Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Dizertační práce

Praha, 2020 **Ing. Mgr. Eva Fárková**

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Dizertační práce

Souvislost cirkadiánních rytmů a vybraných biopsychosociálních jevů u zdravé a klinické populace

Revize subjektivních a objektivních metod stanovení cirkadiánního fenotypu v České republice

Relationship between circadian rhythms and selected biopsychosocial phenomena in healthy and clinical population

Revision of subjective and objective methods of determination of circadian phenotype in the Czech Republic

Školitel: PhDr. Jana Kopřivová, PhD.

Pracoviště: Národní Ústav Duševního Zdraví (NÚDZ)

Studijní program: Neurovědy

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 31.1.2020

Eva Fárková

_____

Identifikační záznam:

FÁRKOVÁ, Eva. *Souvislost cirkadiánních rytmů a vybraných biopsychosociálních jevů u zdravé a klinické populace [Relationship between circadian rhythms and selected biopsychosocial phenomena in healthy and clinical population].* Praha, 2020. Počet stran 100, počet příloh 3. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta. Národní ústav duševního zdraví. Školitel: PhDr. Jana Kopřivová, PhD.

Klíčová slova: cirkadiánní rytmy, chronotyp, aktigrafie, obezita, sociální jet-lag

Keywords: Circadian Rhythms, Chronotype, Actigraphy, Obesity, Social Jet-lag

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala paní doktorce Janě Kopřivové za praktické rady a komentáře, kterými obohacovala můj výzkum i psaní. Veliké díky patří paní docentce Zdeňce Bendové za její vstřícné konzultace a v neposlední řadě panu profesorovi Martinu Friedovi a jeho týmu za to, že mi pro výzkum otevřeli dveře OB Kliniky. Také moc děkuji všem mým kolegům a kolegyním, se kterými jsme měli možnost pracovat na společných výzkumech a vzájemně se od sebe učit, jejich seznam by byl dlouhý, alespoň za všechny jmenuji Michala Šmotka, Edu Bakšteina a Denisu Mankovou.

Děkuji všem účastníkům svých výzkumů, že vydrželi nosit aktigrafy a že poctivě vedli spánkové deníky, i když to bylo občas náročné. Zároveň děkuji i svým přátelům za jejich zájem o mé studie a čas, který strávili nad dlouhými dotazníkovými bateriemi.

A především bych chtěla poděkovat svojí velké a skvělé rodině, která mě vždy ve studiu a práci podporovala a která, na rozdíl ode mě, vždy věřila, že to všechno dobře dopadne.

Abstrakt

Úvod: Cirkadiánní rytmy vykazují interindividuální variabilitu, která se typicky projevuje individuálním načasováním cyklu spánku a bdění a definuje tzv. chronotyp. S tímto nastavením pak v kontextu života ve společnosti souvisí sociální jet-lag (SJL) odrážející fázový nesoulad mezi vnitřními biologickými rytmy člověka (především chronotypem) a rytmy sociálními. SJL vzniká v případě, kdy člověk nemá možnost uléhat ke spánku a vstávat v souladu se svým chronotypem. Chronotyp a SJL jsou fenomény, které jsou v poslední době hojně asociovány s patogenezí spánkových poruch a mnoha civilizačních onemocnění, zejména metabolického systému.

Cíle práce: Cílem této práce bylo: 1/ Stanovit chronotyp a míru sociálního jet-lagu u vybraného vzorku české populace a sledovat souvislosti s pohlavím, věkem, BMI a dalšími parametry napříč sociodemografickými kategoriemi. 2/ Zjistit, zda chronotyp a míra SJL hraje roli v léčbě obezity. 3/ Revidovat běžně užívané metody stanovení chronotypu (dotazníky a aktigrafie) pro budoucí užití v českém prostředí.

Materiál a metody: Práce sestává ze tří navazujících studií (dotazníková, aktigrafická a kombinovaná), v nichž byly postupně použity jak subjektivní metody stanovení chronotypu a SJL, tak objektivní metody reprezentované aktigrafií. 1) První studie byla dotazníková a sběr dat probíhal prostřednictvím online formuláře. Dotazníková baterie obsahovala: MEQ - Dotazník ranních a večerních preferencí, MCTQ - Mnichovský dotazník chronotypu, PSQI - Pittsburghský index kvality spánku, FSS - Stupnice únavy a otázky na další osobní údaje (věk, pohlaví, vzdělání, tělesná výška a hmotnost atd.). Analýzy proběhly pomocí popisné, parametrické a neparametrické statistiky pomocí IBM SPSS Statistics 23. Součástí studie byla analýza vlastností MEQ a MCTQ. 2) Ve druhé studii jsme se zaměřili na aktigrafické monitorování. Pro určení cirkadiánního fenotypu byly užity následující aktigrafické parametry: akrofáze a stabilita rytmu mezi dny (IS), celková denní doba spánku, aktivita v pěti nejméně aktivních hodinách dne (L5), aktivita v deseti nejaktivnějších hodinách dne (M10) a celková aktivita za 24h (mesor). Data byla rovněž zpracována standardními metodami pomocí IBM SPSS Statistics 23 a s použitím vlastního nástroje v prostředí Matlab. 3) Třetí studie představuje srovnávací analýzu vybraných cirkadiánních a spánkových parametrů z dotazníků, spánkových deníků a aktigrafů: akrofáze, M10, mesor, L5, střed spánku a zaměřuje se na otázku, zda lze nahradit subjektivní stanovení chronotypu a SJL aktigrafickým měřením. Vzájemné vztahy mezi parametry byly testovány pomocí programu Matlab.

Výsledky: V první studii (n=2703) bylo potvrzeno, že MEQ negativně koreluje s mírou SJL, tedy čím časnější chronotyp, tím nižší míra SJL. Jedinci s vyšší mírou SJL a večerním chronotypem obecně vykazovali větší ranní únavu a horší chuť k jídlu po probuzení. Večerní chronotyp byl asociován s větší denní únavou u mužů a s vyšším BMI u žen. Zároveň byl prokázán silně významný vztah mezi MEQ a MCTQ, přičemž senzitivita dotazníku MCTQ se pohybovala v rozmezí 59-76 % a specificita mezi 63-62 %. Výsledky druhé studie (n=92) naznačují, že úspěch programu snižování tělesné hmotnosti je ovlivněn cirkadiánním fenotypem a fyzickou aktivitou, která je naopak ovlivněna mírou SJL. V poslední studii (n=126) jsme hledali aktigrafické protějšky k subjektivně měřeným spánkovým a cirkadiánním parametrům. Očekávaná odchylka v aktigrafickém měření oproti dotazníkům je: 7–8 bodů na stupnici MEQ a 45–49 minut na stupnici MCTQ.

Závěr: Práce se za použití různých přístupů a metod věnuje tématu cirkadiánních rytmů, především chronotypům a sociálnímu jet-lagu, jejich propojení s obezitou a její léčbou. Představuje souvislosti chronotypu, SJL a fyzické aktivity se zvýšenou tělesnou hmotností. Tím odkrývá potenciál pro budoucí klinickou praxi nejen v obezitologii, ale taktéž v chronobiologii, neboť reviduje vybrané metody určení chronotypu a míry sociálního jet-lagu.

Abstract

Introduction: Circadian rhythms are typically manifested by individual timing of the sleep-wake cycle, expressed as a specific chronotype. Social jet-lag (SJL) is a phenomenon related to circadian preference as it reflects the phase misalignment of internal biological and external social time. SJL occurs when a person does not have the opportunity to fall asleep and get up in accordance with chronotype. Chronotype and SJL are phenomena that have recently been increasingly associated with the pathogenesis of sleep disorders and many civilization diseases, especially diseases of metabolic system.

Aims and objectives: The aims of the thesis were: 1/ To determine chronotype and social jet-lag and observe further links between sex, age, BMI and other parameters in a selected sample of the Czech population across socio-demographic categories. 2/ To find out whether chronotype and the SJL play a role in the treatment of obesity. 3/ To revise the commonly used methods for chronotype assessment (questionnaires and actigraphy) for their future use in the Czech environment.

Material and methods: The thesis consists of three follow-up studies (questionnaire, actigraphic and combined). Both subjective and objective methods of chronotype and SJL assessment were used in the thesis. 1) The first study was a questionnaire and the data were collected via an online form. The complete collection of questionnaires consisted of: MEQ – The Morningness – Eveningness Questionnaire, MCTQ – Munich Chronotype Questionnaire, PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index, FSS – Fatigue Severity Scale and personal data (age, sex, education, body height and weight etc.). The analyzes were performed using descriptive, parametric and non-parametric statistics using IBM SPSS Statistics 23. Part of the study was an analysis of the properties of MEQ and MCTQ 2) In the second study we focused on actigraphic monitoring using actigraphic parameters: acrophase and interdaily stability (IS), total daily sleep time, the activity in the five least active hours of the day (L5), the activity in the 10 most active hours of the day (M10) and a total activity for a 24h (mesor). Data was also processed using IBM SPSS Statistics 23 and Matlab. 3) The third study presents a comparative analysis of selected circadian and sleep parameters from questionnaires, sleep diaries and actigraphs: acrophase, IS, M10, mesor, L5, the middle of sleep time, and focuses on the question of whether subjective chronotype determination and SJL can be replaced by actigraphic measurements. The interrelationships between parameters were tested by Matlab 2018b using univariate linear regression, as well as predicting error by five-fold cross-validation.

Results: The first study (n=2703) confirmed a negative correlation of the MEQ with the SJL extent, that is the earlier the chronotype, the lower the SJL level. The higher the SJL and the evening chronotype generally showed the bigger morning fatigue and worse/lower appetite upon awakening. Evening chronotype in men was associated with greater daily fatigue and in women with higher BMI. A strong significant relationship between the MEQ and the MCTQ was demonstrated with the MCTQ sensitivity in the range of 59-76 % and specificity in the range of 63-62 %. The results of the second study (n=92) indicate the success of the weight loss program is affected by the circadian phenotype and physical activity that is itself influenced by the SJL extent. In the last study (n=126) we were looking for actigraphy correlates to the subjectively measured sleep and circadian parameters. The expected difference in the actigraphy measurement compared to questionnaires is 7-8 points on the MEQ scale and 45-49 minutes on the MCTQ scale.

Conclusion: The thesis represents a collection of the three interlinked original studies related to the circadian rhythms, specifically chronotype and the social jet-lag in the connection with obesity and its treatment. The thesis clarifies the association between chronotype, SJL and physical activity with increased body weight and thus uncovers the potential for the future clinical practice not only in the field of obesitology, but also in chronobiology since it revises selected methods of chronotype and social jet-lag assessment.

OBSAH

Seznam zkratek ... **10**

Úvod ... **13**

TEORETICKÁ ČÁST ... **15**

Cirkadiánní rytmy člověka ... **16**
Cirkadiánní systém ... 16
Synchronizace cirkadiánního systému ... 18
Synchronizace světlem ... 19
Melatonin ... 21
Nesvětelná synchronizace ... 22
Chronotypy ... 23
Ranní chronotyp ... 24
Nevyhraněný chronotyp ... 25
Večerní chronotyp ... 25
Sociální jet-lag ... 27

Obezita ... **29**
Definice a etiopatogeneze obezity ... 29
Diagnostika a epidemiologie obezity ... 31
Léčba obezity ... 33

Propojení cirkadiánních rytmů a metabolických drah ... **35**

Metodologie stanovení chronotypu ... **39**
Subjektivní stanovení chronotypu ... 39
Dotazník ranních a večerních preferencí (MEQ) ... 40
Mnichovský dotazník chronotypu (MCTQ) ... 41
Stanovení sociálního jet-lagu ... 42
Spánkové deníky ... 43
Objektivní metody stanovení chronotypu ... 43
Aktigrafie ... 44
Parametrické metody aktigrafie ... 45
Neparametrické metody aktigrafie ... 45
Aktigrafie versus subjektivní metody pro určení chronotypu ... 46

Výzkumný záměr ... **48**
Cíle práce ... 48

VÝSLEDKOVÁ ČÁST ... **49**

STUDIE I ... **50**
Výzkumné cíle ... 50
Protokol studie ... 50
Materiál a metody ... 51
Soubor a kritéria vstupu do studie ... 51
Metody ... 51
Výsledky ... 53
Cirkadiánní analýzy ... 53
Analýzy vlastností použitých nástrojů ... 56
Stanovení extrémních chronotypů pomocí MSFcs ... 56

Shrnutí výsledků studie I. 58
Dílčí diskuze 59

STUDIE II. 61
Výzkumné cíle a hypotézy 61
Protokol studie 62
Soubor a kritéria zařazení do studie 63
Materiál a metody 64
Určení cirkadiánního fenotypu 64
Výsledky 66
Shrnutí výsledků studie II. 70
Dílčí diskuze 70

STUDIE III 74
Výzkumné cíle a hypotézy 74
Materiál a metody 74
Výsledky 75
Shrnutí výsledků studie III. 78
Dílčí diskuze 78

Zhodnocení cílů práce 81

Limitace a budoucí potenciál 83

Závěr 84

Literatura a jiné zdroje 85

Přílohy 98
Kompletní seznam publikací autorky 98
Seznam tabulek, grafů a obrázků 99
Spánkový deník 100

Seznam zkratek

α-MSH	α-melanocyt-stimulující hormon
AgRP	agouti-related protein
AMPK	aktivovaná proteinkináza adenosinmonofosfátu
ARC	nucleus arcuatus
AVP	arginin vasopresin
BIA	bioelektrické impedance
BMI	body mass index: index tělesné hmotnosti
CK1ε	kasein kináza 1 ε
CK1δ	kasein kináza 1 δ
CM	circadian misalignment: cirkadiánní nesouosost/odklon
CP	cirkadiánní fenotyp
CR	cirkadiánní rytmus
CRH	kortikoliberin (hormon uvolňující kortikotropin)
Cry	Cryptochrom
CSM	The Composite Scale of Morningness: Složená škála ranních a večerních typů
CT	počítačová tomografie
CTI	The Circadian Type Inventory: Inventář cirkadiánních typů
dBMI	změna BMI
DEXA	duální rentgenová absorpciometrie
DiaryMSFcs	deníkem určený střed spánku ve volných dnech
DiarySJL	deníkem určený sociální jet-lag
DM2	diabetes mellitus druhého typu
DMN	dorsomediální hypotalamus
DMS	DiaryMid-Sleep: střed spánku dle deníku
DTS	The Diurnal-type Scale: Škála diurnální typologie
EASO	European Association for the Study of Obesity: Evropská asociace pro studium obezity
EE	extrémně večerní typ
EM	extrémně ranní typ
EP	časný fenotyp
FEO	food entrainable oscilátor
FSS	Fatigue Severity Scale: Stupnice únavy únavy
HAT	histonacetyl transferázy
HDAC	histonové deacetylázy
IL-6	interleukin
IS	interdaily stability: stabilita rytmu mezi dny

IV	interdaily variability: variabilita rytmu během dne
L5	5 hodin s nejnižší aktivitou za jednotlivých 24 hodin
L5time	čas L5 (čas 5 nejméně aktivních hodin v 24hodinovém cyklu),
L5timefree	čas L5 ve volných dnech
LED	light-emitting diode
LEO	light entrainable oscilator
LH	laterální hypotalamus
LP	pozdní fenotyp
LSD	Fisher's Least Significant Difference
M10	10 nejaktivnějších hodin za 24 hodin
M10time	čas M10 (čas 10 nejaktivnějších hodin v 24hodinovém cyklu)
M10timefree	čas M10 ve volných dnech
MCTQ	Munich Chronotype Questionnaire: Mnichovský dotazník chronotypu
MCTQ-SJLrel	relativní hodnota sociálního jet-lagu z MCTQ
MEQ	Morningness –Eveningness Questionnaire: Dotazník ranních a večerních preferencí
MP	střední fenotyp
MSF	midsleep free days: střední bod spánku během volných dní
MSFscActi	aktigraficky určený střed spánku ve volných dnech
MSFsc	midsleep free days: střední bod spánku během volných dní s korekcí o spánkový dluh během pracovních dní
MST	midsleep time: střední doba spánku
MSW	midsleep work week
N	nevyraněný typ
NAD+	nikotinamidadenindinukleotid
NAMPT	nikotinamidfosforibosiltransferáza
NMR	nukleární magnetická rezonance
NPCRA	neparametrické analýzy cirkadiánního rytmu
NPY	neuropeptid Y
NUDZ	Národní ústav duševního zdraví
OSA	obstructive sleep apnoea. syndrom obstrukční spánkové apnoe
Per	Period
POMC	proopiomelanokortin
PRC	phase response curve: fázově responzní křivka
PS	The Preferences Scale: Škála preferencí
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index: Pittsburghský index kvality spánku
PVN	paraventrikulární jádro
RA	relativní amplituda

RE	spíše večerní typ
RM	spíše ranní typ
RMSE	prediction root mean square errors: predikce chyby
ROC	Receiver Operator Curve
S	stabilní fenotyp
SCN	suprachiasmatická jádra
SE	spánková efektivita
SIRT	sirtuin
SJL	sociální jet-lag
SJLActi	aktigraficky měřená sociální jetl-lag
SL	spánková latence
TGFβ	transforming growth factor β
TNFα	tumor nekrotizující faktor
TST	total sleep time: celková délka spánku
U	nestabilní fenotyp
VIP	vasoaktivní intestinální peptid
VMH	ventromeidální hypotalamus
WHR	waist to hip ratio: poměr pasu a boků
WHtR	waist to height ratio: poměr pasu a tělesné výšky
WHO	World Health Organization: Světová zdravotnická organizace

Úvod

Biologické procesy i společenské aktivity člověka jsou organizovány v čase a probíhají v rytmech s různou délkou periody. Mezi nejvýznamnější a nejlépe prozkoumané rytmy patří cirkadiánní rytmy, což jsou endogenní biologické cykly opakující se přibližně s 24hodinovou periodou generované cirkadiánním systémem. Cirkadiánní systém zajišťuje harmonii lidského chování a fyziologie s pravidelnou rotací Země kolem své osy, a tedy se střídáním dne a noci (Ciarleglio et al. 2008; Morris et al. 2012). Cirkadiánní systém je evolučně velmi starý, vyvinul se pravděpodobně jako projev adaptace na změny související se střídáním světla a tmy v přírodě. Má endogenní charakter, což mu umožňuje fungovat i v neperiodickém prostředí, tedy i v podmínkách konstantní tmy, avšak v podmínkách reálného života musí být fáze cirkadiánních rytmů synchronizována s vnějším časem. To se nejčastěji děje vnímáním změn v intenzitě a spektru slunečního světla (Aschoff 1965; Haus 2007) Tyto vlastnosti cirkadiánního systému umožňují organizmům předvídat děje v prostředí, které se opakují s přibližně denní periodou. U savců, tedy i u člověka, je cirkadiánní systém strukturován a hlavní, světlocitlivý oscilátor se nachází v suprachiasmatických jádrech hypotalamu. Cirkadiánní oscilátory jsou však přítomné také v buňkách téměř všech tkání a orgánů (Dibner et al. 2010). Hlavním a dobře viditelným projevem cirkadiánních rytmů je rytmus spánku a bdění, cirkadiánní rytmy však mohou vykazovat i další behaviorální projevy člověka, například příjem potravy či pohybová aktivita (Grandin et al. 2006; Mendoza 2018; Stevens a Zhu 2015; Turanyi et al. 2014).

Endogenní perioda cirkadiánních rytmů se mezidruhově liší a značně variabilní je i v rámci druhu, obzvláště pokud se jedná o člověka (Roenneberg et al. 2007). Tato variabilita se typicky projevuje individuálním načasováním cyklu spánku a bdění neboli cirkadiánní (taktéž diurnální) preferencí, a definuje tzv. chronotyp (z řeckého chronos – čas; Roenneberg et al. 2007). V běžné populaci má zastoupení chronotypů normální rozložení. Chronotypům odpovídají i fyziologické rytmy, např. načasování pravidelné produkce hormonu melatoninu v epifýze mozku (Duffy et al. 2001). S nastavením cirkadiánních rytmů v kontextu společnosti souvisí tzv. sociální jet-lag, který odráží fázový nesoulad mezi vnitřními biologickými rytmy člověka a rytmy sociálními.

Studium cirkadiánního systému zaznamenalo v posledních dekádách velký boom, především vlivem prudkého technického pokroku, který umožnil zkoumat cirkadiánní

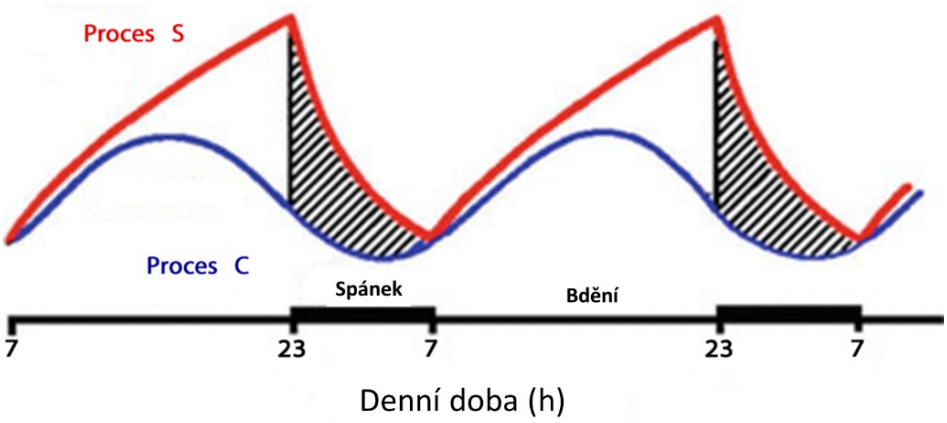
rytmy na molekulární úrovni. Od doby, kdy byla podstata cirkadiánního systému popsána (Halberg 1953), bylo provedeno mnoho studií zaměřujících se mimo jiné na faktory ovlivňující cirkadiánní systém u člověka a míru jeho propojení s orgánovými soustavami. Výzkumné práce poukazují na to, že se změnami v chodu cirkadiánních rytmů či s cirkadiánními preferencemi (chronotypem) souvisejí poruchy spánku, vznik kardiovaskulárních nebo nádorových onemocnění, poruchy imunitního systému, a především onemocnění metabolického systému, jako je obezita, diabetes mellitus 2. typu (DM2) a metabolický syndrom (Cappuccio et al. 2008; Leger et al. 2015; Pan a Kastin 2014; Roenneberg et al. 2012; Scott et al. 2008; Sridhar a Sanjana 2016; Takahashi et al. 2008).

