روزمره‌ی افزایش چندین هورمون را که در تحمل گلوکوز دخیل اند، کنترل می‌نماید. اولاً، فعالیت افزایش کورتیزول در شروع روز و قبل از شروع دوره فعال روزمره افزایش یافته، گلوکوکورتیکوئید کورتیزول بالای سگنال‌دهی انسولین تأثیر کرده و افزایش انسولین را کاهش می‌دهد. ثانیاً، نوسانات سیرکادیان میلانین (که به نام تاریکی نیز یاد شده و تنها در هنگام دوره‌ی تاریک مانند شب افزایش می‌شود)، افزایش انسولین را متأثر می‌سازد. ثالثاً، نوسانات شبانه‌روزی در هورمون رشد که با فعالیت انسولین در کبد و عضلات انتاگونست می‌باشد، در یک بخش با کنترل دوران خواب-بیداری توسط SCN کنترل می‌شود. مطالعات که بالای حیوانات مدل صورت گرفته، نشان می‌دهد که آسیب SCN بین هشت هفته سبب مقاومت انسولین می‌شود (۱۰). بالآخره ساعت مرکزی مسئول تنظیم سیرکادیان در مقادیر متعدد مصرف انرژی مانند دوران خواب بیداری، تولید حرارت از اثر خوردن غذا، مصرف انرژی در حالت استراحت و فعالیت انساج شحمی قهوه‌یی، می‌باشد (۱۱).

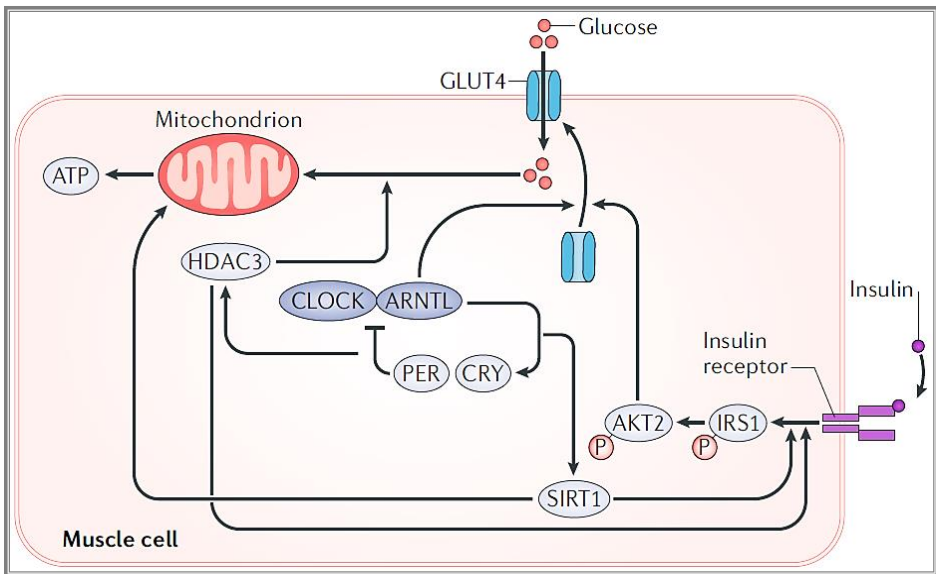
ساعت امعا: گلوکوز از طریق مسیر معده‌ی معانی به بدن داخل می‌شود. حجرات امعا در امتداد مسیر معانی حاوی ساعت مالیکولی بوده و این ساعت توسط سگنال‌های که از گرفتن غذا ایجاد می‌شود، هماهنگ می‌گردد. ساعت امعا حرکات امعا و انجذاب را تنظیم می‌نماید. *ARNTL* بیان ترانسپورت‌های غشائی گلوکوز را تنظیم نموده و در تطابق به زمان عادت همیشگی دوران خوراک، مقادیر اعظمی مونوسکرایدها را جذب می‌نماید (شکل ۱).



شکل ۱: ساعت امعا و تنظیم جذب قندها (۲).