TEORETICKÁ ČÁST

Cirkadiánní rytmy člověka

Cirkadiánní rytmus člověka je ovlivňován mnoha biologickými, ale i socio-kulturními faktory. Na behaviorální úrovni je jeho nejvýraznějším projevem střídání cyklu spánku a bdění. Cirkadiánní systém se na řízení spánku a bdění podílí společně s homeostatickým systémem (obrázek 1), díky kterému během aktivní části dne vzrůstá tlak ke spánku, zatímco během spánku tento tlak prudce klesá (Benedict et al. 2011; Borbély 1982).

Schéma řízení spánku, role homeostatického a cirkadiánního systému.



Obrázek 1: Během aktivní fáze dne z hlediska homeostatické složky (proces S) stoupá tlak ke spánku, který v průběhu spánku směrem k bdělosti prudce klesá a začátkem bdělé fáze opět postupně narůstá. Cirkadiánní rytmus (proces C) reagující na světelné podmínky udržuje svou endogenně řízenou periodu (cca 24 hodin). Jejich společným výsledkem je střídání spánku a bdění. Převzato a upraveno podle Borbély, 1982.

Cirkadiánní systém

Cirkadiánní systém je složen z centrálního oscilátoru uloženého v hypotalamu po obou stranách třetí mozkové komory nad zkřížením optických nervů – v suprachiasmatických jádrech (SCN), a dále z periferních oscilátorů, které jsou uloženy nejen v centrální nervové soustavě, ale také ve většině periferních orgánů, jako jsou játra, srdce, střevo, ledviny, plíce, kosterní svalstvo či tuková tkáň (Peek et al. 2012). SCN je malá párová struktura složená z neuronů, z nichž každý je schopen generovat endogenní cirkadiánní rytmus nezávisle na ostatních buňkách (Webb et al. 2009). Synaptické kontakty mezi

neurony a neuropeptidy jako vasoaktivní intestinální peptid (VIP) a arginin vasopresin (AVP) synchronizují neurony mezi sebou a výsledkem jsou jednotné oscilace SCN, které jsou zdrojem informace o čase pro periferní hodiny (Haus 2007; Morris et al., 2012).

Endogenní rytmus každé buňky je řízen hodinovými geny (*Period* (*Per1,2,3*), *Cryptochrom* (*Cry 1,2*), *Clock*, *Bmal1, kasein kináza 1 ε a δ* (CK1ε a CK1δ), *Rev-erbα* a *RORα*), které působí jako aktivátory či represory a zpětnovazebnými transkripčně translačními smyčkami vytvářejí cirkadiánní, přibližně 24hodinovou, periodu (Bass 2012; Ko a Takahashi 2006). Proteiny CLOCK a BMAL1 spolu vytvářejí heterodimer, který reguluje rytmickou expresi genů *Per 1,2,3* a *Cry 1,2*. Jejím výsledkem je vznik proteinů PER a CRY, které spolu při dostatečné koncentraci tvoří druhý heterodimer potlačující v jádře aktivitu diméru CLOCK-BMAL1, čímž negativně regulují svou vlastní transkripci. Vedle toho CLOCK-BMAL1 indukuje přepis REV-ERBα a RORα, které zpětně regulují transkripci *Bmal1* – REV-ERBα ji tlumí a RORα aktivuje (Peek et al. 2012). PER-CRY je degradován během noci, tudíž exprese genů *Per* a *Cry* dosahují maxima během dne a *Bmal1* naopak v noci (Bass 2012; Reinke a Asher 2019). Ostatní zmíněné hodinové geny se uplatňují v posttranslačních úpravách jednotlivých proteinů a jejich komplexů (Ko a Takahashi 2006). Cirkadiánní oscilace podmíněné tímto mechanismem probíhají v jednotlivých neuronech i buňkách periferních tkání asynchronně, tedy maxima a minima dosahují v odlišné denní době (Bass 2012; Dibner et al., 2010) a úlohou SCN je synchronizovat jejich fázi i periodu tak, aby byla zachovaná souhra se solárním cyklem. Synchronizovaná exprese hodinových genů, výkyvy elektrické aktivity buněk, či rytmický výlev mediátorů a hormonů pak poskytují signál, který řídí většinu biochemických a molekulárních procesů v organismu, a tedy většinu tzv. orgánové fyziologie (Gómez-Abellán et al. 2012; Ko a Takahashi 2006; Machado a Koike 2014; Morris et al. 2012; Plháková et al. 2013).

Cirkadiánní systém reguluje základní buněčné a metabolické procesy v buňce včetně glukogeneze, oxidační fosforylace či transkripce RNA i její translace a tvorbu funkčních proteinů (Bass 2012). Změna ve fotoperiodě i uměle vyvolaný posun cirkadiánních rytmů proto může mít za následek narušení některého ze zmíněných procesů (Bass 2012; Nakahata et al. 2008). Jeden ze způsobů, jak k tomu dochází, spočívá v epigenetických změnách vedoucích k nežádoucí aktivaci či deaktivaci genové exprese. Ve změnách tohoto charakteru se nejčastěji uplatňují acetylace histonů (HAT – histonacetyltransferázy) pro podporu genové exprese, a naopak pro omezení genové exprese histonové deacetylázy (HDAC), (Nakahata et al. 2008).

Synchronizace cirkadiánního systému

Činnost cirkadiánních oscilátorů je genetického původu a autonomní. Mají vlastní periodu (časový úsek jednoho kompletního cyklu, její rozpětí je u člověka 23,3-25 hodin), amplitudu (rozdíl mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou rytmu), mesor (midline estimating statistic of rhythm, průměr hodnoty periody) a v určitém okamžiku vlastní fázi (okamžitá poloha cyklu v periodě) v jejímž rámci lze určit subjektivní den a noc (Çakmur 2018; Hastings 1997). Fáze cirkadiánního rytmu a zejména její sladění s rytmicitou vnějšího prostředí je zajištěna pomocí tzv. *entrainment* (volně lze výraz vysvětlit jako synchronizaci, avšak překlad není zcela přesný a většinou se používá původní entrainment), (Roenneberg et al. 2010). Entrainment je v podstatě přizpůsobení endogenního cirkadiánního rytmu (dále CR) k rytmu prostředí a je vždy zajišťován podněty zvenčí, které nazýváme synchronizátory (*zeitgebery),* (Aschoff 1965; Cermakian a Boivin 2003; Grandin et al. 2006; Roenneberg et al. 2010).

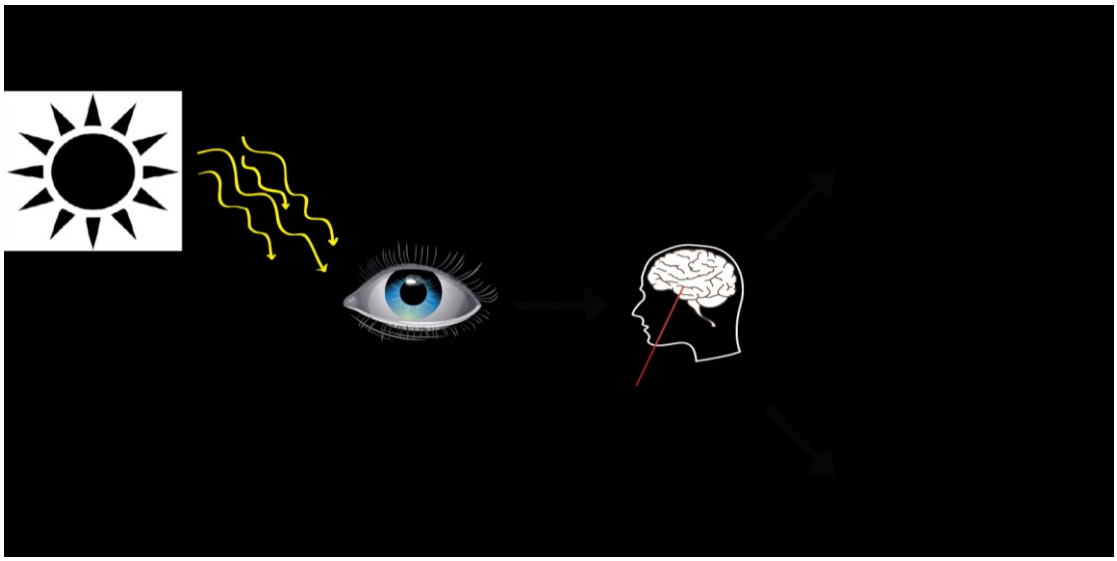
U savců rozlišujeme dva základní oscilátory: LEO (light entrainable oscilator, synchronizace světlem), uložený v SCN a FEO (food entrainable oscilátor, synchronizace potravou), o němž se předpokládá, že má více strukturální organizaci spojující četné mozkové struktury včetně hypotalamu a periferní tkáně (Angeles-Castellanos et al. 2007). FEO je součástí nesvětelné synchronizace a jeho činnost je závislá na časování příjmu potravy (Carneiro a Araujo 2009).

Synchronizátory obecně mají tedy schopnost fázově posunout cirkadiánní rytmus, tedy vyvolat změnu jeho fáze. Velikost a směr fázového posunu závisí na fázi rytmu, ve které synchronizátor působí (Roenneberg et al. 2010). V podstatě může fázový posun způsobit fázové zpoždění či fázové předběhnutí (více v následující kapitole). Stav, kdy entrainment synchronizátory (jak světlem, tak příjmem potravy) není dostatečný či není v přirozeném souladu s endogenními cirkadiáními rytmy, a dochází tak k rozporu mezi endogenními rytmy a rytmy prostředí či k nesouladu mezi světelnou a nesvětelnou synchronizací, nazýváme *circadian misalignment* (CM, cirkadiánní nesouosost/odklon) a je považován za rikový faktor pro patogenezi mnoha onemocnění (Baron a Reid 2015; Leproult et al. 2014; Stothard et al. 2017).

Synchronizace světlem

Za nejdůležitější vnější synchronizátory hlavního oscilátoru v SCN je považováno střídání světla (taktéž fotoperioda) a tmy během dne a noci. SCN přijímá signály o vnějších světelných podmínkách pomocí retinohypotalamického traktu ze sítnice oka (obrázek 2), kde jsou evidovány pomocí světločivných gangliových buněk (Moore a Lenn 1972). Vedle toho SCN přijímá nefotické informace z jiných částí mozku (Hastings et al. 1997). Neurony SCN jsou schopny tyto dva rozličné zdroje informací integrovat a na základě této informace fázově posouvat trankripci a translaci hodinových genů, jejichž výsledné proteiny spolu interagují a zpětně řídí svou vlastní trankripci (Cermakian a Boivin 2003). Takto řízená zpětnovazebná smyčka produkuje oscilace s periodou (τ), jež činí přibližně 24 hodin a jejím výsledkem je cirkadiánní oscilace šířící se do ostatních mozkových struktur i periferních orgánů, kde posléze ovliňují procesy jako střídání bdění a spánku, metabolismus, fyzická aktivita, tělesná teplota a mnoho dalších (Buijs a Kalsbeek 2001).

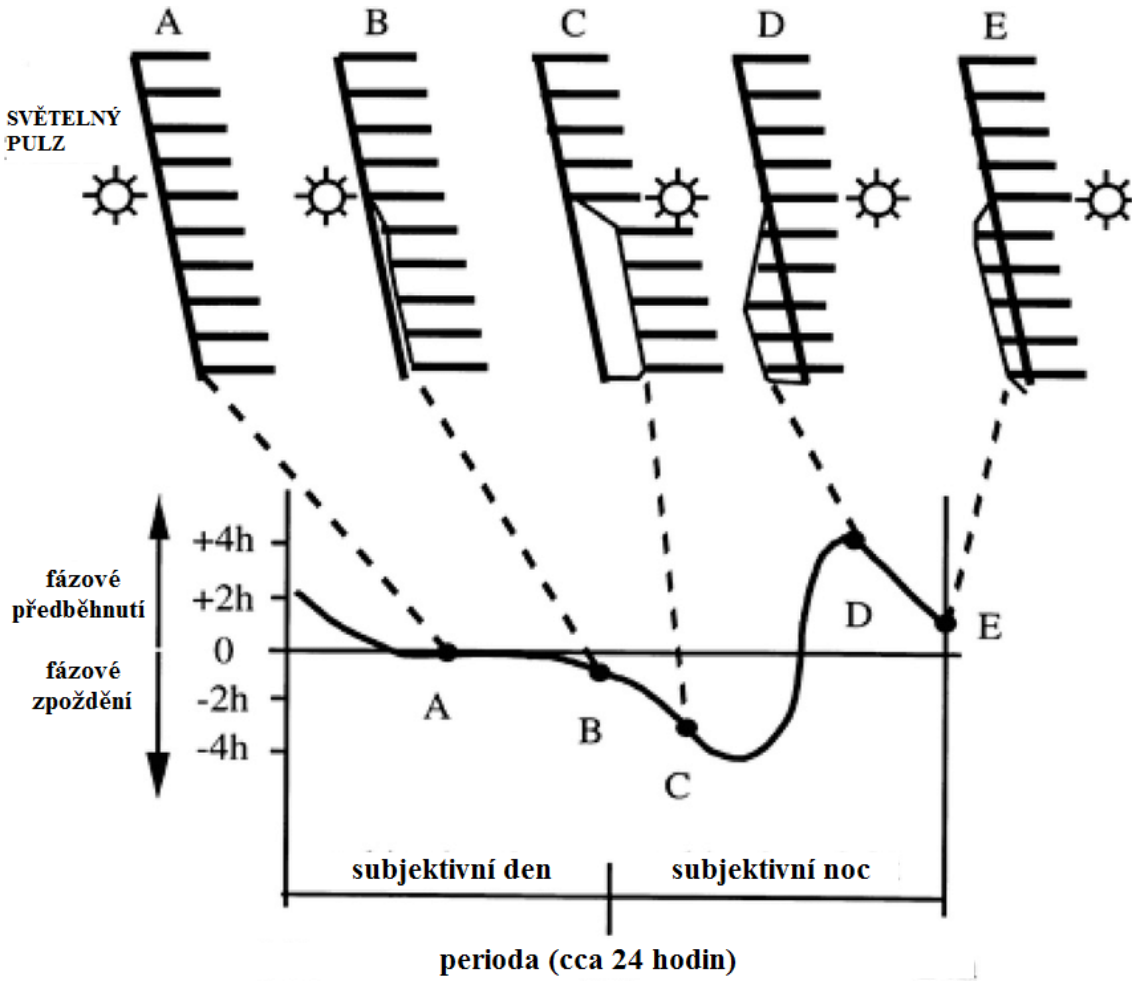
Světelná synchronizace cirkadiánního systému.



Obrázek 2 Hlavním synchronizátorem cirkadiánních rytmů je světlo dopadající na sítnici oka, kde je zachycováno specializovanými fotoreceptivními gangliovými buňkami (obsahujícími melanopsin) přenášejícími informaci o vnějších světelných podmínkách retinohypotalamickým traktem do suprachiasmatických jader hypotalamu (SCN). SCN generuje vlastní vnitřní rytmus synchronizovaný právě informacemi o světelných podmínkách vnějšího prostředí. SCN následně pomocí neurohumorálních drah řídí jak behaviorální, tak fyziologické výstupní rytmy. Převzato z (Horáček et al. 2016).

Konkrétní reakce našeho cirkadiánního systému na světlo v závislosti na části subjektivního dne či noci znázorňuje tzv. fázově responzní křivka (phase response curve, PRC), která reflektuje velikost a směr fázového posunu na základě načasování světelného pulzu (obrázek 3). Právě v závislosti na tom, kdy dojde k působení světla na organizmus, může dojít k fázovému zpoždění (světelným pulzem během první poloviny subjektivní noci), předběhnutí (světelným pulzem načasovaným do druhé poloviny subjektivní noci) či nedojde k žádnému vyvolání posunu fáze rytmu, což je výsledek působení světelného pulzu v průběhu subjektivního dne (Roenneberg et al. 2010).

Fázově responzní křivka.



Obrázek 3 Fázově responzní křivka (PRC) člověka a efekt světelného pulzu působícího v různých cirkadiánních stadiích (A, B, C, D, E). Působení pulzu má různý efekt v závislosti na jeho načasování: žádný účinek (A), fázové zpoždění (mírné B, silnější C), fázové předběhnutí (mírné E, silnější D). Upraveno dle Moore-Ede, 1982, převzato z (Touitou et al. 2017).

Vnější světelné podmínky, speciálně délka noci, určují amplitudu a dobu trvání vysoké noční hladiny hormonu melatoninu, který má, kromě mnoha dalších rolí, úlohu vnitřního synchronizátoru fyziologických procesů. (Illnerová a Vaněček 1980; Smolensky et al. 2015; Stevens a Zhu 2015; Sumová a Illnerová 1996). Jak vyplývá z fázově responzní křivky, působení světla během subjektivní noci má vždy nějaký efekt, ať už se jedná o fázové zpoždění či o fázové předběhnutí. Noční světlo obecně, a speciálně světlo v oblasti krátkých vlnových délek (především modré části světelného spektra, tj. 460-480nm), jako je například záření emitované televizory, počítači nebo LED obrazovkami mobilních telefonů, prostřednictvím fázového posunu dokáže syntézu melatoninu inhibovat (Brainard et al. 2015) a způsobit delší usínání, narušení spánku i vznik sociálního jet-lagu (Chellappa et al. 2013; Cho et al. 2013). K vystavování se světlu v nevhodnou dobu dochází také například při práci ve směnném provozu a cestování napříč zeměpisnými pásmy (Shi et al. 2013). Naopak působení světla během subjektivního dne může mít pozitivní synchronizační efekt a pomáhá udržovat bdělost a pozornost (Keis et al. 2014).

Melatonin

Zásadní roli při přenosu informace o fotoperiodě hraje melatonin. Melatonin neboli N-acetyl-5-methoxytryptamin je hormon syntetizovaný ze serotoninu v epifýze dvěma enzymy (arylalkylamin N-acetyltransferáza a hydroxyindol-O-methyltransferáza). Syntéza a uvolňování melatoninu jsou řízeny cirkadiánními hodinami (i v prostředí naprosté tmy) a zároveň jsou stimulovány a inhibovány světlem na základě fázově responzní křivky (Roenneberg et al. 2010). U člověka sekrece melatoninu v ideálních podmínkách vrcholí uprostřed noci (mezi 2. a 4. hodinou ráno) a postupně klesá během druhé poloviny noci. Cirkadiánní rytmus uvolňování melatoninu z epifýzy je u člověka úzce synchronizován s obvyklými hodinami spánku, neboť zvýšení jeho hladin působí na člověka hypnoticky (Brzezinski 1997).

Cirkadiánní rytmus sekrece melatoninu je však primárně endogenního původu a odráží signály pocházející ze suprachiasmatického jádra. Environmentální osvětlení rytmus synchronizuje. Světlo má na melatonin dva účinky: denní a noční světelné cykly mění rytmus jeho sekrece a krátké pulsy světla dostatečné intenzity a trvání dokáží potlačit jeho produkci (Lewy et al. 1998). U normálních subjektů expozice světlu během

subjektivní noci inhibuje sekreci melatoninu (což je efekt, který může přetrvávat i několik dní navzdory krátce působícímu pulzu), (Lerchl 1995), přičemž prahová hodnota je v závislosti na variabilitě v citlivosti jedince 30 - 400 luxů (Phillips et al. 2019).

Exogenně podaný melatonin je považován za tzv. chronobiotikum, látku schopnou fázově posunout cirkadiánní rytmus v závislosti na době podání (Lewy et al. 1998), čehož se hojně využívá k synchronizaci nevidomých a k léčbě jet-lag syndromu (Arendt et al. 1997).

Nesvětelná synchronizace

Mezi nesvětelné synchronizátory (někdy nazývané behaviorální synchronizátory) zpravidla řadíme příjem potravy, fyzickou aktivitu a kulturně-sociální (společenské) vlivy (Grandin et al. 2006; Mistlberger a Skene 2005; Stevens a Zhu 2015).

Za nejsilnější nesvětelný synchronizátor je považován přijem potravy ovlivňující FEO prostřednictvím metabolické regulace transkripce hodinových genů v periferních orgánech, a to v závislosti na fázi, v níž je potrava podána. Tím může dojít jak k synchronizaci, tak desynchronizaci cirkadiánního rytmu (Fuller et al. 2008). Pokud je potrava přijímaná v době subjektivního dne, podporuje LEO synchronizaci, avšak pokud nejsou FEO a LEO v souladu, dochází k cirkadiánní nesouosti (Scheer et al. 2009). Strava, frekvence jejího příjmu a v první řadě načasování během periody definitivně patří mezi dominantní nesvětelné synchronizátory cirkadiánních rytmů v metabolicky aktivních orgánech (Nohara et al. 2015; Reinke a Asher 2019; Stokkan et al. 2001).

Kulturně-sociální (společenské) vlivy (včetně sociálního kontaktu obecně) v roli disruptorů představují aktivity, které probíhají v dobu, která není pro daného jedince vhodná z hlediska jeho přirozeného cirkadiánního rytmu, a zmíněný CR navíc narušují. Především se jedná o společenské události ve večerních až nočních hodinách, neodkladné povinnosti v brzkých ranních hodinách apod. Tyto události typicky zkracují dobu spánku v periodě a mohou samy posouvat fázi, a to zejména protože je s nimi spojená expozice světlu, příjem potravy či stimulantů (popřípadě hypnotik, exogenního melatoninu či psychofarmak) v různých fázích cirkadiánního rytmu a v neposlední řadě také tělesná aktivita (Mistlberger a Skene 2005).

Chronotypy

Individuální nastavení cirkadiánního systému člověka, které označujeme jako chronotyp je zakotveno především geneticky a reflektuje odlišnosti v délce endogenní periody, ve fázi rytmu i hodnotách teplotního minima či středu spánku (Baehr et al. 2000; Shi et al. 2013). Rozlišujeme 3 základní chronotypy: ranní (nazývaný též *skřivan* či *ptáče*), neutrální (nevyhraněný) a večerní (často nazývaný jako *sova*), (Janečková et al. 2014; Roenneberg et al. 2007). Někteří autoři navíc rozlišují tzv. přechodné typy, které tvoří mezistupeň mezi extrémními a nevyhraněnými typy, nejčastěji bývají nazývány „spíše večerní" či „spíše ranní". Ukazuje se, že rozložení chronotypů ve společnosti kopíruje Gaussovo normální rozložení, přičemž nejvíce je zastoupen nevyhraněný typ, a přibližně ve stejném poměru stojí na jedné straně ranní ptáčata a na druhé noční sovy (Roenneberg a Merrow 2016).

Z dosavadních výzkumů vyplývá, že rozdíly mezi chronotypy jsou parciálně determinovány zejména tzv. polymorfismy v hodinových genech, které ovlivňují jejich stabilitu, vazné vlastnosti, a tím i délku endogenní periody. Bylo rovněž zjištěno, že chronotyp člověka se může do určité míry měnit s věkem (Tonetti et al. 2012). Děti mívají spíše ranní chronotyp, v pubertě a adolescenci se naopak chronotyp zpožďuje (posouvá se k večernímu), kolem 20. roku života se u většiny, nikoliv však u všech jedinců opět začíná předcházet a posouvat směrem k nevyhraněnému či rannímu (Randler 2011). Tento trend dále pokračuje po zbytek života, tudíž mezi dospělými a staršími lidmi převažují ranní preference (Mecacci et al. 1986; Tune 1969). Jednou z příčin posunu k rannímu typu a větší fragmentaci spánku u starších jedinců může být fakt, že během procesu stárnutí dochází ke zhoršení citlivosti oka na světlo, a tím i k větší desynchronizaci rytmů (Lin a Gau 2013; Roenneberg et al. 2007). Některé výzkumy ukazují, že všeobecně se častěji vyskytují ranní chronotypy u žen a večerní u mužů, přičemž se diskutuje o mezipohlavně odlišných biologických synchronizátorech v podobě pohlavních hormonů (Adan a Natale 2009; Randler 2007; Vink et al. 2009). Chronotyp mj. souvisí se vztahem k fyzické aktivitě a jejímu načasování, dále ke stravování a celkově spánkové hygieně, což se může projevit různou prevalencí patogeneze nemocí mezi jednotlivými (Harb et al. 2012; Natale et al. 2008; Walker et al. 2015).

Ranní chronotyp

Lidé s ranním chronotypem obvykle nemají problém s ranním vstáváním a ke spánku uléhají zvečera. V průměru chodí jedinci s ranním chronotypem spát o 88 minut dříve a vstávají o 72 minut dříve než lidé s večerním chronotypem (Kerkhof 1985). Jejich denní tělesná i psychická výkonnost vrcholí v dopoledních hodinách. Fyziologické markery vnitřního endogenního rytmu jedinců s ranním chronotypem ukazují v porovnání s ostatními chronotypy dřívější (předsunutou) fázi (Lack a Bailey 1994) a kratší periodu korespondující s dřívějším časem tělesného teplotního minima (Duffy et al. 2001). Teplotní minimum bylo u ranního chronotypu naměřeno v dřívějších časech (03:50 h), než u ostatních chronotypů (Baehr et al. 2000), bylo blíže středu jejich spánku, než je tomu u nevyhraněného či večerního typu (Duffy et al. 2001). S tím úzce souvisí další markery, které dokazují, že jedinci s ranním chronotypem se po probuzení cítí více bdělí a mají lepší výkon (Duffy et al. 2001). S tímto fenoménem úzce spojené zvýšení hladiny kortizolu typické pro subjektivní ráno bylo evidováno taktéž dříve u ranního chronotypu (Kudielka et al. 2006). Vrchol denní aktivity (akrofáze) u ranních chronotypů evidujeme o přibližně 2 hodiny dříve, než u večerních chronotypů (Lee et al. 2014). Genetické studie zabývající se mezichronotypovými odlišnostmi na úrovni hodinových genů zjistily, že délka repetitivního úseku *PER3* je u ranních chronotypů oproti ostatním chronotypům delší (Archer et al. 2003) a že u genu *PER1* se u ranních chronotypů častěji vyskytuje alela C (Carpen et al. 2006), stejně jako je tomu u *PER2* 111G (Carpet et al. 2005).

Typickým režimem jedince s ranním chronotypem je, jak bylo již řečeno, vstávání v brzkých ranních hodinách a uléhání brzo večer. S tím je úzce propojená i světelná synchronizace, které jsou tito jedinci vystaveni. Tím, že vstávají brzy, jsou především v období rána více vystaveni dennímu světlu, které silně synchronizuje jejich rytmus s ranní preferencí (Martin et al. 2012). Zároveň tím, že cítí dříve únavu a uléhají brzo večer ke spánku, je omezena jejich expozice umělému světlu večer, což je v důsledku velmi výhodné, neboť nedochází k fázovému zpoždění, jako je tomu u ostatních chronotypů, především u večerního (Martin et al. 2012). Někdy však brzké osvětlení v době subjektivního rána může zapříčinit jejich fázové předběhnutí (Roenneberg et al. 2010).

Nevyhraněný chronotyp

Jedinci s nevyhraněným chronotypem jsou obecně schopni pružně reagovat na změnu spánkového režimu i na vnější synchronizaci, na čemž velice záleží hodnota jejich periody, amplitudy i entrainmentu. Teplotní minimum bylo u nevyhraněného chronotypu naměřeno v 5:02h, tedy později než u ranních chronotypů a dříve, než u večerních chronotypů (Baehr et al. 2000).

Význam působení světla u jedinců s nevyhraněným chronotypem je, stejně jako u ostatních chronotypů velmi vysoký. Právě v závislosti na tom, jak brzo se jim podaří vstát a kdy znovu uléhají, jsou vystaveni různé míře světelné synchronizace, která pokud je nepravidelná, může být důvodem i následné nepravidelnosti ve vstávání a uléhání. Míra vystavení světlu jedinců s nevyhraněným chronotypem se však v porovnání s extrémními chronotypy neliší (cca 38 minut/den), avšak dle Martin et al. se liší čas, kdy jsou světlu vystavováni, který je blíže času expozice ranních chronotypů (Martin et al. 2012).

Nevyhraněné typy mají na rozdíl od večerních chronotypů nižší riziko psychických poruch, poruch spánku a s nimi spojených zdravotních potíží (Walker et al. 2015).

Večerní chronotyp

Lidé s večerním chronotypem obvykle uléhají ke spánku pozdě v noci, nejčastěji mezi jednou a šestou hodinou ranní, a často velmi nepravidelně (Bei et al. 2016). Pokud jim to vnější okolnosti dovolí (pokud nemusejí vstávat do práce či do školy), probouzejí se kolem poledne i později.

Večerní chronotypy se vyznačují projevy zpožděné fáze spánku a delší délkou periody v porovnání s ostatními chronotypy (Duffy et al. 2001). Teplotní minimum bylo u večerního chronotypu naměřeno v čase 6:01h, což je výrazně později než u ostatních chronotypů (ranní chronotyp 3:50h, nevyhraněný chronotyp 5:02h), (Baehr et al. 2000). Z toho vyplývá, že jedinci s večerním chronotypem častěji spí v dřívější části svého teplotního cyklu než jedinci s nevyhraněným či ranním chronotypem (Baehr et al. 2000) a zároveň se probouzejí (ne však přirozeně) vcelku brzo po dosažení svého teplotního

minima, což souvisí s jejich sníženou bdělostí a výkonem po probuzení (Duffy et al. 2001).

U jedinců s večerním chronotypem byl evidovaný fázový posun 10-44 minut v načasování různých aktivit v porovnání s ostatními chronotypy (Katzenberg et al. 1998). Další studie zabývající se mezichronotypovými odlištnostmi na úrovni hodinových genů ukázaly, že u večerních chronotypů je délka repetitivního úseku *Per3* oproti ostatním chronotypům kratší (Archer et al. 2003).

Večerní chronotyp se projevuje větším rozdílem v načasování spánku mezi volnými a pracovními dny, což může souviset s tím, že během volných nocí kompenzují spánkový dluh nastřádaný během pracovního týdne (Rosenberg et al. 2014; Wittmann et al. 2006), více v kap. *Sociální jet-lag*. Pouze zlomek jedinců s večerním chronotypem má to štěstí, že jim jejich pracovní a sociální režim umožní nezkracovat délku spánku. U nich lze předpokládat, že dokážou docílit dostatečné délky spánku, ale spánek obvykle zasahuje do světelné části dne. Výsledkem je, že jsou vystavováni dennímu a umělému světlu v odlišném poměru než ranní či nevyhraněný typ (Ryu et al. 2015). Obecně mají velmi omezený přístup k přirozenému dennímu světlu a paralelně s tím se zvyšuje jejich expozice světlu umělému (Stevens a Zhu 2015) ve večerních a nočních hodinách a dochází u nich k fázovému zpoždění (Archer et al. 2003). Změněné světelné podmínky působí pochopitelně na obě skupiny večerního chronotypu, neboť ti jedinci, kteří musí navzdory své večerní preferenci brzo vstávat, jsou dennímu světlu sice více vystaveni, ale míra jejich expozice světlu umělému není o moc nižší, neboť večer zpravidla uléhají později, než jedinci s jiným chronotypem (Martin et al. 2012). Ačkoliv množství světla se během 24 hodin dle práce Martin a kol. mezi chronotypy neliší, velmi se liší právě čas, kdy jsou světlu vystavováni (Martin et al. 2012), což nasvědčuje dlouhodobému systematickému fázovému zpožďování cirkadiánního systému (Roenneberg et al. 2010).

Výkonnost osob s večerním chronotypem typicky vrcholí až pozdě odpoledne a jejich biologická rytmicita tak není v souladu s běžným společensky akceptovaným vzorcem chování a povinnostmi (Roenneberg et al. 2007; Walker et al. 2015). Lidé s večerním chronotypem pijí častěji alkohol (Adan 1994), více kouří cigarety (Maukonen et al. 2016; Wittmann et al. 2006) a přijímají více kalorií v noci (Walker et al. 2015), což jsou návyky zvyšující riziko vzniku mnoha civilizačních onemocnění i riziko vyšší tělesné hmotnosti (Walker et al. 2015; Wittmann et al. 2006). Jedním z argumentů pro častější výskyt metabolických onemocnění u večerního chronotypu je nesoulad mezi

dobou příjmu potravy a cirkadiánní regulací metabolických procesů (Ferrell a Chiang 2015).

Výzkumy ukazují, že večerní chronotypy mají celkově horší kvalitu spánku (Wong et al. 2015), což může být způsobeno především kratší dobou spánku a nuceným vstáváním v době, kdy na to jejich tělo není připraveno. Právě u večerního chronotypu byly totiž v porovnání s ostatními chronotypy prokázány silnější dopady zkráceného spánku na organizmus v podobě vysokého rizika výskytu obezity (Karatsoreos 2014; Laermans et al. 2014; Lee a Park 2014; Pan a Kastin 2014; Xi et al. 2014), onemocnění gastrointestinálního traktu, DM2 (Larcher et al. 2015), metabolického syndromu (Canuto et al. 2013; Xi et al., 2014), kardiovaskulárních chorob (Portaluppi et al. 2012), oslabení imunitního systému (Karatsoreos 2014; Laermans et al. 2014; Sridhar a Sanjana 2016) a psychických poruch, především deprese (Merikanto et al. 2013), a syndromu vyhoření (Walker et al. 2015). Z výše uvedeného vyplývá, že desynchronizace cirkadiánních rytmů hraje roli např. ve zvýšené tendenci k ukládání tuků a má vliv na strategie ve stravovacích návycích či na míru zdraví škodlivého chování. V tomto ohledu považujeme jednoznačně za rizikovější skupinu večerní typy (Natale et al. 2008; Walker et al. 2015).

Sociální jet-lag

Sociální jet-lag (SJL) je stav, kdy je nastavení vnitřních biologických hodin v konfliktu se sociálními rytmy (Roenneberg et al. 2012; Wittmann et al. 2006). Jinak řečeno, v sociálním jet-lagu nejsou lidské biologické potřeby naplňovány v důsledku odlišných požadavků a tlaků společnosti (Wittmann et al. 2006), jedná se v podstatě o typ circadian misalignment. Rizikovou skupinou pro sociální jet-lag jsou právě večerní chronotypy ale i extrémně ranní typy, u nichž taktéž dochází k rozladění biologických a společensko-sociálních potřeb v důsledku jejich odlišného cirkadiánního nastavení (Quan et al. 1997; Wittmann et al. 2006).

Míru SJL definujeme jako rozdíl v čase uléhání, vstávání a středu spánku mezi víkendem (obecně volnými dny) a pracovním týdnem a uvádíme ho v minutách či v závažnějších případech v hodinách. Na rozdíl od klasického jet-lagu je ten sociální chronický, neboť se většinou časové vzorce pro jednotlivé aktivity (spánek, mentální a fyzická aktivita aj.) volných a pracovních dní systematicky opakují. Při chronickém sociálním jet-lagu v první řadě narůstá spánková deprivace (Van Dongen a Kerkhof

2011). SJL je v tomto ohledu asociován s větším spánkovým deficitem v pracovních dnech a horšími studijními výsledky (Touitou 2013), stejně jako s horší kvalitou spánku a nižší denní fyzickou aktivitou (Wong et al. 2015). Vedle spánkové deprivace s sebou sociální jet-lag v dlouhodobé perspektivě přináší další zdravotní komplikace, především hraje velkou roli v rozvoji poruch cirkadiánního rytmu a dále ve vzniku metabolických poruch (Leger et al. 2015). Ukázalo se například, že pouhá jedna hodina sociálního jet-lagu v dlouhodobém horizontu zvyšuje riziko přibírání na váze až o 30% (Wong et al. 2015).

Sociálním jet-lagem trpí nejen jedinci s extrémními chronotypy, ale taktéž lidé zastávající profese se speciálními požadavky na organizaci času (Janečková et al. 2014; Samel et al. 1995). Příkladem jsou práce ve směnném provozu, psychicky náročná zaměstnání s chronickým vystavením stresu, ale i zaměstnání vyžadující ve večerních a nočních hodinách práci s elektronickými médii, dále profese spojené s častým cestováním přes časová pásma (Janečková et al. 2014; Samel et al. 1995; Shi et al. 2013). Lidé pracující ve směnném provozu, jedinci trpící sociálním jet-lagem či obecně lidé s cirkadiánní nesouosostí (CM) mají obecně o 40 % vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních chorob či obezity (Nohara et al. 2015; Roenneberg et al. 2012). Mezi lidmi pracujícími ve směnném provozu je vyšší procento těch, kteří mají sníženou citlivost na inzulin, než mezi lidmi pracujícími pouze v denní době (Canuto et al. 2013; Ferrell a Chiang 2015; Xi et al. 2014). Spánkově deprivovaní jedinci mají zvýšenou chuť k jídlu a volí vysoce energetickou stravu, čímž zvyšují kalorický příjem (Taheri et al. 2004). Studie zabývající se vztahem spánku a obezity se jednoznačně shodují na tom, že čím kratší a méně kvalitní spánek, tím je u daného jedince vyšší pravděpodobnost výskytu obezity (Di Milia et al. 2013; Natale et al. 2008; Rahe et al. 2015; Sun et al. 2015; Xi et al. 2014).

Obezita

Definice a etiopatogeneze obezity

Obezita je chronické onemocnění typické zmnožením tukové tkáně v těle u mužů nad 25 % a u žen nad 30 % (WHO 2000) a v podstatě představuje stav pozitivní energetické bilance, tedy narušení energetické rovnováhy. Jedná se o multifaktoriálně ovlivněné onemocnění, jež vzniká jako důsledek působení genetických faktorů, které se podílejí na jejím vzniku přibližně 40 - 70 procenty, a to polygenně (doposud bylo popsáno více než 300 kandidátních genů pro vznik obezity). Stejně tak je do značné míry geneticky ovlivněna její léčba (Aberle et al. 2008). Exprese kandidátních genů pro vznik obezity je vysoce podmíněna prostředím, ve kterém jedinec žije, respektive složením a množstvím přijímané stravy, pravidelností a mírou fyzické aktivity, nastavením cirkadiánního rytmu a dalšími faktory, a jejím efektem mohou být změny hormonální sekrece, kde se uplatňuje nejčastěji leptin, adiponektin a neuropeptid Y (Kalra et al. 2003). Sekundárně může obezita vzniknout jako důsledek jiného onemocnění jako jsou endokrinopatologie a vzácné dědičné choroby či v důsledku léčebných (zejména farmakologických) metod (antidepresiva, glukokortikoidy, antidiabetika, některá antiepileptika, estrogeny a další), (Bray 1999).

Energetická rovnováha je ovlivněna mechanickými signály ze zažívacího traktu, tedy především nutričními signály na základě přijaté potravy, dále termogenními signály o teplotě vnějšího i vnitřního prostředí a zároveň neurohormonálními signály (nervové buňky kontrolují nejen svou vlastní energetickou hladinu, ale taktéž zprostředkovávají informace z periferie do CNS), které spolu s přímými signály z tukové tkáně zprostředkovanými zejména leptinem a inzulinem integrují tyto informace v hypotalamu (Minokoshi et al. 2004; Ronnett et al. 2009).

V řízení rovnováhy metabolismu (energetické bilance) se uplatňuje několik mozkových struktur: nucleus arcuatus (ARC), paraventrikulární jádro (PVN), ventromeidální hypotalamus (VMH, tzv. centrum sytosti), dorsomediální hypotalamus (DMN) a laterální hypotalamus (LH, tzv. centrum hladu). Tyto struktury pomocí sekrece orexigenních (anabolické signály: zvýšení přijmu potravy a snížení energetického výdeje, tedy v důsledku nárůst hmotnosti a vznik obezity) a anorexigenních (katabolické signály: snížení přijmu potravy a zvýšení energetického výdeje s konečným efektem snížení

hmotnosti) neuropeptidů a neurotransmiterů odpovídají na nutriční a hormonální impulzy z periferie (Gao a Horvath 2008; Minokoshi et al. 2004). V orexigenní dráze se uplatňuje neuropeptid Y (NPY) a agouti-related protein (AgRP). V anorexigenní dráze působí genový produkt proopiomelanokortinu (POMC) nazývající se α-melanocyt-stimulující hormon (α-MSH). Tyto neuropeptidy jsou koncentrovány v ARC a signalizují informace o stavu energetické rovnováhy do dalších struktur – anorexigenní do PVN a orexigenní do LH (Morton et al. 2006). Na neurony v těchto strukturách k tomu přímo působí mnoho hormonů z periferie. Z katabolických hormonů se jedná především o leptin (adipokin produkovaný tukovou tkání), insulin (hormon slinivky břišní řídící homeostázu glukózy), kortikoliberin (hormon uvolňující kortikotropin, CRH) a neutortensin (NT). Mezi anabolické signalizátory řadíme zejména ghrelin (hormon žaludku stimulující příjem potravy), dále plazmatická glukóza a volné mastné kyseliny (Wren et al. 2001).

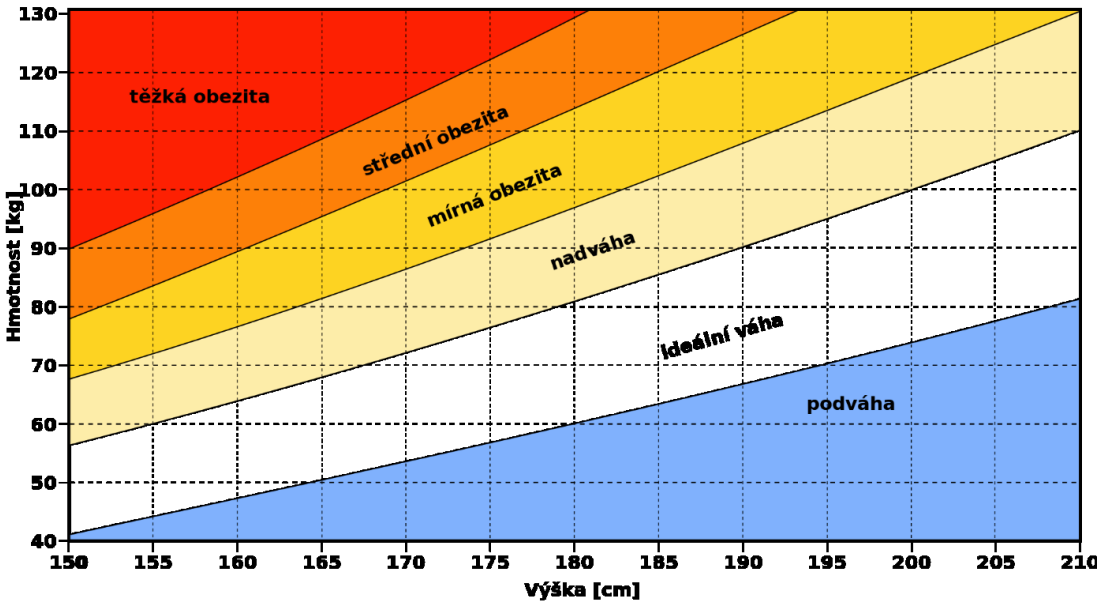
Zvýšením přijmu energie či snížením jejího výdeje dochází k narušení výše popsaných mechanizmů a narušení energetické bilance, jinými slovy vznikne stav pozitivní energetické bilance, která je charakteristická zmnožením tukové tkáně. Tuková tkáň je největším endokrinním orgánem v lidském těle a obsahuje hormony a molekuly, které se kromě regulace metabolického systému podílejí i na dalších procesech v organizmu. Tuková tkáň je hlavním zdrojem regulačního peptidu leptinu (proteohormon složený ze 167 aminokyselin produkovaný především bílou tukovou tkání zvyšující citlivost tkání k inzulinu a ovlivňující v hypotalamických centrech energetickou rovnováhu a genovou expresi včetně neuropeptidu Y), jehož sekrece koreluje s množstvím tukové tkáně v těle a klesá při hladovění, leptin v hypotalamu tlumí příjem potravy a stimulací sympatiku zvyšuje metabolický obrat. Díky specifickým receptorům působí leptin i na buňky periferních tkání, poruchy těchto receptorů či absence produkce leptinu, tedy celkově defekt leptinové signalizace, vyvolává u člověka i zvířat obezitu (Bass 2012; Zhang et al. 1994).