انزایم‌های دای سکرایدیز به شمول سکریز مطابق به نوسانات سیرکادیان فعالیت انجام می‌دهند، ولی میکانیزم تنظیمی فعالیت سیرکادیان آن‌ها تا به حال معلوم نیست (۱۲).

ساعت عضله: عضلات اسکلتی انسان یک ساعت مالیکولی مستقل دارد. نتایج تحقیقات بالای جوندگان نشان می‌دهد که SCN ساعت عضلات اسکلتی را منطبق ساخته ولی سگنال‌های که از اثر تمرینات فزیکایی ایجاد می‌شوند و گرفتن غذا نیز در انطباق‌پذیری دخیل می‌باشند (۱۳). CLOCK و ARNTL حساسیت انسولین عضله را از طریق تغییر در میزان پروتئینی و تغییر مکان GLUT4 تنظیم نموده و هم‌چنان سبب تعدیلات مسیر سگنال‌دهی انسولین از طریق بیان deacetalase SIRT1 می‌شود (۱۴). هم‌چنان تحقیقات نشان می‌دهد که ساعت عضله حسایت انسولین عضله را از طریق هستون دی‌اسیتالیز تنظیم می‌نماید (۱۵) (شکل ۲). انساج عضلات انسان یک نوسان حساسیت انسولین را در شبانه‌روز نشان می‌دهد، طوری که حساسیت انسولین در صبح نسبت به شب بلند بوده و هم‌چنان ظرفیت اوکسیدیشن مایتوکاندری در شب به بلندترین حد خود می‌رسد (۱۶).



شکل ۲. تنظیم اخذ گلوکوز توسط ساعت عضله (۲).

ساعت نسج شحمی: نسج شحمی سفید حاوی یک ساعت سیرکادیان مستقل می‌باشد. مشابه به ساعت عضلات، ساعت نسج شحمی سفید توسط SCN و با سگنال‌های منتج از گرفتن غذا هم‌زمان می‌شود. در انساج شحمی سفید حساسیت انسولین در ظهر به بلندترین حد خود رسیده و تحقیقات نشان داده‌اند که CLOCK و ARNTL بیان انزایم‌های عمده که در تنظیم لیپولیز دخیل‌اند، مانند

ATGL) Adipose triglyceride lipase)، لیپوپروتین لیپاز و لیپاز حساس به هورمون، را تنظیم می‌نمایند (۱۷). انساج شحمی قهوه‌یی نیز نوسانات شبانه‌روزی را در گرفتن گلوکوز نشان داده، طوری که بعد از بیدار شدن، گرفتن گلوکوز توسط این نسج به بلندترین حد خود می‌رسد (۱۸).

ساعت جگر: جگر حاوی ساعت مستقل خود بوده که توسط SCN از طریق ترکیب از سیگنال‌های مستقل خودی و سیگنال‌های اندوکراین هماهنگ می‌شود. ساعت جگر به زمان‌بندی گرفتن غذا قویاً پاسخ داده، طوری که ساعت جگر از ساعت SCN توسط نوسان خوردن شبانه‌روزی برگشت می‌نماید. ساعت جگر چندین مسیر را که در کنترل متابولیسم گلوکوز و لیپید دخیل اند، تنظیم می‌نماید (۱۹).

با هماهنگ‌سازی نوسانات شبانه‌روزی در ساخت و صدور گلوکوز به عادت‌های زمان‌گرسانی، ساعت جگر برای حفظ مناسب غلظت گلوکوز مهم می‌باشد. نهمی گلوکوجنیس هنگام دوران خوردن توسط عکس‌العمل CRY (طوری که در دوران شبانه‌روزی در حالت خوردن بیان آن به بلندترین حد می‌رسد) با آخذه‌ی گلوکوکورتیکوئید و آخذه‌ی سیگنال‌دهی GPCR وساطت می‌شود. نتیجه‌ی این عکس‌العمل‌ها کاهش بیان جین‌های rate-limiting gluconeogenic می‌باشد (۲۰).