Dále je tukovou tkání produkován regulační peptid rezistin brzdící stimulační efekt inzulinu a snižující citlivost tkání k inzulinu, adiponektin, steroidní hormony, ale taktéž cytokiny jako TNFα snižující citlivost tkání k inzulinu, IL-6, TGFβ, C-reaktivní protein účastnící se reakcí na zánět, estrogeny ovlivňující menstruační cyklus u žen a mnoho dalších. Tuková tkáň a její zvýšené množství zapříčiňuje zvýšení sekrece kortizolu (Björntorp a Rosmond 2000) a jak bylo již popsáno výše, zmíněné molekuly sehrávají důležitou roli nejen v metabolickém systému, ale taktéž v délce spánku a v cirkadiánním, což značí vysoké propojení obou těchto systémů (Bass 2012).

Diagnostika a epidemiologie obezity

Přestože techniky k měření složení těla jsou mnohé a nyní již zejména pro klinickou praxi celkem dostupné, stále se hranice obezity často definuje pomocí indexu tělesné hmotnosti (BMI; Body Mass Index), který udává poměr hmotnosti (v kg) k tělesné výšce (m2). Dle BMI je definována obezita jako BMI ≥ 30 kg/m2, jejím předstupněm je nadváha (BMI ≥ 25 kg/m2), viz graf 1. Přesnějšími způsoby, jak určit distribuci tělesného tuku, tedy i obezitu, jsou antropometrie (měření tloušťky kožních řas pomocí kaliperu), (WHO 2000), dále častěji ve výzkumu než v klinické praxi užívaná duální rentgenová absorpciometrie (DEXA), počítačová tomografie (CT), či nukleární magnetická rezonance (NMR). V klinické praxi častější měření bioelektrické impedance (BIA), jehož výsledek však může být do značné míry ovlivněn hydratací organizmu (Hainer 2004).

Stupně obezity dle BMI.



Graf 1 Rozdělení do kategorií od podváhy po těžkou obezitu dle kritérií BMI, tedy pomocí výšky a hmotnosti jedince (zdroj: https://cs.wikipedia.org/wiki/Index_t%C4%9Blesn%C3%A9_hmotnosti, citováno 28. 1. 2020).

Obezita je z klinického hlediska velmi rizikový stav. Velikost tohoto rizika může být dána jak stupněm obezity, tak jejím typem podle rozložení tuku v organizmu. Zmnožení tuku v oblasti hrudníku, břicha a kolem nitrobřišních orgánů charakterizuje viscerální neboli abdominální či androidní obezitu, která je spojená s vysokým rizikem pro výskyt inzulinové rezistence, diabetu 2. typu, hypertenze, metabolického syndromu a dalších zdravotních komplikací. Z tohoto hlediska má abdominální obezita přímý vztah ke zvýšenému riziku úmrtí (WHO 2000). Poněkud méně rizikovým typem obezity je typ gynoidní, který se častěji vyskytuje u žen. K rozlišení typů obezity se nejčastěji užívá prosté měření obvodu pasu, někdy spolu s obvodem boků (WHO 2000). Ze získaných metrických údajů může být dále stanovován tzv. poměr pasu k tělesné výšce (WHtR: waist to height ratio, zvýšené riziko zdravotních komplikací dle WHO definuje WHtR>0,49 u žen a >0,54 u mužů) nebo poměr pasu a boků (WHR: waist to hip ratio, obezita dle WHO definuje W/H>0,85 u žen a >0,90 u mužů), (Schneider et al. 2010, WHO 2000).

Podle WHO trpí obezitou až 15 % mužů a 22 % žen z dospělé populace, tedy přibližně jeden bilion lidí na Zemi má nadváhu a z toho odhadem 300 milionů je (Nishida et al. 2004). Obecně lze říci, že celosvětová prevalence obezity stoupá ze západu na východ a ze severu na jih a náklady spojené s její prevencí a léčbou rok od roku rostou (WHO Global Health 2018, NCD Risk Factor Collaboration 2016). V důsledku obezity dochází k markantnímu zkrácení délky života. Kennedy a kolektiv uvádějí, že mladí jedinci s BMI 35 kg/m^2 či vyšším mají zkrácenou délku života o 8-13 let (Kennedy et al. 2004). S přibývajícím věkem obecně roste BMI a přibývá jedinců v pásmu nadváhy či obezity, bohužel i efektivita léčby se s věkem snižuje (Elia 2001).

Dvě třetiny (66,1 %) obyvatel České republiky trpí minimálně nadváhou a téměř třetina z celkového počtu obyvatel (32,7 %) je obézních, čímž se Češi řadí k nejvíce obézním národům na světě (WHO 2013). Situace se stále zhoršuje, stejně jako v mnoha dalších zemích. Obecně dochází k růstu prevalence nadváhy i obezity jak u dospělých, tak u dětí (WHO Global Health 2018; WHO 2000).

Výčet zdravotních rizik souvisejících s obezitou je značně dlouhý: Zmnožení tělesného tuku má za následek zvýšenou koncentraci volných mastných kyselin především v krevním řečišti, což vede k metabolickým a především kardiovaskulárním komplikacím (ischemická choroba srdeční, arytmie, cévní mozkové příhody, varixy a další) a podílí se zároveň na rozvoji inzulinové rezistence a hyperinzulinémie, jejímž

důsledkem jsou poruchy glukózové tolerance a následně diabetes mellitus druhého typu a taktéž může vést k hypertenzi (WHO 2000). Dále endokrinní poruchy jako je hyperestrogenismus, hyposekrece růstového hormonu, změny hladin pohlavních hormonů včetně poruch menstruačního cyklu atd. (Tom a Berenson 2013). Z respiračních komplikací hrozí nejčastěji syndrom spánkové apnoe, hypoventilace a bronchiální astma. Vzhledem k přetížení pohybového aparátu jsou evidovány časté ortopedické komplikace (zejména degenerativní onemocnění kloubů a páteře), úrazy a horší hojení ran, stejně jako kožní onemocnění (ekzémy, mykózy, strie, celulitida a další) a onkologické nálezy (nejčastěji gynekologické, gastrointestinální a urologické). V neposlední řadě je evidována řada psychosociálních komplikací (deprese, úzkosti, poruchy přijmu potravy, snížené sebevědomí, motivační poruchy aj.), neboť obezita je onemocněním, které své nositele silně stigmatizuje a celkově zhoršuje kvalitu jejich života (Greenspan a Baxter 2003; WHO 2000).

Léčba obezity

Při přípravě redukčního režimu je nutno zohlednit stadium obezity a zdravotní rizika pacienta. Efekt redukčního režimu závisí z velké míry na věku, motivaci, edukabilitě a osobnostních charakteristice pacienta a zároveň na prostředí, ve kterém žije, včetně typu zaměstnání a rodinného stavu.

Obezitu lze léčit několika způsoby či jejich kombinací. V podstatě lze přístupy k léčbě obezity rozdělit na behaviorální (konzervativní), farmakoterapeutický a chirurgický. Základními pilíři behaviorálního neboli konzervativního přístupu (Afridi et al. 2004; WHO 2000) jsou:

- nízkoenergetická dieta (snížení aktuálního energetického příjmu o 15-30%) mající omezení v podílu tuků a v některých případech i sacharidů
- zvýšená pohybová aktivita – adekvátní celkovému zdravotnímu stavu a věku,
- kognitivně behaviorální psychoterapie (KBT) v obezitě – individuálního či skupinového charakteru. Vychází z toho, že nevhodné stravovací a pohybové návyky se jedinec může odnaučit, a spočívá tedy v přeučení zažitých negativních stereotypů.

- změna životního stylu (komplexní změna k přístupu k vlastnímu tělu, pohybu apod.)

Pokud konzervativní metoda z nějakého důvodu selhává, přistupuje se často k farmakologické léčbě, kdy jsou podávány léky pro snížení chuti k jídlu či k podpoře štěpení tuků (mají většinou schopnost redukovat tělesnou hmotnost o 5-10 %).

Chirurgická léčba se doporučuje u závažných případů, kdy prakticky není možné dosáhnout většího efektu pouze konzervativní metodou. V poslední době tento typ léčby založený především na zmenšování objemu žaludku zaznamenal mnoho nových přínosných studií a v praxi je hojně používán, jedná se souhrnně o bariatrické operace.[1]

Často se přístupy k léčbě obezity kombinují či na sebe navazují.

[1] Mezi bariatrické operace řadíme bandáž žaludku, plikace žaludku, rukávová gastrektomie, gastrický bypass, biliopankreatická diverze či jejunální diverze.

Propojení cirkadiánních rytmů a metabolických drah

Během 24 hodinového cyklu dochází ke změnám v metabolismu, a to odlišně v závislosti na jednotlivých metabolicky aktivních tkáňových strukturách. V ideálním prostředí během aktivní fáze cirkadiánního rytmu, u člověka tedy během fotoperiody, dochází k sekreci insulinu ve slinivce břišní, k sekreci ghrelinu v žaludku a sekreci kortizolu v kůře nadledvin. V tukové tkáni dochází v průběhu aktivní části dne k lipogenezi a sekreci adiponektinu, zatímco během spánku a odpočinku v noci k lipolýze a sekreci leptinu. Během noci se v mozku uvolňuje růstový hormon a melatonin a ve slinivce břišní dochází k uvolňování glukagonu. Pokud je ale cirkadiánní rytmus střídání bdělé aktivity a spánku nepravidelný, dochází z dlouhodobého hlediska k narušení výše popsaných dějů.

Hypotalamus je složitá mozková struktura, jejíž funkce mají u všech obratlovců včetně člověka kruciální význam. Nejen že jeho součást (suprachiasmatická jádra), jak bylo již řečeno, řídí endogenní cirkadiánní systém, ale hypotalamus kontroluje další velmi důležité fyziologické procesy, jako je regulace tělesné teploty, růst a reprodukce, stresová odpověď a v neposlední řadě energetická rovnováha v organizmu a metabolismus (Everitt a Hökfelt 1990). Jak funguje cirkadiánní systém a udržování metabolické rovnováhy bylo vysvětleno v předchozích kapitolách, a jak bylo již naznačeno, tyto dva systémy jsou spolu úzce provázány.

O propojení cirkadiánního a metabolického systému není pochyb. Studie prokázaly, že sekrece a kolísání hladin hlavního periferního anorexigenu leptinu a orexigenů ghrelinu (periferní orexigen) a NPY (centrální orexigen) v krvi jsou nejen součástí systému zajišťujícího metabolickou rovnováhu organizmu, ale taktéž jsou součástí FEO, tedy že jejich výlev závislý na aktuálním přijmu potravy je součástí regulace exprese hodinových genů v periferních orgánech (Carneiro a Araujo 2009; Kalra et al. 2003). Na animálních modelech bylo následně prokázáno, že vysoká kalorická dieta mění cirkadiánní rytmus (Koshaka et al. 2007). Zároveň bylo zjištěno, že nadměrné uvolňování NPY z ARC vede nejen ke zmnožení tukové tkáně a inzulinové rezistenci, ale také ke snížené termogenezi, která je silně spjatá s cirkadiánním (Turek et al. 2005).

Další důkazy na buněčné úrovni přinesly výzkumy, které odhalily, že jedním z hlavních enzymů řídících produkci NAD+ (nikotinamidadenindinukleotid) je

nikotinamidfosforibosiltransferáza (NAMPT), jejíž exprese zesiluje večer (a zvyšuje aktivitu SIRT1[2]), což nasvědčuje tomu, že exprese NAD+ vykazuje cirkadiánní rytmicitu (Mattevi 2006) a její zvýšení zároveň zvyšuje aktivitu SIRT1 (Sauve et al. 2006). SIRT1 uplatňující se taktéž v udržování homeostázy a energetickém metabolismu (Cantó et al. 2009) interaguje s dimérem CLOCK-BMAL1 a deacetyluje Lys 537 proteinu BMAL1, což narušuje funkci komplexu CLOCK-BMAL1 a snižuje transkripci *per* a *cry* (Asher et al. 2008; Nakahata et al. 2008). Dále se ukázalo, že AMPK, tedy jeden z hlavních aktérů buněčného metabolismu, hraje roli v regulaci cirkadiánního rytmu, neboť spolu s CK1ε a CK1δ prostřednictvím fosforylace degraduje s CRY1 (Lamia et al. 2009). Mimo jiné bylo prokázáno, že SIRT1 a AMPK (mj. jeden z modulátorů energetické rovnováhy[3]) společně regulují genovou expresi transkripčních faktorů jako forkhead box O3 (FoxO3), jehož regulací dokáže inzulin snižovat expresi hodinových genů v játrech, a tím významě měnit chod cirkadiánního systému (Ferrell a Chiang 2015).

Využitím animálních modelů bylo zjištěno, že myši s mutací *Clock* genu (tedy s narušenou zpětnovazebnou smyčkou cirkadiánních hodin) vykazují narušení nejen z hlediska cirkadánního rytmu, ale taktéž z hlediska přijmu potravy a jsou ve srovnání s kontrolními zvířaty hyperglykemické, a mají proto vyšší riziko vzniku dietou indukované obezity (Turek et al. 2005), stejně jako vyšší riziko hypoinzulinemie s rostoucím věkem (Peek et al. 2012). Laboratorní pokusy s cílenou delecí genu *Bmal1* ve slinivce břišní popsaly hyperglykemii a selhání B-buněk. Stejný pokus v játrech způsobil naopak hypoglykemii (Bass 2012). Celotělová ztráta *Bmal1* zvýšila inzulinovou senzitivitu zvířete, narušila glukózovou toleranci a zvýšila ukládání tuků (Bass 2012; Peek et al. 2012; Shi et al. 2013). Mezi hodinové geny prokazatelně uplatňující se v metabolismu je dále řazen *Rev-erb* (hlavní supresor transkripce *Bmal*1), neboť podávání jeho agonisty obézním myším způsobilo zvýšení lokomoční aktivity a ovlivnilo lipidový metabolismus tak, že došlo k úbytku tělesného tuku a poklesu cholesterolu (Solt et al. 2012).

U lidí byly taktéž provedeny genetické studie, které potvrdily souvislost hodinových genů a metabolismu. Genetické varianty *Clock* a *Bmal1* byly asociovány s metabolickým syndromem (Garaulet et al. 2010; Pappa et al. 2013). Konkrétní varianty

[2] sirtuin

[3] AMPK je složená ze tří proteinových podjednotek (α, β, γ), přičemž bylo zjistěno, že γ3 hraje roli v transkripci hodinových genů, což svědčí o úloze AMPK v regulaci cirkadiánního systému (Vieira et al. 2008).

Per2 byly taktéž asociovány s metabolickým syndromem, obezitou abdominálního typu a zvýšenými hladinami glukózy v krvi (Englund et al. 2009). S homeostázou glukózy souvisí i varianty genu Cry2 (Dupuis et al. 2010).

Nejviditelnějším přímým efektem desynchronizace cirkadiánních rytmů, či zvýšené míry SJL u chronotypů především je snížená kvalita či kvantita spánku (nebo obojí). Důsledky spánkové deprivace zasahují mnoho funkčních systémů organizmu a zdaleka přesahují obor spánkové medicíny. Poruchy spánku nebo jeho nedostatek mají dalekosáhlé vlivy na endokrinní, imunitní a metabolické funkce organizmu (Pan a Kastin 2014; Roenneberg et al. 2012). Studie posledních několika let poukazují na souvislost se vznikem velkého množství civilizačních chorob (Portaluppi et al. 2012; Roenneberg et al. 2012). Zároveň evidence nárůstu obezity kopíruje incidenci spánkových poruch v populaci (Gonnissen et al. 2013; Lee a Park 2014). Celosvětově trpí obezitou více než třetina dospělé populace a výzkumy prokazují, že častěji mezi ně patří lidé s večerním chronotypem či lidé s vysokou mírou sociálního jet-lagu (Harb et al. 2012; Roenneberg et al. 2012). Bylo prokázno, že lidé se zkrácenou délkou spánku (méně než 6 hodin za noc) častěji trpí obezitou, neboť jak bylo již popsáno výše, spánkový deficit je spojen s řadou hormonálních a metabolických poruch. Mezi tyto patologické změny řadíme zejména pokles koncentrace leptinu, vzestup koncentrace ghrelinu, jež společně mohou navodit zvýšený příjem potravy (Knutson 2013), dále zvýšené hladiny kortizolu ve večerních hodinách a zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému (spolu s kortizolem se mohou podílet na vzestupu krevního tlaku a inzulinové rezistenci), (Hainer 2004). Z nové aktigrafické studie navíc vyplývá, že poměr pasu a boků přímo ovlivňuje spánkové parametry (Jones et al. 2019).

Z hlediska příjmu potravy během nevyhovující cirkadiánní fáze může strava způsobit posun periferních hodin v játrech či slinivce břišní, což následně může indukovat změny v hladinách glukokortikoidů, které se uplatňují v metabolismu sacharidů, proteinů i lipidů (Bass 2012; Greenspan a Baxten 2003). Strava s vysokým obsahem tuku snižuje hladiny anorexigenních peptidů a zvyšuje hladiny orexigenních peptidů a dokáže přímo posouvat cirkadiánní rytmy a zároveň způsobit narušení cirkadiánního systému, tedy CM (cirkadiánní nesouosost, viz výše) zvyšuje tendenci k ukládání tuků (Garaulet a Gomez-Abellan 2014; Shi et al. 2013; Taheri et al. 2004).

Bylo prokázáno, že regulace mezi metabolickým a cirkadiánním systémem probíhá obousměrně, tedy že změny v metabolismu mohou indukovat změny

v cirkadiánních rytmech či spánku a naopak (Fenton et al. 2014; Garaulet a Gomez-Abellan 2014; Nielsen et al. 2011; Pan a Kastin 2014). Pokud se zaměříme na obezitu, obecně platí, že čím je BMI vyšší, tím je spánek kratší a méně kvalitní (Pan a Kastin 2014). Vyšší BMI také pozitivně koreluje s delší spánkovou latencí, která se může značně podílet na zkrácení délky spánku (Gutierrez-Repiso et al. 2014).

Nejčastější poruchou spánku u obézních osob je syndrom obstrukční spánkové apnoe (obstructive sleep apnoea – OSA), (WHO 2000). OSA je charakteristická častými epizodami zástavy dechu ve spánku v důsledku ochabnutí horních cest dýchacích či zmnožením tuku v horních cestách dýchacích. Typicky se projevuje špatnou kvalitou spánku, zvýšenou denní únavou, bolestí hlavy, poruchami paměti a koncentrace a je provázena zvýšeným typickým chrápáním během spánku, opakovaným probouzením a polyurií (Young et al. 1993). Ačkoliv je z klinického hlediska OSA velmi zajímavým fenoménem a typicky propojuje oblast spánkové medicíny a obezitologie, nebyla v této práci nikterak zkoumána a naopak jedinci, kteří vykazovali riziko pro OSA, byli z následujících výzkumů vyřazeni.

Metodologie stanovení chronotypu

Chronotyp a sociální jet-lag lze určit na základě subjektivních a objektivních parametrů. Obě metody jsou standardně využívány a mají své vyhody a nevýhody.

Subjektivní stanovení chronotypu

Mezi subjektivní metody patří spánkové deníky a dotazníky, např. *Dotazník ranních a večerních preferencí*, Morningness –Eveningness Questionnaire: MEQ (Horne a Östberg 1976), dále jeho zkrácená verze, která místo 19 položek obsahuje jen 5 (Adan a Almirall 1991), *Mnichovský dotazník chronotypu*, Munich Chronotype Questionnaire: MCTQ (Roenneberg et al. 2003), *Složená škála ranních a večerních typů*, CSM – The Composite Scale of Morningness (Smith et al. 1989) a její revidovaná verze *Škála preferencí,* PS – The Preferences Scale (Smith et al. 2002), dále *Škála diurnální typologie*, DTS – The Diurnal-type Scale (Torsvall a Åkerstedt 1980), či *Inventář cirkadiánních typů*, CTI – The Circadian Type Inventory (Di Millia et al. 2004).

Subjektivní metody během posledních desetiletí obecně prokázaly svou schopnost rozlišit skupiny osob (ranní a večerní chronotypy) s odlišným cirkadiánním rytmem fyziologických jevů, což bylo doloženo výzkumy srovnávajícími jejich výsledky například s orální teplotou či hladinami hormonů (více v následujících kapitolách). Přidanou hodnotou subjektivních metod je to, že přivádí testovaného do situace, kdy o své spánkové hygieně přemýšlí, což je v klinické praxi velmi přínosným benefitem obzvláště v případě spánkových deníků, do kterých se subjektivní údaje a postřehy o spánku zaznamenávají pravidelně po dobu několika dní či týdnů. Tyto metody mají široké uplatnění především v psychologických terapiích zaměřených na zlepšení kvality spánku. Na druhé straně mají i jisté nevýhody, mezi něž patří především vysoká náchylnost ke zkreslení. V závislosti na aktuálním psychickém rozpoložení či fyzické kondici může docházet k podhodnocení či nadhodnocení subjektivně referovaných spánkových parametrů, což vede často k upřednostňování objektivních metod stanovení cirkadiánního fenotypu (CP) člověka či k využití kombinace objektivních a subjektivních metod.

V této práci byl užit spánkový deník a dotazníky MEQ a MCTQ, proto následuje jejich podrobnější popis.

Dotazník ranních a večerních preferencí (MEQ)

Dotazník ranních a večerních preferencí (Morningness –Eveningness Questionnaire: MEQ) byl původně navržen Jamesem Hornem a Olovem Östbergem (1976) a je považován za zlatý standard v subjektivních metodách určování chronotypu (Di Milia et al. 2013). Jedná se o sebeposuzovací inventář s 19 otázkami, které zjišťují preferované časy testované osoby pro různé denní a noční aktivity. Každá otázka má 4 možné odpovědi, z nichž každá je různě bodově ohodnocena a výsledný skór poukazuje na příslušnost k jednomu z chronotypů (Horne a Östberg 1976). Stanovení chronotypu tímto nástrojem tedy odráží subjektivní cirkadiánní preferenci – jak by přibližně vypadal denní program, kdyby si jedinec mohl na povinnostech zcela nezávisle naplánovat svůj den sám. MEQ skór dosahuje od 16 do 86 bodů, přičemž čím nižší hodnota, tím větší příklon k extrémně večernímu chronotypu (16-30 bodů). Vyšší hodnoty vymezují spíše večerní typy (31-41 bodů), nevyhraněné (42-58) a spíše ranní chronotypy (59-69), nejvíce bodů (70-86) odkazuje k extrémně rannímu chronotypu. MEQ tedy tímto způsobem dělí chronotyp do 5 kategorií.

Dotazník MEQ byl z originálu přeložen do mnoha jiných jazyků a jeho psychometrické vlastnosti byly zjišťovány v různých prostředích – např. ve Francii (Taillard et al. 2003), Portugalsku (Rodriguez et al. 2016), Turecku (Punduk et al. 2005), Japonsku (Inomata et al. 2014), Koreji (Lee et al. 2014), ve Španělsku (Adan a Almirall 1990), na Novém Zélandu (Paine et al. 2006). Výsledky spolehlivosti testu MEQ jsou opakovaně vysoké. Punduk a kol. (2005) uvádí spolehlivost 0,84 (test-retest reliabilita) či 0,758 Cronbachova α. Jiní autoři uvádějí 0,77-0,86 Cronbachova α (Adan a Natale 2002, Caci et al. 2009, Paine et al. 2006). V dalších studích dosahuje korelace hodnot 0,8 (split half reliabilita), (Adan a Natale 2002; Neubauer 1992). Validita MEQ byla prokázána v několika zahraničních studiích srovnáním výsledného skóru s oscilací tělesné teploty (Bailey a Heitkemper 2001; Griefahn et al. 2001; Horne a Östberg 1976; Neubauer 1992), hladinami melatoninu (Griefahn et al. 2001; Kantermann et al. 2015), stejně tak s aktigrafií (Lee et al. 2014; Thun et al. 2012).

Česká verze MEQ (viz příloha) použitá v této práci byla získána pomocí zpětného dvojitého překladu z originálů a opatřená souhlasem autorů. Přijatelnost překladu MEQ byla změřena ve studii na vysokoškolských studentech, kde Cronbachova α dosahovala hodnoty 0,87 (Plháková et al. 2013). Další studie o uspokojivých psychometrických vlastnostech lehce upraveného dotazníku (Fiala a Klepáč 1988) byla publikována taktéž v Brně (n=133) a naměřila Cronbachovu α 0,86 (Skočovský 2003). Test spolehlivosti byl dále přezkoumán v Národním ústavu duševního zdraví (NUDZ), přičemž výsledky byly stejně jako u předchozích studií nad hranicí spolehlivosti 0,7 (více ve výsledkové části práce, studie I.).

Přestože se rozložení chronotypů v populaci blíží normálnímu rozdělení, záleží na tom, jaké hranice skóru pro jednotlivé chronotypy jsou užívány a na jakém vzorku jsou chronotypy měřeny. Vzhledem k tomu, že původní studie (Horne a Österberg 1976) pracovala se vzorkem n=150 a věkovým rozmezím 18-32 let, studie realizované na studentech a mladých lidech (kterých je většina), dochází k podobným výsledkům jako Horne a Österberg. Studie s jinými vzorky populace (např. populace ve středním věku, populace pracující na směny) dochází k jiným hodnotám a používají jiné hranice skórů či metody pro zařazení respondentů k příslušnému chronotypu (Taillard et al. 2003; Caci et al. 2009; Paine et al. 2006).

Mnichovský dotazník chronotypu (MCTQ)

Mnichovský dotazník chronotypu, dále MCTQ, byl sestaven profesorem Roennebergem a jeho týmem v roce 2003. Je založen na posuzování typických spánkových zvyklostí jedince ve volných a pracovních dnech zvlášť. Obsahuje otázky na čas uléhání a vstávání z lůžka a z těchto údajů počítá střední dobu spánku nebo střed spánku – v závislosti na překladu (z angl. midsleep). Autorský kolektiv pojímá fenomén chronotypu jako kontinuální nikoliv kategoriální proměnnou, přičemž stanovuje časová okna, která jsou typická pro jednotlivé měřené parametry (čas usnutí, střed spánku apod.), které nazývá phase of entrainment (Roenneberg et al. 2003). Porovnáním spánkových návyků v pracovních a volných dnech lze pomocí MCTQ stanovit také míru sociálního jet-lagu (Roenneberg et al. 2012).

Výsledný skór nemá kategoriální rozlišení chronotypu jako dotazník MEQ, avšak představuje kontinuum cirkadiánní preference, kdy s přibývajícím počtem bodů roste tendence k večernímu typu (Levandovski et al. 2011). Přesto ale někteří autoři navrhují možné rozlišení alespoň extrémních typů, kdy celkový skór (z midsleep free days MSF - střední bod spánku během volných dní nebo s korekcí o spánkový dluh během pracovních dní: MSFsc) pod 2,17 bodů vymezuje extrémní ranní typ a nad 7,25 bodů extrémní večerní typ (Kühnle 2006). Autoři podle tendence k načasování různých činností a spánku, rozdělili původní soubor (n=500) do 7 skupin: extrémně časný, středně časný, mírně časný, normální, mírně pozdní, středně pozdní a extrémně pozdní. MCTQ počítá nejen s časovou preferencí aktivit, ale také s dobou strávenou na denním světle, s rozdíly v denním režimu mezi pracovními a volnými dny a mnoha dalšími faktory (Roenneberg et al. 2003).

MCTQ byl validován vzhledem k různým kritériím, jako jsou hormonální markery, spánkové deníky, aktigrafie, jiné dotazníky stanovení chronotypu v různých prostředích (Roenneberg et al. 2003; Roenneberg et al. 2007) a obecně se ukazuje jako spolehlivý nástroj určení chronotypu (Kitamura et al. 2014; Zavada et al. 2009). Miguel a kol. (2014) poukazuje na význam zeměpisné šířky jako faktoru ovlivňujícího chronotyp a ve studii porovnávající MEQ a MCTQ dochází k závěru, že MCTQ je v tomto ohledu citlivější (Miguel et al. 2014). V ČR zatím nejsou dostupné žádné studie zabývající se psychometrickými vlastnostmi MCTQ.

Stanovení sociálního jet-lagu

Vzhledem k tomu, že sociální jet-lag je vyjádřením desynchronizace mezi přirozeným cirkadiánním rytmem (chronotypem) a rytmem vyžadovaným životem ve společnosti, vychází i metody užívané pro určení jeho míry z metod používaných pro určení chronotypu.

Stejně jako pro stanovení chronotypu dle MCTQ se i v tomto případě operuje se středem spánku (Halberg a Simpson 1967). Pro výpočet míry sociálního jet-lagu (SJLrel: relativní, tedy záporné i kladné hodnoty, SJLabs: absolutní, tedy vždy kladné hodnoty znázorňující odchýlení oběma směry) se porovnává střed spánku během pracovních dnů (midsleep work week – MSW) se středem spánku během nocí ve volných dnech obecně

(nejčastěji se jedná o víkendové noci), (midsleep free days – MSF), kde míra sociálního jet-lagu odpovídá rozdílu: MSF - MSW (Wittmann et al. 2006). Míra sociálního jet-lagu je časový údaj referující o tom, nakolik je člověk nucen přizpůsobit své biologické hodiny hodinám sociálním (Wittmann et al. 2006). Stanovení míry sociálního jet-lagu může být velmi užitečné při volbě správné terapie poruch cirkadiánních rytmů a logicky lze díky němu stanovovat zpětně i chronotyp, konkrétně odvozený od středu spánku (Roenneberg et al. 2012).

Spánkové deníky

Spánkové deníky jsou taktéž běžně užívány jak ve výzkumu, tak v klinické praxi. Jedná o každodenní záznam doby uléhání a vstávání z lůžka, ke kterému se ještě v závislosti na konkrétní studii či praxi přidávají další otázky zaměřené například na subjektivní hodnocení kvality spánku, noční probuzení či záznam obsahu snů. Spánkový deník užitý ve studiích zmíněných v této práci je k nahlédnutí v příloze.

Objektivní metody stanovení chronotypu

Mezi objektivní metody zkoumání cirkadiánních rytmů u člověka jsou řazeny molekulární analýzy exprese hodinových genů, sledování křivky produkce melatoninu (z krve či slin), či vcelku nenáročná metoda monitorování tělesné teploty. Ovšem mezi ty snadno dostupné a nezatěžující metody v porovnání s biochemickými laboratorními postupy patří jednoznačně dlouhodobá aktigrafie, která umožňuje nepříliš nákladné a nenáročné dlouhodobé sledování individuálního cirkadiánního rytmu jedince v jeho přirozeném domácím prostředí (Ancoli-Israel et al. 2003; Calogiuri et al. 2011; Portaluppi et al. 2010; Smith et al. 2018).

Aktigrafie

Aktigrafie je již téměř čtyřicet let užívanou metodou pro monitorování pohybové aktivity (Sadeh et al. 1995), která je považována za jeden z markerů cirkadiánního rytmu (Ancoli-Israel et al. 2003). K aktigrafickému měření je užíván aktigraf, což je malé cca 10g vážící zařízení umístěné na zápěstí nedominantní ruky, které pomocí trojosého (dříve jednoosého) akcelerometru zaznamenává sumu pohybové aktivity za daný časový úsek (nejčastěji půlnoc-půlnoc). Pro výpočet průměrné aktivity se často vynechává období spánku, ovšem pro jinak zaměřené studie zohledňující spánkové parametry se naopak zaměřuje pozornost pouze na úseky spánku (Sadeh et al. 1995). Záznam se ukládá do paměti přístroje v digitální podobě.

Počítá se průměr aktigrafických vzorků, které aktigraf zaznamená za předem nastavený časový úsek. Pro studium cirkadiánních rytmů je nejčastěji užívaná agregační perioda naměřených dat 30 či 60 sekund. Podle zvolené agregační periody je pak každý aktigrafický vzorek roven agregované hodnotě zrychlení za danou dobu (30 či 60 sekund). Běžná vzorkovací frekvence je 16 Hz. Data naměřená každou ze tří os zvlášť jsou filtrována pásmovou propustí cca 0.25 - 2.75 Hz, což je frekvence, která by měla odpovídat lidské aktivitě. Vzorky ze všech tří os jsou pak v každém časovém okamžiku sečteny Euklidovskou normou: odmocnina z (x^2 + y^2 + z^2). Výsledný aktigrafický vzorek je pak maximální hodnota za agregační periodu. Výsledná hodnota pozitivně koreluje s mírou zrychlení, tudíž i s mírou pohybu lidské ruky, na které je aktigraf v daný okamžik umístěný. Grafickým výstupem dat z aktigrafického měření je aktigram (u některých autorů aktogram).

Aktigrafie prošla již pestrou škálou validačních studií. Byla porovnávaná její schopnost detekce spánku a cirkadiánního profilu s polysomnografií i spánkovými deníky u zdravých dospělých, kde bylo dosaženo 90% shody (Sadeh et al. 1995), v jiných studiích dokonce představují shodu 91 % (de Souza et al. 2003) a v závislosti na věku 91-95 % (Ancoli-Israel et al. 2003). Výsledky jiné studie ukázaly, že přesnost aktigrafie identifikovat bdělý stav od spánku klesá s rostoucím počtem vzbuzení během spánku (Paquet et al. 2007). Dále byla nalezena shoda v měření aktigrafem a sekrecí melatoninu (Crowley et al. 2006), teplotou tělesného jádra (Ancoli-Israel et al. 2003), orální teplotou a srdečním tepovou frekvencí (Gupta a Pati 1994). Vedle toho byla ověřena schopnost aktigrafu stanovit míru sociálního jet-lagu (Wittmann et al. 2006; Wong et al. 2015).

Nevýhodou aktigrafie je lehká nespolehlivost rozlišit odložení náramku ze zápěstí od krátkých zdřímnutí či nízkoprahové aktivity (například pasivní sledování televize, delší cesta v hromadném dopravním prostředku apod. (Paquet et al. 2007; Samson et al. 2016).

Parametrické metody aktigrafie

Parametrickou metodou zpracování aktigrafických záznamů je kosinorová analýza, která vypočítává čtyři základní parametry: akrofázi (čas maximální aktivity ve 24 hodinách), nadir (čas nejnižší hodnoty rytmu – opak akrofáze), amplitudu (rozdíl mezi vrcholy a nadir), mesor (střední hodnota mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou dané funkce, je úměrná celkové průměrné aktivitě během 24 hodin) a periodu, tj. časový úsek průběhu jednoho kompletního cyklu (Ancoli-Israel et al. 2003; Portaluppi et al. 2010; Goncalves et al. 2014).

Neparametrické metody aktigrafie

Kromě parametrických se dále užívají neparametrické analýzy cirkadiánního rytmu (NPCRA), a to zejména tehdy, když nelze měřeným rytmem proložit kosinovou křivkou (Van Someren et al. 1996; Witting et al. 1990). Parametry používané pro NPCRA jsou:

- Stabilita rytmu mezi dny – interdaily stability - (IS) kvantifikuje stupeň pravidelnosti mezi aktivitou a spánkem, tedy míru podobnosti mezi schématy aktivity v jednotlivých dnech. Dosahuje hodnot od 0 do 1, přičemž 0 značí totální nestabilitu rytmu a 1 indikuje perfektně stabilní rytmus. Typicky bývá naměřena v hodnotách přibližně 0,6 (Calogiuri et al. 2011; Goncalves et al. 2014; Sokolove a Bushell 1978; Witting et al. 1990). IS je měřítkem synchronizace rytmu s enviromentálními zeitgebery, je založená na Chí kvadrát periodogramu, což je v podstatě analýza časových řad, užívaná pro rozlišení periodických událostí od náhodných (Ancoli-Israel et al. 2003; Sokolove a Bushell 1978). Studie ukázaly, že IS je přímo spojena s amplitudou rytmu a expozicí světelnému záření, tedy že uspokojivě reflektuje stabilitu cirkadiánního rytmu (Van Someren et al. 1996; Witting et al. 1990).

- Variabilita rytmu během dne – interdaily variability – (IV) kvantifikuje stupeň roztříštění fyziologického rozdělení rytmu na epizody aktivity a odpočinku. Klasický cirkadiánní blok se skládá z jedné prolongované epizody aktivity (bdění) a jedné prolongované epizody klidu (spánku), parametr nabývá hodnot v rozmezí od 0 do 2 a typicky je nižší než 1, přičemž vyšší hodnoty naznačují více fragmentovaný rytmus (Calogiuri et al. 2011; Goncalves et al. 2014; Van Someren et al. 2009; Witting et al. 1990).
- L5 je parametr, který znázorňuje aktivitu během pětihodinového okna s nejnižší aktivitou za jednotlivých 24 hodin (Witting et al. 1990), jeho protipólem je M10 představuje 10 nejaktivnějších hodin v 24hodinovém cyklu (Witting et al. 1990). Amplituda je rozdíl mezi M10 a L5 a relativní amplituda (RA) se vypočítá vydělením amplitudy součtem L5 a M10. Její rozsahy jsou od 0 do 1, přičemž vyšší hodnoty ukazují vyšší amplitudu rytmu (Witting et al. 1990).
- Spánková efektivita (SE) ukazuje procento efektivity spánku během času na lůžku (Calogiuri et al. 2011). Pokud jsou k dispozici data ze spánkových deníků, je možné vypočítat spánkovou latenci (SL), která kvantifikuje subjektivně referovanou dobu mezi ulehnutím na lůžko a usnutím.

Aktigrafie versus subjektivní metody pro určení chronotypu

Stejně jako byly provedeny výzkumy legitimizující užití subjektivních metod, byla obdobně již v mnoha studiích testována metodologická kvalita aktigrafie.

Lee a jeho tým našli významné rozdíly ve srovnání aktigrafie a skóru korejského MEQ pro načasování spánku a bdění mezi volnými versus pracovními dny v týdnu (Lee et al. 2014). Tyto odlišnosti byly zřejmě způsobeny tím, že MEQ počítá individuální preferované časy pro různé aktivity, které vždy nemusí být v souladu s načasováním povinností během pracovních dní. Preferované časy z volných dní tedy lépe odráží základní chronotyp (Wittmann et al. 2006). V korejské validační studii zjistili signifikantní negativní asociaci mezi skórem MEQ a akrofází zjištěnou aktigraficky, přičemž čím nižší byl skór MEQ (více večerní typ), tím pozdější byla akrofáze. Akrofáze u večerních typů nastávala téměř o 2 hodiny později než u ranních chronotypů. Tento rozdíl byl ještě výraznější ve volných dnech než v pracovních dnech (Lee et al. 2014).

Také Vitale a kolektiv (2015) naměřili významný rozdíl v aktigraficky zjištěné akrofázi u ranních, nevyhraněných a večerních chronotypů, které byly identifikovány pomocí subjektivního dotazníku (MEQ), (Vitale et al. 2015). Obdobně i další práce popsaly odlišné výsledky aktigrafických měření u různých chronotypů – např. v čase uléhání ke spánku či v čase vstávání (Thun et al. 2012; Martin et al. 2012; Wong et al. 2015). Roenneberg a kol. (2003) popsali pomocí dotazníku MCTQ výrazný rozdíl mezi chronotypy v celkové délce spánku (TST, total sleep time) v pracovních a volných dnech a také fázový posun spánku večerních chronotypů do pozdějších hodin během volných dnů. Aktigrafie se zmíněnými výsledky ukazuje silnou korelaci (Santisteban, et al. 2018).

Na rozdíl od aktigraficky zjišťovaného načasování spánku u různých chronotypů, nejsou studie zcela jednoznačné, co se týče aktigrafických parametrů charakterizujících vlastní spánek – jeho délku, kvalitu, spánkovou efektivitu, bdění po prvním usnutí apod. Martin a kol. v těchto charakteristikách nenalezli mezi růrnými chronotypy žádné rozdíly (Martin et al. 2012). Naopak Vitale a kolektiv (2015) zjistil během pracovních dnů horší spánkovou efektivitu u večerních chronotypů horší než ve srovnání s ranními a nevyhraněnými typy. Naopak, spánková efektivita večerních chronotypů během volních dní byla podobná spánkové efektivitě měřené u ranních a nevyhraněných typů během volných dní (Vitale et al. 2015), což nasvědčuje tomu, že když mají večení chronotypy možnost následovat svůj cirkadiánní rytmus, tak je jejich spánek srovnatelně kvalitní se spánkem ostatních chronotypů. V jiné aktigrafické studii byl večerní chronotyp nezávisle na charakteru dne v týdnu spojen s větším spánkovým dluhem, horší kvalitou spánku (Wong et al. 2015).

Co se týká fyzické aktivity, Wong a jeho tým eviduje nižší fyzickou aktivitu u večerních chronotypů, než jakou mají chronotypy ostatní (Wong et al. 2015), avšak v dalších studiích nebyl rozdíl v míře fyzické aktivity pozorován, pouze v načasování jejího vrcholu, kdy ranní typy měly nejvíce aktivity během brzkých odpoledních hodin, zatímco večerní typy během pozdního odpoledne (Vitale et al. 2015). Nebyly prokázány žádné významné rozdíly v mesoru nebo amplitudě u všech tří chronoytpů (Vitale et al. 2015). Ranní typy měly výrazně nižší nadir (měřeno aktigrafem), než večerní typy (Thun et al. 2012).

Výzkumný záměr

Z teoretické části práce vyplývá, že propojení funkce cirkadiánního systému člověka, spánku a metabolismu je evidentní a klinicky i prakticky lze z výše zmíněných poznatků vycházet v mnoha směrech.

Studium cirkadiánních rytmů má obrovský potenciál pro celkovou kvalitu života lidské společnosti. Avšak v České republice doposud nebyly provedeny větší studie o souvislostech cirkadiánního a metabolického systému, které by takto sledovaly větší množství lidí napříč věkovými a sociodemografickými kategoriemi. Jak ostatně vyplývá z výsledků první studie, jejíž popis bude následovat, zmíněné souvislosti se potvrdily a podnítily řadu výzkumných otázek, které byly zkoumány ve studiích následujících. Zároveň s výzkumem metabolicko – cirkadiánních souvislostí byly zrevidovány metodologické přístupy, především s cílem zpřesnit diagnostiku nastavení cirkadiánních rytmů a otevřít ji pro klinickou praxi, přičemž se práce speciálně zaměřuje na aktigrafii.

Cíle práce

- Stanovit chronotyp a míru sociálního jet-lagu u vybraného vzorku české populace a sledovat souvislosti s pohlavím, věkem, BMI a dalšími parametry napříč sociodemografickými kategoriemi.

- Zjistit, zda chronotyp a míra sociálního jet-lagu hraje roli v léčbě obezity.

- Revidovat běžně užívané metody stanovení chronotypu (dotazníky a aktigrafie) pro budoucí užití v českém prostředí.

VÝSLEDKOVÁ ČÁST

Následující část práce postupně popisuje jednotlivé studie, jejich cíle, dyzajn, použité metody a výsledky, které jsou diskutovány ve vztahu k výsledkům jiných autorů. Výsledkovou část uzavírá závěrečná diskuze, která slučuje všechna zjištění a staví je do širšího kontextu studované problematiky.

STUDIE I.

Výzkumné cíle

Cílem této studie bylo zjistit, zda se liší chronotyp, BMI, denní únava, kvalita spánku, ranní bdělost a chuť k jídlu v závislosti na míře sociálního jet-lagu a zda se stejné parametry, včetně míry sociálního jet-lagu, liší v závislosti na chronotypu v české populaci. Předpokládali jsme, že lidé s vysokou mírou sociálního jet-lagu budou mít vyšší BMI a budou pociťovat větší únavu. Zároveň že budou mít zhoršenou kvalitu spánku, sníženou ranní bdělost a nízkou chuť k jídlu. Stejné projevy jsme předpokládali i u jedinců s večerním chronotypem.