علاوه بر آن، توقف گلوکونیوجنیس توسط انسولین تا حدی مربوط به تخریب FOXO1 به وساطت CRY می‌باشد. با در نظر داشت این معلومات، نتیجه گرفته می‌شود که ساعت جگر در نوسانات شبانه‌روزی در ترکیب گلایکوجن کبدی و حساسیت انسولین که در شخص نارمل دیده می‌شود، دخیل می‌باشد.

علاوه بر تنظیم گلوکونیوجنیس، ساعت جگر نوسانات شبانه‌روزی دینامیک میتوکاندری را تنظیم می‌نماید. از این رو، ساعت جگر در تنظیم اوکسیدیشن گلوکوز و اسیدهای شحمی میتوکاندربیایی که جگر را به مقابل اوکسیداتیف سترس هنگام گرسنگی دخیل می‌باشند، کنترل می‌نماید (۲۰).

ساعت پانقراس: موجودیت ساعت مستقل سیرکادیان تنها در چونندگان نه بلکه در جزایر انسانی و حجرات پراکنده جزایر انسانی (حجرات که به طور مستقل کشت شده و شامل جزایر نمی‌شوند)، نیز دریافت گردیده اند. ساعت پانقراس با دوران روشنی و تاریکی از طریق سیگنال‌های رسیده از ساعت دماغ مرکزی در SNC به شمول سیگنال‌های مستقل عصبی، افراز میلانین، افراز گلوکوکورتیکوئید و تغییر در حرارت عضویت هماهنگ می‌شود. دامنه‌ی نوسانات در بیان جین‌های ساعت در جزایر کشت شده‌ی موش صحرائی مربوط به غلظت گلوکوز در محیط کشت بوده است (۲۱).

حجرات جزایر کشت شده پانقراس موش صحرائی در افراز انسولین نوسانات سیرکادیان را نشان می‌دهد. CLOCK و BMAL1 بیان جین‌های را تنظیم می‌کند که در بیوستتیز انسولین، ترانسپورت انسولین و افراز انسولین به واسطه گلوکوز را تنظیم می‌نماید. مطابق به مطالعات یادشده در مورد ساعت پانقراس موش صحرائی، در جزایر پانقراس انسانی ساعت پانقراس افراز انسولین را کنترل می‌نماید (۲۲).

اختلال سیرکادیان و مقاومت انسولین

نشانه‌ی اولی دخالت سیستم سیرکادیان در پتوفیزیولوژی مقاومت انسولین طی مطالعات سال‌های ۱۹۶۰ نقص در نوسان شبانه‌روزیی تحمل گلوکوز در مریضان مبتلا به دیابت نوع ۲ مشخص گردید (۲۳). بعداً با دریافت اختلالات میتابولیکی در موش که ساعت آن موتیشن شده بود، این‌که گرفتن غذا در مرحله غلط سیرکادیان (مرحله عادت‌ی خواب) سبب چاقی در موش‌ها شده و یافته‌های که ناهماهنگی سیرکادیان سبب کاهش تحمل گلوکوز در انسان‌ها شده سبب هدف قرار دادن و فرضیه اختلال سیرکادیان در امراض گردید (۲۴).

مطابق به فرضیه اختلال سیرکادیان، صحت میتابولیکی هنگام مطلوب است که نوسانات مختلف روزانه به شمول عادت‌های خوراکی و گرسنگی و نوسانات خواب-بیداری، نوسانات سیستم هورمونی و عصب محیطی و نوسانات ساعت‌های محیطی با هماهنگی هم‌دیگر نوسان نمایند. در حالی که عدم توافق بین هر بخش این سیستم مثلاً عدم هماهنگی بین عادت‌های یادشده و نوسانات ساعت انساج، سبب اختلال سیرکادیان و ایجاد مقاومت به مقابل انسولین و دیابت نوع ۲ می‌شود.

جین‌های ساعت انسانی: مطابق به مطالعات موتیشن جین ساعت جوندگان، موتیشن در جین‌های مختلف ساعت انسانی نیز سبب چاقی، مقاومت انسولین و دیابت نوع ۲ می‌شود. مطالعات ارتباط بین پولی مورفیزم تنها یک نوکلئوتاید در ARNTL و دیابت نوع ۲، بین هاپلوتایپ CLOCK و چاقی، بین پولیمورفیزم در CRY2 و افزایش گلوکوز در گرسنگی و بین پولیمورفیزم در جین سیرکادیان NR1D1 و چاقی، را دریافت نموده است (۲۵).

تأثیرات روشنی: روشنی روز هماهنگ‌کننده اصلی ساعت مرکزی می‌باشد. زندگی فعلی بیشتر مردم با در معرض قرار گرفتن کم در روشنی روز و افزایش آن در شب تنظیم شده است. چنین تغییر در نوعیت زندگی تأثیرات اساسی را بالای تنظیم سیستم زمانی سیرکادیان می‌داشته باشد. مطالعات که بالای انسان‌ها صورت گرفته، نشان می‌دهد که در معرض قرار گرفتن به روشنی در هنگام شب با چاقی و دیابت نوع ۲ در ارتباط می‌باشد (۲۶).

در معرض قرار گرفتن روشنی در هنگام شب با در نظر داشت زمان، سبب مقاومت انسولین و وقتی اشخاص صحت مند در هنگام شب بیدار نگهداشته شدند، روشنی سبب افزایش غلظت گلوکوز پلازمائی شده و در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ روشنی صبح در حالت گرسنگی سبب افزایش میزان گلوکوز گردیده است (۲۷، ۲۸).

میلاتونین: میلانین (melatonin) توسط غده‌ی پینال افراز شده که در زمان تاریکی غلظت پلازمائی آن بلند رفته و افراز آن در صورت قرار گرفتن در معرض روشنی نهی می‌شود. تجویز میلانین به خانم‌های صحت مند سبب کاهش تحمل گلوکوز شده است (۲۹).

نوسانات خواب - بیداری: دلایل زیاد موجود اند و نشان می‌دهند که عادت‌های خواب - بیداری سبب مقامت انسولین می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهند، کسانی که برای مدت کم‌تر خواب می‌کنند و کسانی که برای مدت بیشتر از حد نارمل می‌خوابند، هر دو در معرض خطر مبتلا شدن به دیابت نوع ۲ می‌باشند، طوری که زمان خواب مناسب بین ۷-۸ ساعت در شب مطرح شده است (۳۰).

کرونوتایپ و Social Jetlag: کرونوتایپ (عادت خواب در شب یا روز) یک شخص نیز می‌تواند عامل خطر مقاومت انسولین باشد. مطالعات نشان داده‌اند، اشخاص با کرونوتایپ شبانه که مرتباً روزانه کار می‌کنند به مقایسه افراد با کرونوتایپ روزانه بیشتر در خطر مبتلا شدن به دیابت نوع ۲ قرار دارند (۳۱).

کار نوبتی و اختلاف زمان بیولوژیکی و اجتماعی یا سلوک و رفتار (Social Jetlag): کار نوبتی (Shift work) در خطر ایجاد دیابت نوع ۲ قرار دارند. تأثیرات مزمن کار نوبتی متداوم بالای گرفتن غذا، فعالیت فیزیکی و حساسیت انسولین بالای انسان‌ها مطالعه نگریده است، ولی مطالعات متعدد حیوانی نشان می‌دهد که کار نوبتی متداوم سبب افزایش خوردن غذا، افزایش وزن بدن و اختلال میتابولیزم گلوکوز می‌شود. هم‌چنان مطالعات نشان داده‌اند که اختلال در میکروب‌های امعا نیز سبب مقاومت انسولین شده و پیشنهاد نموده‌اند که ساعت میکروبی نقش مهم را در ایجاد مقاومت انسولین در افراد با کار نوبتی دارا اند (۳۲).