Dalším cílem studie bylo ověřit psychometrické vlastnosti dotazníků MEQ a MCTQ.

Protokol studie

Sběr dat probíhal online přes webový formulář obsahující kolekci dotazníků, které vyplnili dobrovolníci napříč celou Českou republikou mezi lety 2015-2018. Subjekty byly podrobeny screeningu cirkadiánních preferencí a míry sociálního jet-lagu. Kromě toho uvedly svou subjektivně vnímanou závažnost únavy během dne a ráno po probuzení, dále subjektivní kvalitu spánku a tělesnou výšku a hmotnost k výpočtu BMI.

Materiál a metody

Soubor a kritéria vstupu do studie

Respondenti byli pozváni k účasti ve studii prostřednictvím webových stránek NUDZ a sociálních sítí. Kritériem zařazení do studie bylo kompletní vyplnění dotazníku a potvrzení informovaného souhlasu s účastí ve studii. Byli vyloučeni jedinci s extrémními hodnotami, s vážnými zdravotními komplikacemi, farmakologicky léčení pro psychiatrické poruchy a jedinci, kteří formulář vyplnili neúplně (tj. nebylo možné určit celkový skór alespoň pro jeden z dotazníků) nebo pokud byly zjištěny vyplněné neexistující hodnoty a nedorozumění.

Vzorek následně zahrnoval celkem 2 703 účastníků (1964 žen a 739 mužů). Všechny zkoumané proměnné úzce souvisejí s věkem, proto bylo rozhodnuto zařadit do následujících analýz pouze osoby ve věku 25–50 let, u nichž lze předpokládat již stabilizovaný cirkadiánní rytmus (Roenneberg et al. 2007) a rovněž pravidelný/týdenní režim. Jedinci, kteří delší dobu žili v domácím režimu, například pro dlouhodobou nemoc či lidé na rodičovské dovolené, byli z cirkadiánních analýz vyloučeni. Na původním souboru 2 703 účastníků byly provedeny analýzy testující psychometrické vlastnosti použitých dotazníků.

Metody

Dotazníky užité v této studii (MEQ a MCTQ) byly již podrobně popsány v kapitole *Subjektivní stanovení chronotypu*. U dotazníku MEQ byl kromě celkového skóru využit také dílčí skór skládající se z otázek 4 (Jak snadno se Vám ráno vstává?), 5 (Jak čilý/á se cítíte první půl hodinu po ranním probuzení?) a 7 (Jak moc se cítíte unavený/á první půl hodinu po ranním probuzení?). Tyto položky byly identifikované pomocí faktorové analýzy jako dobře vypovídající o kvalitě osvěžení po probuzení (Caci et al. 2009). Tento faktor odráží subjektivní pocity bdělosti, únavy a schopnost se ráno plně soustředit. Kromě subjektivního pocitu po probuzení byla navíc zohledněna ještě další položka MEQ (otázka číslo 6) týkající se ranní chuti k jídlu (Jakou máte chuť k jídlu během první půl hodiny po ranním probuzení?).

Pro hodnocení spánku byl použit Pittsburghský index kvality spánku (Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI) (Buysse et al. 1989), který hodnotí spánkové návyky a kvalitu spánku v předchozích dvou týdnech. Skládá se z 19 položek, které společně vytváří 7 komponent, jejichž součtem vzniká jeden celkový skór. Diagnostická citlivost 89,6% a specificita 86,5% byly měřeny pro hodnotu celkového skóru PSQI>5 (cut-off pro podezření významné poruchy spánku). Přestože je PSQI běžně používán v klinické praxi v České republice, nebyla dosud představena žádná studie zkoumající jeho psychometrické vlastnosti. Dosud nepublikované výsledky naší studie, která se přiklání k již v zahraničí získaným hodnotám, jež potvrzuje jak u zdravých dospělých, tak u pacientů s poruchami spánku (Manková et al. 2020, in preparation).

Stupnice únavy (Fatigue Severity Scale - FSS) (Krupp et al. 1989), je 9-položková škála založená na 7-bodové Likertově stupnici (v rozsahu rozhodně nesouhlasím (1) až rozhodně souhlasím (7)), která se používá k měření dopadu a závažnosti únavy (jedinec subjektivně referuje pocity z předchozího týdne). FSS byl validován v obecné populaci (n=1893) a vykazoval uspokojivou vnitřní konzistenci (Cronbachova α 0,88), (Lerdal et al. 2005). FSS v českém znění nebyl dosud v České republice takto ověřen.

České verze všech použitých dotazníků byly přeloženy dvojitým zpětným překladem z originálů. Od autorů byla získána povolení k překladu a použití metod (s výjimkou PSQI, které autor poskytl v češtině). Studie byla schválena etickou komisí NUDZ.

Data byla zpracována standardními metodami popisné, parametrické a neparametrické statistiky pomocí IBM SPSS Statistics 23. T-testy (včetně opakovaných měření) ANOVA byly použity jako součást vícerozměrného obecného lineárního modelu ke stanovení rozdílu mezi sledovanými skupinami (proměnné MEQ a SJL byly rozděleny do kategorií). Neparametrická alternativa (Kruskal – Wallisův test) byla použita tam, kde nebyly splněny hodnoty testu homogenity >0,05. Ve všech analýzách bylo počítáno s korekcí na věk, pohlaví a úroveň vzdělání (kvůli demografické variabilitě těchto údajů).

Statistická analýza vlastností MEQ a MCTQ byla provedena pomocí programovacího jazyka R (R Development Core Team, 2018). Normalita distribuce každého vzorku byla vždy testována pomocí testu Shapiro-Wilk. Vzhledem k tomu, že žádný z našich vzorků nebo podvzorků nesplňoval kritéria normality, byly použity neparametrické testy: Mann-Whitney U test pro zkoumání pohlavních rozdílů a Spearmanův Rank test pro zkoumání korelačních vztahů mezi dotazníky, BMI a věkem.

Rozlišovací vlastnosti MSFcs pro extrémní chronotypy (založené na MEQ) byly testovány pomocí analýzy ROC (Receiver Operator Curve).

Výsledky

Cirkadiánní analýzy

Výsledný vzorek sestával z 1 680 lidí, 1 135 žen a 545 mužů. Z nich 428 subjektů nemělo SJL (respektive SJL byl naměřen v hodnotě do 30 minut), 952 subjektů mělo mírný SJL (30–90 minut) a 300 subjektů mělo závažný SJL (více než 90 minut). Pro kategorizaci SJL neexistují žádné standardy ani doporučení, proto pro rozdělení do výše zmíněných 3 kategorií (žádný SJL <30 min, mírný SJL: 30-90 minut a závažný SJL >90 minut) vycházíme z rozdělení podle Islam et al. (2018), který dělí SJL podobně (SJL <1h, 1-2 h nebo SJL> 2h). Chronotyp podle hodnocení MEQ měl následující distribuci: EE (extrémně večerní typ)=74; RE (spíše večerní typ)=267; N (nevyraněný typ)=838; RM (spíše ranní typ)=400; EM (extrémně ranní typ)=101. BMI bylo v normě u 1 063 subjektů, 429 subjektů mělo nadváhu a 188 bylo obézních.

Byl potvrzen významný rozdíl v hrubém (nekategorizovaném) skóru MEQ mezi kategoriemi SJL ($F=69,93$; $p<0,001$ pro celý vzorek; $F=51,50$; $p<0,001$ pro ženy a $F=18,43$; $p<0,001$ pro muže). Celkovým výsledkem post-hoc testů Fisher's Least Significant Difference (LSD) jsou významné rozdíly mezi všemi studovanými skupinami, přičemž jedinci s nejnižší mírou SJL měli nejvíce ranní chronotyp (vyšším MEQ skór), zatímco jedinci s vyšší mírou SJL měli nižší MEQ skór (večerní chronotyp). Podobně byly pozorovány významné rozdíly při porovnání míry SJL (hrubé skóry) v 5 kategoriích MEQ ($\chi2=167,83$; $p<0,001$) pro celý vzorek; $\chi2=133,07$; $p<0,001$ pro ženy a $F=4,46$; $p=0,001$ pro muže). Post-hoc testy LSD taktéž ukazují značné rozdíly mezi ranním a večerním chronotypem, mezi nevyhraněným a ranním i večerním chronotypem, obecně s nejvyšší mírou sociálního jet-lagu pozorovanou v extrémních variantách obou chronotypů (ranního i večerního). Lze tedy říci, že ačkoliv v celém souboru sice signifikantně roste míra SJL s nižším skóru v MEQ, zároveň při rozkategorizování jsou pro SJL náchylnější jedinci s extrémním chronotypem, a to jak v případě večerního, tak kupodivu i ranního chronotypu.

Byly také nalezeny významné rozdíly mezi skupinami rozdělenými podle SJL v subjektivních pocitech po probuzení (odvozené z položek MEQ: 4, 5, 7 a 6), jmenovitě: subjektivní pocit po probuzení ($F=38,66$; $p<0,001$ pro celý vzorek, $F=30,32$; $p<0,001$ pro ženy a $F=9,34$; $p<0,001$ pro muže) a ranní chuť k jídlu ($\chi2=30,63$; $p<0,001$ pro celý vzorek, $F=11,42$ a $p<0,001$ pro ženy, $F=3,59$; $p=0,028$ pro muže). Rovněž také v celkovéu skóru PSQI ($F=6,31$; $p=0,002$ pro celý vzorek: $F=2,07$; $p=0,127$ pro ženy a $F=8,18$) a $p<0,001$ pro muže). Nebyly pozorovány žádné rozdíly ve skóru FSS nebo BMI. Post-hoc LSD testy odhalily skór nasvědčující subjektivně horšímu hodnocení ve všech proměnných u lidí se závažnou mírou SJL, ve srovnání těmi, kteří měli mírný nebo žádný SJL. Výsledky viz souhrnná tabulka 1 (SJL kategorie) a tabulka 2 (kategorie MEQ).

Rozdíly mezi skupinami rozdělenými podle SJL v celém souboru, dále odděleně u žen a mužů.

	Subjektivní pocit po probuzení	**Ranní chuť k jídlu**	**PSQI**	**FSS**	**BMI**
	Rozdíl mezi skupinami SJL v CELÉM SOUBORU				
žádný SJL	7,72±2,15	2,28±1,09	6,25±2,59	36,61±12,51	24,63±4,34
mírný SJL	7,03±2,18	2,17±1,08	6,57±2,45	36,52±11,87	24,27±4,25
závažný SJL	6,24±2,05	1,85±1,02	7,27±2,79	39,53±12,85	24,59±4,74
typ testu	F=38,66	F=14,81	χ2=11,51	χ2=5,36	χ2=2,28
Sig.	**<0,001**	**<0,001**	**0,003**	0,069	0,32
n	1680	1680	731	731	1680
	Rozdíl mezi skupinami SJL u žen				
žádný SJL	7,72±2,19	2,29±1,11	6,61±2,54	37,86±12,29	24,03±4,44
mírný SJL	7,07±2,24	2,15±1,09	6,77±2,52	37,34±11,73	23,80±4,54
závažný SJL	6,12±2,04	1,84±1,03	7,23±2,81	39,46±13,15	24,18±4,78
typ testu	F=30,32	χ2=23,23	χ2=3,31	χ2=2,39	χ2=1,54
Sig.	**<0,001**	**<0,001**	0,191	0,302	0,464
n	1135	1135	562	562	1135
	Rozdíl mezi skupinami SJL u mužů				
žádný SJL	7,73±2,08	2,27±1,08	5,14±2,45	32,86±12,54	25,65±3,97
mírný SJL	6,94±2,07	2,21±1,03	5,91±2,08	33,77±11,97	25,26±3,36
závažný SJL	6,68±2,04	1,90±0,98	7,41±2,75	39,81±11,83	25,71±4,46
typ testu	F=9,34	χ2=7,29	χ2=14,88	χ2=5,06	F=0,80
Sig.	**0,001**	**0,026**	**0,001**	0,08	0,448
n	545	545	169	169	545

Tab 1 Rozdělení souboru do kategorií dle míry SJL a průměrné hodnoty subjektivního pocitu po probuzení, ranní chuti k jídlu, PSQI, FSS a BMI. Čím vyšší jsou hodnoty subjektivního pocitu po probuzení a ranní chuti k jídlu, tím lepší je subjektivní hodnocení. Čím vyšší jsou hodnoty PSQI a FSS, tím horší je subjektivní hodnocení kvality spánku a denní únavy. Statisticky významné výsledky jsou uvedeny tučně.

Rozdíly mezi skupinami rozdělenými podle MEQ v celém souboru, dále odděleně u žen a mužů.

	Subjektivní pocit po probuzení	Ranní chuť k jídlu	PSQI	FSS	BMI
	Rozdíl mezi skupinami MEQ v CELÉM SOUBORU				
extrémně večerní typ	4,26±1,63	1,32±0,62	6,61±2,33	40,14±12,27	25,86±4,15
spíše večerní typ	5,23±1,56	1,61±0,84	6,93±2,71	38,13±12,56	24,20±4,34
nevyhraněný typ	6,74±1,73	2,05±0,99	6,49±2,55	37,35±12,07	24,43±4,51
spíše ranní typ	8,66±1,55	2,61±1,12	6,66±2,58	36,18±12,03	24,35±4,24
extrémně ranní typ	10,34±1,36	3,02±1,07	6,42±2,46	34,29±13,11	24,12±3,62
typ testu	χ2=739,32	F=85,42	χ2=4,13	χ2=6,86	χ2=12,07
sig,	**<0,001**	**<0,001**	0,389	0,143	**0,017**
n	1680	1680	731	731	1680
	Rozdíl mezi skupinami MEQ u žen				
extrémně večerní typ	3,96±1,62	1,26±0,65	6,89±2,30	39,44±12,81	25,71±4,50
spíše večerní typ	5,22±1,58	1,58±0,86	7,22±2,58	39,01±12,55	23,83±4,60
nevyhraněný typ	6,64±1,75	2,04±1,01	6,67±2,61	38,04±11,98	23,89±4,71
spíše ranní typ	8,63±1,58	2,57±1,14	6,90±2,61	37,24±11,89	23,78±4,26
extrémně ranní typ	10,34±1,40	2,92±1,12	6,47±2,46	35,94±12,98	23,87±3,68
typ testu	χ2=509,28	F=53,28	χ2=6,56	χ2=2,82	χ2=12,27
sig,	**<0,001**	**<0,001**	0,161	0,589	**0,015**
n	1135	1135	562	562	1135
	Rozdíl mezi skupinami MEQ u mužů				
extrémně večerní typ	4,75±1,55	1,43±0,57	6,10±2,42	41,40±11,78	26,11±3,56
spíše večerní typ	5,25±1,52	1,67±0,82	6,06±2,92	35,48±12,40	24,97±3,65
nevyhraněný typ	6,93±1,67	2,09±0,97	5,98±2,30	35,33±12,18	25,50±3,69
spíše ranní typ	8,73±1,49	2,71±1,05	5,55±2,13	31,29±11,65	25,61±3,93
extrémně ranní typ	10,32±1,25	3,32±0,85	6,13±2,64	24,63±9,72	24,86±3,40
typ testu	F=100,16	F=32,34	χ2=0,71	χ2=11,43	χ2=4,27
sig,	**<0,001**	**<0,001**	0,95	**0,022**	0,371
n	545	545	169	169	545

Tab 2 Rozdělení souboru dle chronotypu (na základě skóre MEQ) a průměrné hodnoty subjektivního pocitu po probuzení, ranní chuti k jídlu, PSQI, FSS a BMI. Čím vyšší jsou hodnoty subjektivního pocitu po probuzení a ranní chuti k jídlu, tím lepší je subjektivní hodnocení. Čím vyšší jsou hodnoty PSQI a FSS, tím horší je subjektivní hodnocení kvality spánku a denní únavy. Statisticky významné výsledky jsou uvedeny tučně.

Při porovnání 5 kategorií MEQ byly pozorovány významné rozdíly v následujících proměnných: subjektivní pocit po probuzení ($\chi2=739,32$; $p<0,001$ pro celý vzorek, $\chi2=509,28$; $p<0,001$ pro ženy a $F=100,16$; $p<0,001$ pro muže); ranní chuť k jídlu ($\chi2=246,11$; $p<0,001$ pro celý vzorek, $\chi2=157,90$; $p<0,001$ pro ženy a $\chi2=94,67$; $p<0,001$ pro muže). Nebyly pozorovány žádné rozdíly v celkovém skóru PSQI ($F=0,97$;

p>0,05). Post-hoc testy LSD odhalily horší skór ve všech 4 proměnných u jedinců s večerním chronotypem ve srovnání s těmi, kteří jsou nevyhraněné či ranní typy.

Dále byly zjištěny dva mezipohlavní rozdíly. Za prvé, skór denní únavy (FSS) u mužů (F=3,20; p=0,015) s post-hoc testy prokázaly výrazně vyšší únavu u jedinců s večerním chronotypem ve srovnání se spíše ranním nebo extrémně ranním typem. Statistický trend byl také nalezen mezi skupinami dělenými podle SJL ve skóru únavy (FSS) u mužů (F=3,02; p=0,052). Za druhé, vyšší BMI bylo zjištěno u žen s extrémním večerním chronotypem (F=2,63; p=0,033) ve srovnání s jinými chronotypy (po provedení post-hoc testů).

Analýzy vlastností použitých nástrojů

Stanovení extrémních chronotypů pomocí MSFcs

Tato část analýz byla prováděna na kompletním souboru (n=2703) jedinců (1964 žen, 739 mužů) ve věku od 18-89 let (průměr=33let, medián=30let). Distribuce chronotypů mezi pohlavími byla srovnatelná (tabulka 3). Věk, hodnoty BMI, MSFcs a MEQ nebyly normálně rozděleny mezi muže a ženy (Shapiro-Wilk test, p<0,01 ve všech podskupinách); mezipohlavní rozdíly byly významné, avšak s malou velikostí účinku u věku (p<0,01, Cohen's d=-0,36), BMI (p<0,01, Cohen's d=-0,34). Rozdíly v MEQ (p<0,34, Cohen's d=-0,03) a MSFcs (p<0,38, Cohen's d=0,01) byly nevýznamné a s nepodstatnou velikostí účinku. Protože test normality dat prokázal, že rozložení dat nebylo normální (Shapiro-Wilk test, p<0,01), byla korelace parametrů zkoumána pomocí Spearman Rank testu. Byl prokázán silně významný vztah mezi MEQ a MSFcs (Spearmans's Rho=-0,73, p<0,001). Stejně tak spolu korelovaly věk versus BMI (Spearmans's Rho=0.342; p<0,001), MEQ (Spearmans's Rho=0,18, p<0,001) a MSFcs (Spearmans's Rho=-0,33, p<0,001), dále spolu významně korelovaly BMI a MSFcs (Spearmans's Rho=-0,08, p<0,001); korelační koeficient byl však v těchto případech nízký.

Diskriminační schopnost MSFcs pro určení extrémních chronotypů identifikovaných pomocí MEQ jsme testovali pomocí ROC analýzy. Extrémně-večerní (EE) chronotyp byl definován jako MEQ skór mezi 16 a 30; extrémně-ranní (EM)

chronotyp byl definován jako MEQ skór mezi 70 a 86, v souladu s původní prací (Kitamura et al. 2014).

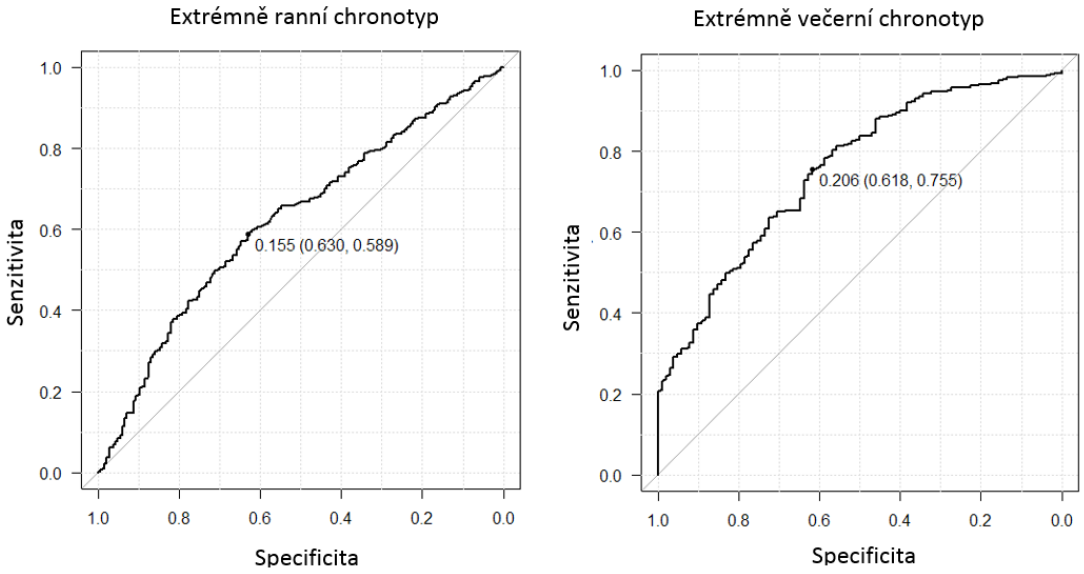
Distribuce chronotypů podle pohlaví

Chronotyp (MEQ)	Ženy (n)	Ženy (%)	Muži (n)	Muži (%)	Celkem (n)	Celkem (%)
extrémně večerní typ	75	4%	27	3%	102	4%
spíše večerní typ	288	15%	118	15%	406	15%
nevyhraněný typ	962	51%	402	50%	1364	50%
spíše ranní typ	446	23%	201	25%	647	24%
extrémně ranní typ	129	7%	55	7%	184	7%

Tab 3 Rozdělení souboru (n=2703) podle pohlaví a jejich náležitost k jednotlivým kategoriím chronotypu dle MEQ.

Na základě ROC analýzy byla pro identifikaci extrémně ranního chronotypu stanovena optimální mezní hodnota MSFcs 0,155. Senzitivita (citlivost dotazníku) vykazovala hodnotu 0,59 a specificita 0,63. Pro identifikaci extrémně večerního chronotypu byla stanovena optimální mezní hodnota MSFcs 0,206. Senzitivita vykazovala hodnotu 0,76 a specificita 0,62 (graf 2).