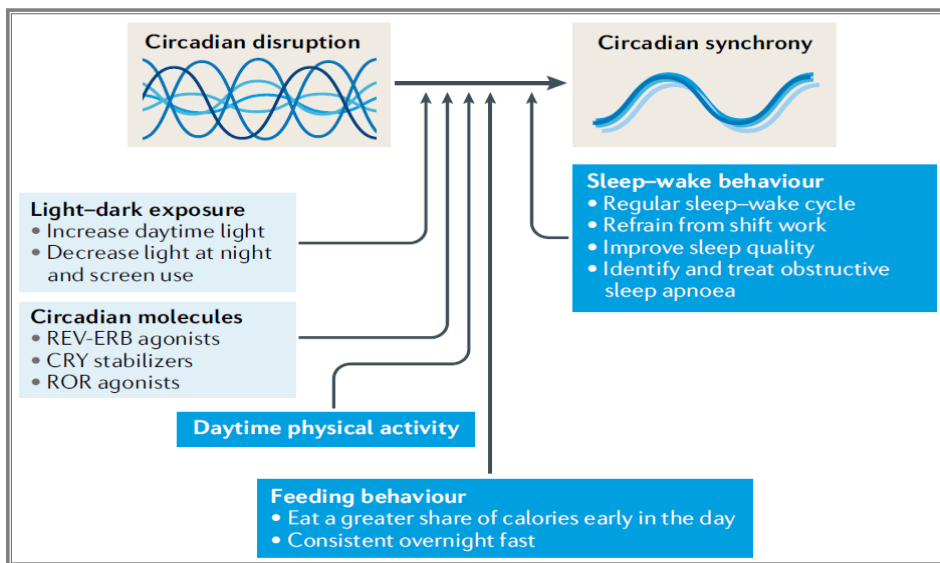
همگان سیرکادیان و صحت میتابولیکی

روشنی نقش عمده را در تنظیم SCN داشته و در معرض قرار گرفتن به روشنی مطلوب روز سبب افزایش همگان سیرکادیان می‌شود. یکی از راهبردهای بالقوه عبارت از توافق با نور داخل ساختمان می‌باشد. مثلاً، روشنی نور مصنوعی در خانه برای افراد کهن سال سبب افزایش فعالیت شناخت،

تعادل در خواب و فعالیت تحرکی دوران روزانه شده است. ستراتیژی بالقوه‌ی دومی محدود ساختن استفاده از صفحه‌کامپیوتر، آی‌پد یا تابلت و تلفون‌های هوشمند در شب یا استفاده از فلتر نور آبی برای این وسیله‌ها می‌باشد. در یکی از مطالعات در یافت گردیده است که مطالعه‌ی کتاب کاغذی در شب سبب کاهش تاخیر در شروع خواب و افزایش زیرکی در روز بعدی به مقایسه خواندن کتاب در وسایل یاد شده فوق، گردیده است (۳۳).

تعدیل خواص نوسانی

خواص خواب-بیداری: با در نظر داشت ارتباط بسیار قوی بین اختلال خواب و کاهش حساسیت انسولین، بهبود خواب در جلوگیری و تداوی مقاومت انسولین مفید دانسته شده است، ولی به تحقیقات بیشتر ضرورت می‌باشد (شکل ۳).



شکل ۳: عوامل عمده که سبب تقویت صحت از طریق همگامی سیرکادیان می‌شوند (۲).

فعالیت فیزیکی: فعالیت فیزیکی منظم یکی از اساسی‌ترین تغییر عادات‌های زندگی برای مبتلایان دیابت نوع ۲ به‌شمار می‌رود. تمرینات فیزیکی منظم سبب کاهش مقاومت انسولین و کاهش HbA_{1c} می‌شود. فعالیت فیزیکی سبب تعویض سیستم تنظیمی سیرکادیان در انسان‌ها شده، زمان و کیفیت خواب را تقویت نموده و بالای ساعت عضلات تأثیر کرده، ممکن تعدادی از تأثیرات مفید میتابولیکی آن از طریق سیستم زمانی سیرکادیان باشد، ولی تا به حال در این مورد تحقیقات صورت نگرفته است (۳۴).

عادت‌های خوردن: تداوی غذایی یکی از اقدامات دیگر برای جلوگیری و تداوی مقاومت انسولین به شمار می‌رود. زمان خوردن غذا و گرفتن مقدار انرژی نقش مهم را در مقامت انسولین دارا اند. طوری که گرفتن بیشتر مواد انرژی‌زا در اوایل روز و نگهداری حالت گرسنگی در هنگام شب پیشنهاد گردیده است (۳۵).

تعدادی از تحقیقات نشان می‌دهند که خوردن صبحانه به مقایسه‌ی ترک صبحانه سبب افزایش حساسیت انسولین شده است. هم‌چنان تحقیقات دیگر نشان داده است که فاصله زمان ۶ ساعت برای ۱۵ ساعت به مقایسه‌ی فاصله ۱۲ ساعت سبب کاهش مقاومت انسولین می‌شود (۳۶) (شکل ۳).

نتیجه‌گیری

با وجود دلایل بدست آمده از مطالعات حیوانی، میکانیزم دقیق که سبب نقص در پروسه‌های میتابولیکی از اثر اختلال سیرکادیان ایجاد می‌شود، تا به حال به درستی معلوم نگردیده است. مثلاً، آیا اختلال سیرکادیان سبب غیرمتناسب شدن دخول گلوکوز و لیپید بین اعضای مختلف می‌شود یا آیا نقص در ساعت انساج سبب مقاومت انسولین در سطح نسج می‌شود و یا این‌که هر دو این میکانیزم‌ها در آن دخیل اند. با وجود آن، از مطالعات فوق چنین نتیجه گرفته می‌شود:

- اختلال در سیرکادیان سبب کاهش تحمل گلوکوز، پولیمرفیزم جین ساعت در انسان‌ها سبب مقاومت انسولین، روشنی شب و اختلال خواب در میتابولیزم گلوکوز، اختلال ایجاد می‌نماید.
- خواب برای مدت کوتاه، خواب برای مدت طویل، کیفیت پائین خواب، کرونوتایپ دیرتر، Social jetlage و کار نوبتی در مقاومت انسولین دخیل می‌باشند.
- اختلال در نوسانات ساعت مرکزی یا ساعت‌های محیطی سبب مقاومت انسولین می‌شود. عدم توافق بین تولید گلوکوز توسط جگر، گرفتن گلوکوز توسط عضلات سبب افزایش غلظت گلوکوز شده و عدم تعادل بین ذخیره‌ی لیپید در انساج شحمی سفید، اوکسیدیشن لیپیدها در نسج شحمی قهوه‌یی و تولید لیپید توسط کبد سبب تجمع غیر ضروری لیپیدها می‌شود.

- (1) Jessica F. Circadian rhythms in liver metabolism and diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015, p. 1-10.
- (2) Stenvers DJ. Circadian clocks and insulin resistance. *Nature Reviews, endocrinology*. 2019, p. 75-90.
- (3) Schiaffino S, Blaauw B. The functional significance of the skeletal muscle clock: lessons from Bmal1 knockout models. *Skelet. Muscle*. 2016, p. 23-33.
- (4) Vetter Cea. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK biobank. *Diabetes Care*. 2018, p. 762-769.
- (5) Woelfle MA, Ouyang Y. The adaptive value of circadian clocks: an experimental assessment in cyanobacteria. *Curr. Biol*. 2004, p. 1481-1486.
- (6) Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomedical Journal*. 2018, p. 5-8.
- (7) Dibner C. S. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu. Rev. Physiol*. 2012, p. 359-376.
- (8) Morris CJ. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc. Natl Acad. Sci*. 2015, p. 2225-2234.
- (9) Tuomi Tea. Increased melatonin signaling is a risk factor for type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2016, p. 1067-1077.
- (10) Morris CJ, Aeschbach D. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol. Cell Endocrinol*. 2012, p. 91-104.
- (11) Moran- Ramos Sea. The suprachiasmatic nucleus drives day- night variations in postprandial triglyceride uptake into skeletal muscle and brown adipose tissue. *Exp. Physiol*. 2017, p. 1584-1595.
- (12) Iwashina I. MK. Clock genes regulate the feeding schedule- dependent diurnal rhythm changes in hexose transporter gene expressions through the binding of BMAL1 to the promoter/enhancer and transcribed regions. *J. Nutr. Biochem*. 2011, p. 334-343.
- (13) Hansen Jea. Synchronized human skeletal myotubes of lean, obese and type 2 diabetic patients maintain circadian oscillation of clock genes. *Sci. Rep*. 2016, p. 35-47.
- (14) Liu Jea. CLOCK and BMAL1 regulate muscle insulin sensitivity via SIRT1 in male mice. *Endocrinology*. 2016, p. 259-2269.