Diskriminace extrémních chronotypů pomocí MSFcs



Graf 2 Diskriminace extrémně ranního a extrémně večerního chronotypu pomocí ROC analýzy. Test celkové plochy pod křivkou (Area Under Curve, AUC) pro mezní hodnotu ranního chronotypu (MSFcs 0,155) naměřil 0,63 a v případě extrémně večerního (MSFcs 0,206) dosahoval 0,75.

Shrnutí výsledků studie I.

Celý soubor:

- Čím nižší byl SJL, tím vyšší hodnoty MEQ byly naměřeny, lze tudíž konstatovat, že směrem k rannímu chronotypu míra sociálního jet-lagu klesá.
- Čím nižší byl SJL, tím byly evidovány lepší subjektivní pocity po ranním probuzení a lepší chuť k jídlu po probuzení.
- Čím vyšší byly hodnoty MEQ (směrem k rannímu chronotypu), tím lepší byly subjektivní pocity po ranním probuzení a rovněž byla lepší chuť k jídlu po probuzení.

Mezipohlavní rozdíly:

- MUŽI
    - Čím větší SJL byl naměřen, tím byla zaznamenána horší kvalita spánku (vyšší hodnoty PSQI) u mužů.
    - Čím nižší byly u mužů hodnoty MEQ (směrem k večernímu chronotypu), tím větší denní únava (vyšší FSS) byla naměřena.
- ŽENY
    - Čím nižší byly hodnoty MEQ (směrem k večernímu chronotypu), tím vyšší BMI bylo u žen pozorováno.

Nástrojové analýzy:

- Byl prokázán silně významný vztah mezi MEQ a MSFcs z MCTQ. Schopnost dotazníku MCTQ určit extrémní chronotyp (senzitivita) byla naměřena 59% pro ranní a 76% pro večerní chronotypy, zatímco specificita byla 63 % pro extrémě ranní chronotypy a 62 % pro extrémně večerní chronotypy.

Dílčí diskuze

Studie doplňuje předchozí práce (Adan a Natale 2002; Kitamura et al. 2014; Randler 2007; Randler a Engelke 2019; Roenneberg et al. 2007) a díky zařazení komplexní baterie zavedených dotazníků týkajících se spánku a cirkadiánních preferencí odhaluje nové souvislosti. Hlavní výzkumnou hypotézou bylo, že skór MEQ bude souviset s mírou SJL. Čím nižší bude skór v MEQ (odpovídá spíše večernímu chronotypu), tím vyšší bude míra SJL. Tato hypotéza byla potvrzena pro obě pohlaví. To potvrzuje předpoklad, že večerní typy žijí méně často v souladu se svým chronotypem. Roenneberg a jeho tým publikovali obdobné zjištění (Roenneberg et al. 2012).

Hodnoty MEQ a SJL mohou být také určujícím faktorem pro subjektivní hodnocení kvality spánku (PSQI). Na skupině mladých českých dospělých se nedávno prokázalo, že čím jsou hodnoty v dotazníku MEQ nižší, tím vyšší je celkový skór v PSQI, tedy horší kvalita spánku (Janečková et al. 2014). Předchozí studie ukázaly, že ženy mohou mít horší spánek než muži, a to pokud jde o jeho kvalitu, délku i kontinuitu a konečně taktéž míru denní únavy (Becker et al. 2018; Bittencourt et al. 2009). Tento rozdíl lze částečně vysvětlit odlišným endokrinním systémem u žen (Hachul et al. 2013). Naše práce nicméně zjistila souvislost mezi SJL a kvalitou spánku pouze u mužů, ale nikoliv u žen. Muži s vysokou mírou SJL byli náchylní ke snížené kvalitě spánku podle PSQI. To je částečně v souladu s tchajwanskou studií, která ukázala, že mladí jedinci (studenti a studentky) s nepravidelným večerním rozvrhem (nasvědčujícím ke zvýšené míře SJL) měli špatnou kvalitu spánku (Kang a Chen 2009). Naše práce navíc ukázala, že muži večerního chronotypu patří mezi jedince se zvýšenou denní únavou (FSS), což by mohlo být zohledněno v některých otázkách týkajících se např. bezpečnosti práce (Stutts et al. 2003).

Předešlé studie již souvislost BMI s mírou SJL prokázaly (Larcher et al. 2015; Pan a Kastin 2014; Randler et al. 2013; Roenneberg a Merrow 2016; Wittmann et al. 2006), což zčásti koresponduje s našimi výsledky, kde bylo vyšší BMI asociováno s vyšší mírou SJL pouze u žen. Ženy s večerním chronotypem a zároveň velkou mírou SJL byly náchylné k nadváze nebo obezitě (tedy ke zvýšeným hodnotám BMI). To poskytuje cenné informace pro cílení prevence vzniku obezity i její léčby. Pro některé pacienty s obezitou by mohlo být výhodné upravit svůj režim v souladu s jejich cirkadiánním rytmem (Parsons et al. 2015). Zejména načasování stravy a její složení, dále načasování fyzické

aktivity nebo zaměření na farmakokinetiku léčiv, která užívají (Nohara et al. 2015; Smolensky et al. 2015).

Souběžně byly provedeny analýzy zaměřené na vzájemný vztah použitých nástrojů a základních demografických proměnných, neboť podobná dokumentace kvality českých verzí dotazníků nebyla v tomto rozsahu doposud publikována. Ačkoliv je zřejmé, že každý z použitých dotazníků měří lidský chronotyp v poněkud jiném kontextu (kdy MEQ vyjadřuje chronotyp jako čistě psychologickou proměnnou zaměřující se na osobní preference načasování různých aktivit během dne a noci, zatímco MCTQ, resp. MSFcs určuje chronotyp jako tzv. phase of entrainment na základě referovaného středu spánku a zohledňuje volné a pracovní dny), (Horne a Östberg 1976, Roenneberg et al. 2003), byl mezi nimi prokázán silně významný vztah, což souhlasí s výsledky zahraničních studií (Kitamura et al. 2014, Miguel et al. 2014; Zavada et al. 2009). Determinační schopnosti MSFcs se mírně lišily v závislosti na chronotypu, přičemž mírně vyšší rozlišovací schopnost byla prokázána u extrémně večerního chronotypu. Rovněž byly potvrzeny výsledky předchozích studií o závislosti chronotypu na věku (Tonetti et al. 2012, Roenneberg et al. 2007), nikoliv však na pohlaví (Randler 2007).

Studie má několik limitací. V první řadě, počet účastníků mužského a ženského pohlaví nebyl stejný, ve vzorku byly ženy v silné převaze. Výběr vzorku nebyl reprezentativní a vzhledem k charakteru sběru dat se do studie mohla zařadit pouze určitá skupina jedinců (která pomocí internetu zachytila informaci o výzkumu a vyplnia online baterii. Dále byli vyloučeni participanti, kteří se léčili s psychiatrickým či závažným somatickým onemocněním (včetně spánkové apnoe) a byla zahrnuta pouze ta data od účastníků, která byla kompletní a zaštítěná elektronicky potvrzeným informovaným souhlasem. Jsme si vědomi, že by bylo přínosné doplnit antropometrická data (obvod pasu, boků, popřípadě krku atd.) pro upřesnění informace o BMI, která ovšem při distribuci baterie online nebylo možné získat. Informace o tělesných proporcích jako je hmotnost a výška postavy (stejně jako dotazníky) tvořily součást subjektivního sebehodnocení.

Výsledky této studie byly impulzem pro další výzkum. Jak bylo popsáno výše, byl nalezen statisticky významný vztah mezi chronotypem a BMI u žen, proto byla další pozornost zaměřena na tuto oblast.

STUDIE II.

Výzkumné cíle a hypotézy

Na základě předchozího výzkumu byly formulovány výzkumné otázky zaměřené na souvislost BMI a cirkadiánního nastavení u žen. Cílem projektu podpořeného Grantovou Agenturou Univerzity Karlovy (registrační číslo 1096216) bylo v prospektivní observační studii popsat spánkové vzorce a cirkadiánní fenotyp (CP) v kohortě českých žen trpících nadváhou nebo obezitou, které se účastnily programu konzervativní redukce váhy na OB Klinice v Praze. Hlavní otázkou bylo, zda existuje souvislost mezi individuálním chronotypem a jeho stabilitou znázorněnou pomocí sociálního jet-lagu (tedy CP) a výsledkem léčby. A dále, zda a jak se během programu snižování tělesné hmotnosti (potažmo během změny životního stylu) měnily parametry spánku a fyzické aktivity.

Výzkumné hypotézy:

- Čím časnější je CP (nižší hodnota akrofáze) a čím stabilnější je rytmus (vyšší interdaily stabilita (IS)), tím úspěšnější bude léčba (větší změna BMI (dBMI)).
- Aktigrafické parametry se změní v důsledku změny hmotnosti, což povede k lepšímu spánku (nižší aktivita během nejméně aktivních hodin dne (L5)) a více aktivity (větší aktivita během nejaktivnějších hodin dne M10 a mesor). Neočekáváme žádné změny v délce spánku.
- Množství fyzické aktivity se bude lišit s ohledem na CP a stabilitu rytmu. Očekáváme, že aktivnější účastnice (s použitím M10 a mesor) budou mít stabilnější rytmus (vyšší IS) a časnější CP (nižší hodnoty akrofáze).

Protokol studie

Byla sledována skupina obézních žen a žen s nadváhou (po dobu tří měsíců v letech 2016-2018), které vstoupily poprvé do programu konzervativní léčby obezity (oportunisticky zvolené účastnice). Konzervativní program snižování hmotnosti, do kterého vstoupily, včetně přizpůsobeného léčebného plánu, obsahuje: vyvážený dietní plán s důrazem na nízkokalorickou dietu založený na praktických pokynech WHO (WHO 2000) a aktualizovaných doporučeních EASO (Yumuk et al. 2015) zaměřených na zásady zdravé výživy, nízkotučné diety, deficit 500–600 kcal/den atd. Souběžně s tím proběhla edukace a doporučení obsahující individualizované pokyny pro dodržování odpovídající fyzické aktivity (v závislosti na závažnosti zdravotního stavu). Konzervativní léčba obezity nezahrnovala chirurgické zákroky ani farmakologickou léčbu. Účastnice zároveň absolvovaly pravidelná individuální setkání s psychologem s cílem zvýšit jejich motivaci a přispět k úspěchu léčby (Kognitivně behaviorální terapie, KBT). Protokol studie byl schválen jak Etickou komisí pro výzkum člověka Národního ústav duševního zdraví, tak Etickou komisí OB Kliniky. Písemný informovaný souhlas byl získán od všech účastnic studie.

Na začátku léčby podstoupily účastnice antropometrická měření (tělesná výška, hmotnost, obvod pasu a boků) a zároveň byly podrobeny screeningu z hlediska jejich chronotypu a míry sociálního jet-lagu pomocí MEQ a MCTQ. Při vstupu byla každá účastnice vybavena aktigrafem, který měla nosit na zápěstí nedominantní ruky nepřetržitě po celou dobu účasti ve studii. Dlouhodobá aktigrafie pro stanovení CP a jeho stabilitu byla zaměřena na následující parametry: akrofázi a stabilitu rytmu mezi dny (IS) a dále na další parametry pro zachycení možných změn ve fyzické aktivitě a spánkových návycích během léčby: celková denní doba spánku, aktivita v pěti nejméně aktivních hodinách dne (L5), aktivita v deseti nejaktivnějších hodinách dne (M10) a celková aktivita za 24h (mesor). V následujících analýzách byly tyto parametry vyhodnocovány z prvních a posledních 14 dnů programu v závislosti na tom, zda zúčastněné ženy zhubly nebo ne. Průměrná délka aktigrafického měření v souboru pro jednu účastnici činila 2,6 měsíce (průměrně 79,6 dní, s rozsahem 32-101 dnů).

Soubor a kritéria zařazení do studie

Ze 120 oslovených žen, které podstoupily screeningové vyšetření, bylo sledováno celkem 92 subjektů. Kritéria pro zařazení do studie byla: věk 18+ až před-menopauzální věk, BMI ≥ 25,0 kg/m2, práce mimo směnný provoz, žádné farmakologicky léčené psychiatrické onemocnění, kompletní demografické údaje a písemný souhlas s účastí na studii. Ze sledovaného vzorku (n=92) 17 žen nesplnilo kritéria pro zařazení: noční směny v průběhu studie (n = 8), farmakologicky léčené psychiatrické nemoci (n=5), postmenopauzální věk (n=2), přičemž bylo pro stanovení těchto kritérií vycházeno z předchozích studií (Hachul et al. 2015; Sack et al. 2007; Wulff et al. 2010). Dvě další účastnice byly vyloučeny kvůli nekompletnímu vyplnění dotazníku nebo nedostatečné délce aktigrafického záznamu, což vedlo k tomu, že nakonec bylo do analýz zařazeno 75 účastnic (průměrný věk 36,5; SD 8,3, rozsah 18-50). Velikost vzorku byla nad hraničním výsledkem power analýzy (G * power) dle Faul a kol. (Faul et al. 2007) provedené před studií (pro očekávanou velikost účinku 0,5, power 0,80, p=0,05), která odhadovala, že je potřeba minimálně 64 žen.

Pro kontrolu, že všechny účastnice byly z hlediska množství tělesného tuku obézní, spíše než že by měly robustní stavbu těla, byl vypočítán poměr pasu k tělesné výšce (WHtR), kde všechny ženy dosáhly hodnot WHtR ≥0,5. Tato hodnota je považována za práh pro abdominální obezitu u žen, což klinicky představuje vysoké riziko vzniku zdravotních komplikací, zejména kardiovaskulárních a metabolických (Ashwell et al 1996). Na základě úbytku hmotnosti (hodnota rozdílu BMI (BMI na konci mínus BMI na začátku studie, dBMI), která byla považována za měřítko úspěchu v programu snižování hmotnosti, byl rozdělen soubor dat do tří skupin (ztráta hmotnosti: dBMI <-0,7, přírůstek hmotnosti: dBMI> 0,7 a žádná změna hmotnosti). Vzhledem k tomu, že hmotnost může během menstruačního cyklu mírně kolísat, změny hmotnosti až o + -2 kg nebyly zohledňovány jako kýžená změnu stavu. Změna hmotnosti do + -2kg v průměrné výšce (v měřeném souboru 1,68 m) odpovídá změně BMI (dBMI) o +0,7 kg/m2.

Materiál a metody

V této studii bylo použito aktigrafické zařízení (MindG actigraph od Mindpax.me), které bylo nošeno na zápěstí nedominantní horní končetiny a bylo nastaveno tak, aby zaznamenávalo počty akti-bodů v epochách o délce 30s. Pomocí speciálních datových stanic umístěných v domovech účastnic byla data bezdrátově přenesena na server, kde byla uložena pro offline zpracování.

Aktigramy byly v první fázi studovány makroskopicky, přičemž byla zohledněna data ze spánkových deníků, zejména prověření přítomnosti artefaktů nebo abnormalit. K extrahování aktigrafických dat byly použity parametrické i neparametrické metody analýzy (viz níže). Extrakce všech funkcí, kromě detekce spánku, byly prováděny na surových datech s použitím vlastního nástroje v prostředí Matlab (MATLAB 2015b, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, Spojené státy).

Navíc byla zahrnuta celková denní doba spánku, vypočtená systémem Mindpax poskytující zařízení k měření. Denní spánek byl definován jako všechny zjištěné doby spánku, ke kterým došlo během jednoho dne (24 hodin). Z analýz byly vyloučeny zjištěné doby, kdy bylo zařízení umístěné mimo zápěstí.

Určení cirkadiánního fenotypu

Termín cirkadiánní fenotyp (CP) je v předkládané práci užíván právě pro popis individuálního nastavení biologických hodin měřeného pomocí aktigrafických parametrů, které vypovídají o načasování a délce spánku a množství fyzické aktivity.

V této studii byly použity objektivní parametry (akrofáze pro CP a IS pro určení míry jeho stability během pracovních a volných dnů) a subjektivní cirkadiánní parametry chronotyp a SJL. Na základě předchozích studií (Gupta a Pati 1994; Lee et al. 2014; Van Someren et al. 1996; Witting et al. 1990) byly pro další analýzy vybrány objektivní údaje z aktigrafie.

Pro stanovení CP jedince byla použita nově vytvořená škála založená na akrofázi rytmu v pohybové aktivitě měřené aktigrafem. Srovnání umístění acrofáze mezi ranně-

aktivními a večerně-aktivními jedinci (na základě krátkého MEQ) ukazuje, že vrcholy v orální teplotě a tepové frekvenci a rychlosti náhodného počtu se vyskytují dříve v ranních aktivních jedincích (Gupta a Pati 1994). Hodnoty akrofáze tedy odpovídají denní době, kdy fyzická aktivita u jedince kulminuje. Tento ukazatel dobře koreloval s hodnotami subjektivního chronotypu získanými z MEQ ($r=-0,612$; $p<0,001$), což je blízké hodnotám popsaným v korejské validační studii, kde byla nalezena významná negativní asociace mezi korejským MEQ skóre a akrofází aktivity (Lee et al. 2014). Dále Lee a jeho tým zjistili, že průměrná hodnota akrofáze u večerního chronotypu nastává o téměř 2 hodiny později než u skupiny ranních ptáčat. Tento rozdíl je ještě větší ve volných dnech v porovnání s pracovními dny (Lee et al. 2014).

Soubor byl tedy rozdělen do 3 kategorií podle objektivně stanoveného CP na časný fenotyp (EP=17), střední fenotyp (MP=48) a pozdní fenotyp (LP=10): viz tabulka 4. Mezní body pro tyto 3 skupiny byly: časný/ranní fenotyp: akrofáze <13,9, střední/nevyhranený fenotyp: akrofáze 13,9–16,0 a pozdní/večerní fenotyp: akrofáze >16,0 (jako nevyhraněný fenotyp bylo stanoveno 50 % jedinců kolem mediánu).

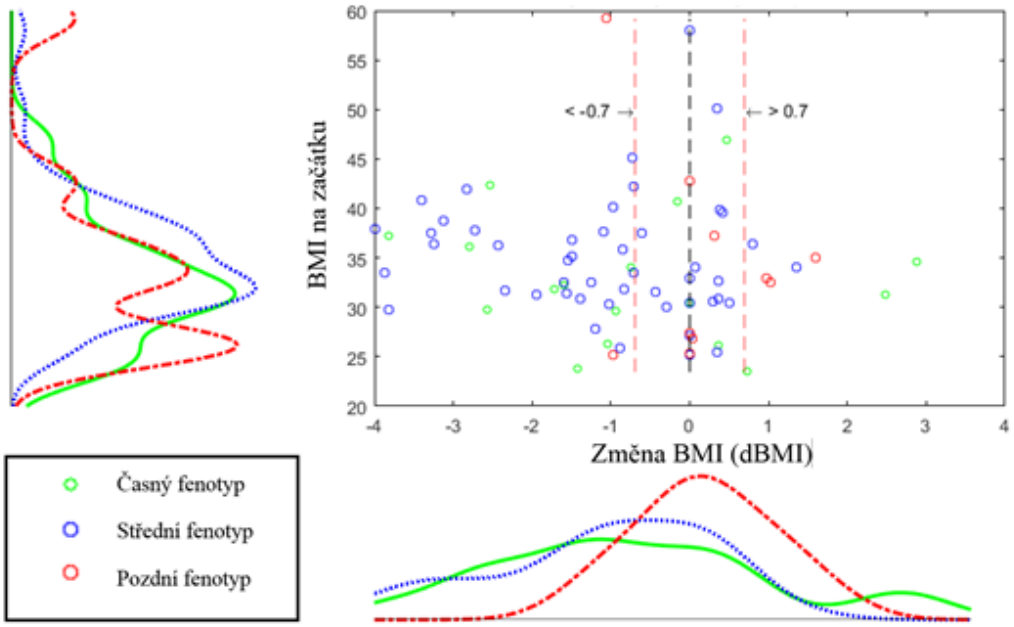
Podobně jako akrofázi k MEQ jsme vybrali IS jako objektivní ekvivalent k SJL. V literatuře však neexistuje standardizovaný postup pro kategorizaci společenských povinností a IS. Studie ukázaly, že IS přímo souvisí s amplitudou rytmu a expozicí světlu (Van Someren et al. 1996; Witting et al. 1990). I přesto, že IS není dokonalým ekvivalentem SJL, jedná se o nejbližší parametr založený na aktigrafii odkazující na stabilitu cirkadiánního rytmu. IS totiž může kvantifikovat nesoulad mezi cirkadiánním a sociálním časem, a tak popisuje míru podobnosti mezi schématy aktivity v jednotlivých dnech; pohybuje se od 0 do 1 a typicky dosahuje hodnot kolem 0,6 (Goncalves et al. 2015; Sokolove a Bushell 1978; Witting et al. 1990). Čím blíže k 1, tím stabilnější je rytmus během hodnoceného období. Dělení (odpovídající hodnotám SJLabs, $r=-0,29$; $p=0,011$) bylo založeno na průměrných a středních hodnotách (0,56 hodnota blízká jiným studiím (Goncalves et al. 2015; Sokolove a Bushell 1978; Witting et al. 1990), která odpovídala SJL přibližně 1h 20min. Hodnoty SJL byly spárovány s hodnotami pro IS a na základě práce Islam a kolektivu (Islam et al. 2018) byly pro IS vytvořeny kategorie vycházející z rozdělení hodnot SJL (<1h, 1 až <2h nebo ≥2 h). Výsledkem jsou 3 kategorie použité pro analýzu: stabilní (S=33), mírně nestabilní (SU=34), nestabilní (U=8) tabulka 4. Mezní hodnoty pro tyto 3 skupiny byly: stabilní: IS 0,58-1, mírně nestabilní: IS 0,44-0,57, nestabilní: IS 0-0,43.