- (15) Hong Sea. Dissociation of muscle insulin sensitivity from exercise endurance in mice by HDAC3 depletion. *Nat. Med.* 2017, p. 223-234.
- (16) van Moorsel D. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol. Metab.* 2016, p. 635-645.
- (17) Wehrens SMTea. Meal timing regulates the human circadian system. *Curr. Biol.* 2017, p. 1768-1775.
- (18) Lee Pea. Brown adipose tissue exhibits a glucose- responsive thermogenic biorhythm in humans. *Cell Metab.* 2016, p. 602-609.
- (19) Robles MS,CJ&M. In- vivo quantitative proteomics reveals a key contribution of posttranscriptional mechanisms to the circadian regulation of liver metabolism. *PLOS Genet.* 2014, p. 40-47.
- (20) Krishnaiah SYea. Clock regulation of metabolites reveals coupling between transcription and metabolism. *Cell Metab.* 2017, p. 1206.
- (21) Saini Cea. A functional circadian clock is required for proper insulin secretion by human pancreatic islet cells. *Diabetes Obes. Metab.* 2016, p. 355-365.
- (22) Sadacca LA,LKA. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia.* 2011, p. 120-124.
- (23) Jarrett RJ&KH. Diurnal variation of oral glucose tolerance: a possible pointer to the evolution of diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1969, p. 341-344.
- (24) Bass J&TJS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science.* 2010, p. 1349-1354.
- (25) Ruano EG,CS. REV- ERB ALPHA polymorphism is associated with obesity in the Spanish obese male population. *PLOS ONE.* 2014, p. 104065.
- (26) Obayashi K,SK. Independent associations of exposure Independent associations of exposure excretion with diabetes in the elderly. *Chronobiol. Int.* 2014, p. 394-400.
- (27) Albreiki MS, Middleton B. A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants. *Endocr. Connect.* 2017, p. 100-110.
- (28) Versteeg RIea. Acute effects of morning light on plasma glucose and triglycerides in healthy men and men with type 2 diabetes. *J. Biol. Rhythms.* 2017, p. 130-142.
- (29) Bonnefond A&FP. The case for too little melatonin signalling in increased diabetes risk. *Diabetologia.* 2017, p. 823-825.
- (30) Shan Zea. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta- analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2015, p. 529-537.

- (31) Vetter C. Mismatch of sleep and work timing and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015, p. 1707-1713.
- (32) Thaiss CAea. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014, p. 514-529.
- (33) Chang AM, Aeschbach D. Evening use of light- emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next- morning alertness. *Proc. Natl Acad. Sci*. 2015, p. 1232.1237.
- (34) Kredlow MA,CM. The effects of physical activity on sleep: a meta- analytic review. *J. Behav Med*. 2015, p. 427-449.
- (35) St-Onge MPea. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017, p. 96-121.
- (36) Sutton EFea. Early time- restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab*. 2018, p. 1212-1221.