Data byla vyhodnocena pomocí IBM SPSS Statistics 23. Pro stanovení vztahu mezi vybranými proměnnými byly použity Pearsonovy korelace. ANOVA, t-test nezávislých vzorků a jeho neparametrická alternativa (Kruskal-Wallis) byly použity tam, kde nebylo splněno kritérium normality rozložení dat pro výpočet rozdílů mezi skupinami účastníků. Obecný lineární model byl použit se zohledněním na počáteční hodnotu BMI a věk jako závislé proměnné. Post-hoc test LSD byl použit pro vícenásobná srovnání ke stanovení specifických skupinových rozdílů. Aktigrafické záznamy byly zpracovány pomocí Matlab 2015b.

Výsledky

Na základě počátečního BMI při vstupu do studie (viz graf 3) mělo téměř 21% žen nadváhu (BMI≥25kg/m2) a 79% bylo obézních (BMI≥30kg/m2). Po dokončení konzervativního léčebného programu zhublo 41 účastnic, 8 účastnic přibralo na váze a u 26 účastnic zůstaly hodnoty BMI nezměněné (tj. změna byla nižší než 0,7 kg/m2, graf 3).

BMI a jeho změna během účasti ve studii.



Graf 3 Rozdělení souboru podle BMI a změny hmotnosti během účasti na studii. Červené čáry označují oblast zahrnující subjekty, jejichž BMI se změnil o méně než 0,7 kg/m^2 nad nebo pod původní BMI.

Nebyl pozorován žádný vztah mezi věkem a dBMI (r=-0,063; p=0,591), ani mezi věkem a BMI (r=-0,021; p=0,859). Byla však testována asociace mezi věkem a akrofází (v kategorickém rozdělení: časný/ranní fenotyp: akrofáze <13,9, střední/nevyhranený fenotyp: akrofáze 13,9–16,0 a pozdní/večerní fenotyp: akrofáze >16,0) a bylo zjištěno, že tato asociace je statisticky významná (F=9,629, p<0,001), což není překvapivé, protože akrofáze referuje o cirkadiánním nastavení jedince, které se s věkem posouvá směrem k časnějšímu. Proto byl věk v dalších analýzách používán jako kontrolní proměnná spolu s výchozím BMI.

S ohledem výzkumné hypotézy byly zjištěny významné rozdíly v dBMI mezi skupinami účastnic podle jejich akrofáze (F=3,146; p=0,049). Poté byl proveden skupinový post-hoc test (LSD test) a ukázalo se, že pro ženy s pozdním fenotypem je méně snadné zhubnout, v porovnání se ženami se středním fenotypem (p=0,012), viz tabulka 4. Mezi kategoriemi IS nebyly nalezeny žádné rozdíly v dBMI ($\chi 2$=1,260; p=0,533), což znamená, že možný nesoulad mezi společenskými a biologickými hodinami neměl žádný vliv na změnu BMI.

Objektivní metodou stanovený cirkadiánní fenotyp (CP) a stabilita rytmu mezi dny (IS) a jejich rozdělení v souboru.

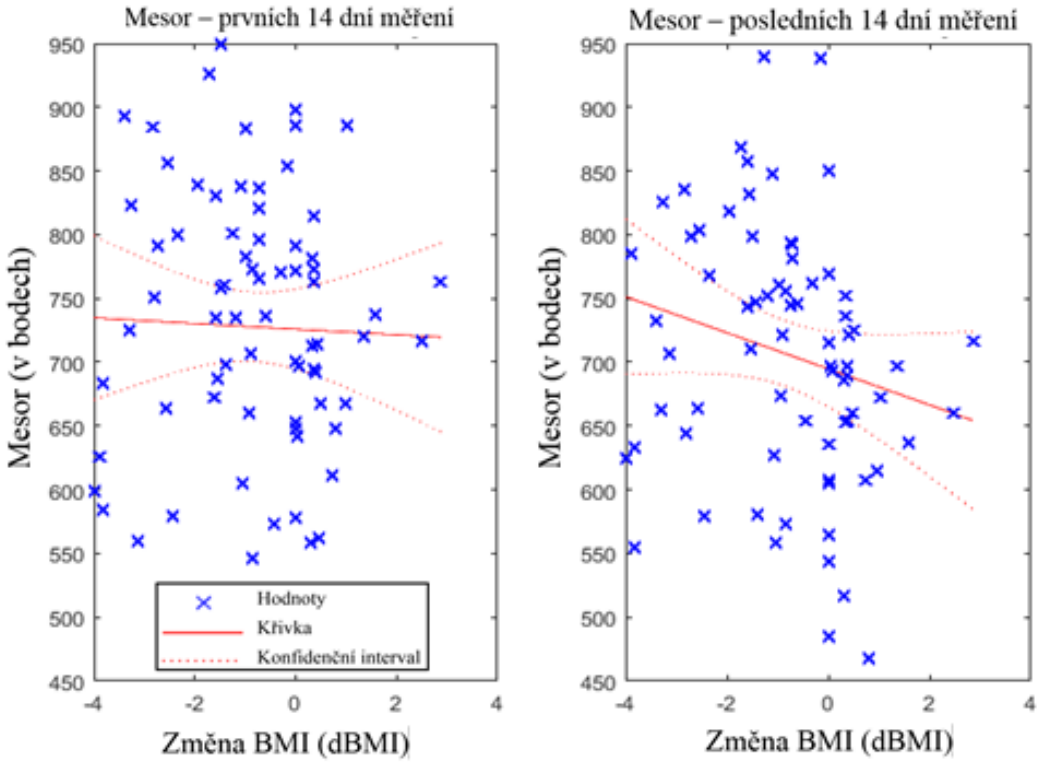
	n	Akrofáze	BMI na začátku (kg/m²)	dBMI (kg/m²)	Věk	Mesor (rozdíl prvních a posledních 14 dní)	IS	Sociální jet-lag	Chronotyp
	10	Pozdní fenotyp	34,4 ± 10,4	0,2 ± 0,8	27,6 ± 6,0	-42,2 ± 144,2	0,5 ± 0,1	1,5 ± 1,1	44,9 ± 10,1
	48	Střední fenotyp	34,9 ± 6,1	-1,1 ± 1,4	36,9 ± 7,9	-15,4 ± 77,0	0,6 ± 0,1	1,3 ± 0,8	52,8 ± 7,2
	17	Časný fenotyp	32,8 ± 6,5	-0,7 ± 1,8	40,7 ± 7,0	2,3 ± 72,0	0,6 ± 0,1	1,3 ± 1,0	59,8 ± 6,7
Celkem	75		34,3 ± 6,8	-0,8 ± 1,5	36,5 ± 8,3	-14,9 ± 87,1	0,6 ± 0,1	1,3 ± 0,9	53,4 ± 8,6
		sig, & typ testu	p=0,560 (F=0,585)	**p=0,049** (F=3,146)	**p<0,001** (F=9,629)	p=0,749 (χ2=0,578)	p=0,624 F=0,475)	p=0,657 (F=0,422)	**p<0,001** (F=10,747)

	n	IS	BMI na začátku (kg/m²)	dBMI (kg/m²)	Věk	Mesor (rozdíl prvních a posledních 14 dní)	Akrofáze	Sociální jet-lag	Chronotyp
	33	Stabilní	33,9 ± 5,5	-0,6 ± 1,3	37,7 ± 7,6	9,9 ± 69,6	14,6 ± 0,9	1,0 ± 0,9	53,9 ± 8,1
	34	Mírně nestabilní	34,5 ± 6,9	-1,1 ± 1,7	36,1 ± 9,3	-27,5 ± 94,6	14,6 ± 1,0	1,6 ± 0,8	53,8 ± 9,0
	8	Nestabilní	35,6 ± 11,3	-0,5 ± 1,3	33,0 ± 6,0	-64,4 ± 96,9	15,3 ± 1,1	1,7 ± 0,9	49,0 ± 9,0
Celkem	75		34,3 ± 6,8	-0,8 ± 1,5	36,5 ± 8,3	-14,9 ± 87,1	14,7 ± 1,0	1,3 ± 0,9	53,4 ± 8,6
		sig, & typ testu	p=0,821 (F=0,198)	p=0,533 (χ2=1,260)	p=0,348 (F=1,072)	p=0,106 (F=2,321)	p=0,382 (F=0,977)	p=0,066 (F=2,828)	p=0,405 (F=0,916)

Tab 4 Rozdělení souboru dle cirkadiánního fenotypu (na základě akrofáze) a stability rytmu mezi dny (IS) a průměrné hodnoty BMI na začátku studie, průměrné hodnoty změny BMI (dBMI), průměrný věk, chronotyp a sociální jet-lag dle dotazníků, průměrné hodnoty rozdílu mesoru mezi prvními a posledními 14 dny měření a IS/akrofáze. U pozdního fenotypu byla průměrná změna tělesné hmotnosti v kladných hodnotách (0,2 kg/m^2), zatímco střední fenotyp v průměru zhubnul o 1,1 kg/m^2 a časný fenotyp zhubnul o 0,7 kg/m^2. Významný vztah byl nalezen mezi akrofází a dBMI (p=0,049; F=3,146). V souboru nebyly pozorovány významné rozdíly mez změnou BMI a IS (p=0,533; χ2=1,260).

Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly mezi skupinami dBMI v maximální denní aktivitě M10 (F=1,850; p=0,165), ani v míře spánkové aktivity L5 (F=0,545; p=0,582), dokonce ani v celkové době spánku (F=0,428; p=0,653). Významné rozdíly však byly zjištěny z hlediska celodenní fyzické aktivity (mesor). Zatímco na začátku programu (prvních 14 dní volna) měly všechny ženy přibližně stejnou úroveň celkové 24hodinové aktivity (mesor), na konci účasti v programu byly pozorovány významné změny (F=3,821; p=0,027). Po provedení post-hoc testů (LSD test) na rozdíly v hodnotách mesoru mezi prvními a posledními 14 dny účasti ve studii byl zjištěn významný rozdíl mezi skupinami žen, které zhubly ve srovnání s těmi, které přibraly na hmotnosti (p=0,007). U žen, které přibraly, došlo v průběhu léčby ke snížení množství jejich celkové aktivity, zatímco u žen, které zhubly, se jejich celková aktivita nezměnila (graf 4).

Míra celkové průměrné aktivity (mesor).



Graf 4 Míra celkové průměrné aktivity (mesor) na začátku a na konci programu (prvních a posledních 14 dnů měření); všechny ženy měly na začátku přibližně stejnou úroveň celkové průměrné aktivity (mesor), ale na konci účasti v programu byly pozorovány významné změny.

Nakonec bylo zjištěno, že parametry týkající se aktivity (mesor a M10) nesouvisí s akrofází (F=0,045, p=0,956 pro mesor a F=0,337, p=0,715 pro M10). Naopak byly pozorovány rozdíly v mesoru (F=8,461; p<0.001) a M10 (F=11,035; p<0,001) mezi skupinami žen rozdělených podle stability rytmu (IS). Post-hoc testy odhalily významný rozdíl mezi skupinami žen se stabilním CP ve srovnání se skupinami s mírně nestabilním (p=0,001 pro mezor a p<0,001 pro M10) a nestabilním CP (p=0,003 pro mesor a p<0,001 pro M10). Tato zjištění ukazují, že bez ohledu na akrofázi jsou ženy se stabilním CP aktivnější než ženy, které stabilní CP nemají (tabulka 4) a tedy že se jim možná díky právě stabilnímu rytmu daří lépe se hýbat, což je zjištění, které má v léčebných postupech velký potenciál.

Shrnutí výsledků studie II.

- Čím dřívější akrofáze (směrem k rannímu chronotypu) byla naměřena, tím spíše se dařilo sledovaným ženám zhubnout.
- Nárůst BMI v průběhu studie se ukázal jako faktor snižující celkovou míru denní aktivity (mesor).
- Počáteční míra denní aktivity (aktigrafické parametry mesor a M10) se ukázala jako lépe udržitelná na vyšších hodnotách v případě, ščřžže žena měla stabilní cirkadiánní rytmus (IS).

Dílčí diskuze

Podle jedné z hlavních hypotéz jsme očekávali, že ženy s časným fenotypem (časná akrofáze) a se stabilnějším rytmem (tj. s vysokou IS) budou při hubnutí úspěšnější. Hypotéza byla částečně potvrzena, neboť bylo zjištěno, že ženy se nevyhraněným (středním) fenotypem byly při hubnutí úspěšnější než ženy s fenotypem pozdním. To je v souladu se studií Raynor a kolektivu, kde byl u pozdních typů pomalejší úbytek hmotnosti při dietní intervenci dáván do souvislosti pozdějším příjmem potravy), (Raynor

et al. 2018). V naší práci nebyly nalezeny žádné rozdíly v dBMI mezi kategoriemi IS, takže lze předpokládat, že stabilita rytmu přímo neovlivňuje úbytek hmotnosti, avšak bylo prokázáno, že stabilita rytmu ovlivňuje míru denní aktivity (která měla prokazatelně pozitivní efekt na hubnutí). Lze předpokládat, že kdyby soubor obsahoval větší množství žen, pravděpodobně by se lépe vyjasnila souvislost stability rytmu a úbytku hmotnosti.

Na rozdíl od našich výsledků některé studie naznačují pozitivní spojení mezi subjektivním sociálním jet-lagem a BMI (Larcher et al. 2015). Vedle toho Malone a tým neuvádí žádný vztah mezi chronotypem a BMI (Malone et al. 2016), což odpovídá jiným nálezům (Maukonen et al. 2016; Voinescu 2017) a je v souladu s výsledky této práce. Pomocí objektivního stanovování CP bylo prokázáno, že existuje významné spojení mezi změnami BMI během léčby obezity a CP, kde časný CP naznačuje vyšší šanci na úspěch v programu hubnutí.

Je třeba vzít v úvahu skutečnost, že akrofáze a IS se mohou lišit podle věku (Roenneberg et al. 2007). Náš dataset však obsahoval pouze ženy v produktivním věku (již nestudovaly a dosud nebyly v důchodu) a proto jsme předpokládali, že jejich cirkadiánní rytmus již byl stabilizován (Roenneberg et al. 2012). I přes to byla akrofáze počítána jako kontrolní proměnná pro analýzy věku a dBMI a statistickou významnost výsledků nezměnila.

Ve srovnání s jinými studiemi tato studie těží z dat získaných dlouhodobým aktigrafickým měřením. Studie hodnotící typ stravy a množství cvičení s ohledem na změnu BMI pochopitelně potvrdily zřejmý vliv stravy a tělesného cvičení na hubnutí (Ballor a Poehlman 1994; Maukonen et al. 2016; Miller et al. 1997). Převážná většina studií s podobným tématem se však týká konkrétního typu a rozsahu cvičení s ohledem na změnu BMI (Afridi et al. 2004). Během konzervativní léčby v této studii byly účastnice vzdělávány a poučeny o změně stravovacích plánů a byly individuálně nabádány, aby byly fyzicky aktivnější v závislosti na závažnosti jejich obezity (WHO 2000; Yumuk et al. 2015). V naší studii nebyl režim fyzické aktivity standardizován ani kontrolován během léčby nebo před jejím započetím, ale bylo k dispozici objektivní aktigrafické měření, které odráží celkovou motorickou aktivitu účastnic (mesor). Na začátku programu hubnutí měly všechny účastnice přibližně stejnou úroveň aktivity (mesor), což odpovídá výsledkům studie kolem Vitale, kde autoři nezjistili žádný rozdíl v hodnotách mezoru mezi CP (Vitale et al. 2015). Pouze ty, které zhubly (nebo alespoň nezměnily svou hmotnost), měly stejnou úroveň aktivity na i konci své účasti v

konzervativní léčbě. U žen, které přibíraly na váze, byl pozorován pokles aktivity v průběhu měření.

Tyto výsledky společně naznačují, že úbytek na váze nezávisí na celkové denní délce spánku ani na IS, ale spíše na CP a vedle toho na schopnosti přísně dodržovat režim fyzické aktivity. Významný rozdíl byl nalezen mezi IS a parametry aktivity. Dle Parsons a kol. se pro hubnutí jeví jako důležité mít stabilní rytmus, spíše než mít ranní nebo večerní preferenci (Parsons et al. 2015), což potvrzujeme jen zčásti, neboť nejen, že jsme potvrdili vztah stability rytmu a pohybové aktivity, ale taktéž jsme našli souvislost mezi hubnutím a CP. Je však třeba poznamenat, že statistická síla pozorované souvislosti mezi úbytkem hmotnosti a CP byla nízká, a proto lze předpokládat, že CP je spíše částečným přispěvatelem k úspěchu hubnutí mimo jiné zjevné a silnější faktory diskutované výše.

Studie má několik omezení. Zkoumaný vzorek je tvořen vybranou populací žen navštěvujících konzervativní program pro hubnutí a jsme si vědomi, že tyto závěry nelze zobecnit pro celou populaci obézních lidí. Soubor také neobsahoval zdravé kontroly. Studie, které by zahrnovaly zdravé kontroly, účastnice pracující ve směnném provozu, účastnice s psychiatrickými komorbiditami nebo ženy po menopauze, by mohly přinést odlišné výsledky pro různé zkoumané skupiny populace. Avšak zvolený vzorek byl z hlediska statistického zkoumání díky aplikovaným kritériím konzistentní.

Za druhé, rozdělení jednotlivců ve věkových kategoriích nebylo normální. Statistické analýzy související s věkem však nepotvrdily významnou souvislost mezi věkem a úbytkem hmotnosti. Jediný významný vztah byl nalezen mezi věkem a akrofází, což bylo dříve potvrzeno ve studii Tankova a kolektiv, a naznačuje to, že právě akrofáze dobře odráží cirkadiánní fenotyp (Tankova et al. 1994), podobně jako skór dotazníku MEQ.

Studie na první pohled není vyvážená podle pohlaví. Soubor složený pouze z žen byl záměrně vybrán v návaznosti na výsledky první studie a taktéž kvůli hormonálně řízeným rozdílům v cirkadiánních rytmech, které mohou být závislé na pohlaví. Podle výzkumu objektivních parametrů spánku pouze ženy po menopauze vykazují statisticky významné rozdíly v nastavení pohlavních hormonů, které mohou narušovat kontrolu cirkadiánních rytmů a měnit parametry spánku (Hachul et al. 2015). Přestože byly vyloučeny ženy v menopauze nebo po ní, je třeba poznamenat, že u některých účastnic studie již mohly začít hormonální změny bez dosavadních zjevných projevů.

Naše výsledky naznačují, že úspěch v hubnutí může být ovlivněn cirkadiánním fenotypem (akrofází), ale nikoli IS. Jednou z výhod studie je, že byla použita objektivní a subjektivní (pro srovnávací analýzy) měření cirkadiánního rytmu. Kromě toho bylo prokázáno, že vedle akrofáze hraje roli při hubnutí fyzická aktivita, stejně jako IS. Motivace a schopnost důsledně aplikovat změny životního stylu z dlouhodobého hlediska jsou důležitými předpoklady pro hubnutí. Ve srovnání s některými dalšími studiemi (Maukonen et al. 2016; Voinescu 2017) tato studie potvrzuje vztah mezi úbytkem hmotnosti a CP pomocí objektivní metody identifikace CP.

Představená studie obsahovala nejen antropometrická a aktigrafická data, ale pro vnitřní kontrolní analýzy byla shromažďována i data z dotazníků MEQ a MCTQ. Díky tomuto komplexnímu souboru dat mohly být provedeny srovnávací analýzy objektivních a subjektivních parametrů, na které jsme se zaměřili v navazující studii.

STUDIE III

Výzkumné cíle a hypotézy

Subjektivní metody jsou zatíženy potenciálním zkreslením v závislosti na aktuálním stavu jedince. Předchozí studie se proto již zaměřily na možnou zástupnost subjektivních a objektivních metod (Lee et al. 2014, Tankova et al. 1994). Dosavadní srovnání dotazníkových a aktigrafických metod prokázalo dobrou shodu obou přístupů (Santisteban et al. 2018; Tankova et al. 1994). Dosud však neexistuje shoda ohledně použití a interpretace některých aktigrafických parametrů (např. střední doba spánku, čas L5 aj.), zejména ve srovnání se subjektivně definovanými proměnnými jako je sociální jet-lag (SJL) nebo individuální cirkadiánní preference – chronotyp. Naším cílem bylo porovnat vypočtené parametry z aktigrafie s chronotypem a skórem dotazníku pro sociální jet-lag, aby byla zjištěna přesnost užívaných metod v chronobiologii.

Původní soubor obézních žen a žen s nadváhou byl rozšířen o ženy s BMI v normě či v pásmu nadváhy (marginálně) a byla provedena srovnávací studie zaměřená na porovnání subjektivních a objektivních cirkadiánních a spánkových parametrů.

Materiál a metody

Do této studie bylo zařazeno 129 žen, které nosily aktigraf na zápěstí nedominantní paže (MindG actigraph od Mindpax.me) po dobu až tří měsíců. Všechny účastnice zároveň vyplnily MEQ a MCTQ, ze kterého byly vypočteny MSFsc a SJLrel. Kritéria pro vyloučení byla následující: méně než 20 platných zaznamenaných dnů aktigrafie a BMI>55kg/m^2 (to vedlo ke snížení velikosti vzorku na n=122). Pro analýzy byly vybrány aktigrafické parametry, o kterých se na základě předchozích studií (Goncalves et al. 2014; Tankova et al. 1994; Van Someren et al. 1996) předpokládá, že jsou v úzkém spojení s jejich subjektivně stanovenými protějšky: akrofáze, mezidenní stabilita, čas M10 (M10time, čas 10 nejaktivnějších hodin v 24hodinovém cyklu), čas L5 (L5time, čas 5 nejméně aktivních hodin v 24hodinovém cyklu), čas M10 ve volných dnech

(M10timefree), čas L5 ve volných dnech (L5timefree), střední doba spánku (midsleep time, MST), a k MCTQ analogické parametry vypočítané z aktigrafického záznamu (MSFscActi, SJLActi). Dále byly zahrnuty do analýz data ze spánkového deníku jakožto subjektivní parametry (střed spánku dle deníku – DiaryMid-Sleep – DMS, DiaryMSFcs, DiarySJL).

Vztah mezi skórem subjektivních metod a prediktory na základě aktigrafie byl testován pomocí univariační lineární regrese. Výsledky byly upraveny pro mnohonásobná srovnání pomocí Bonferroniho korekce (n=18). Predikce chyby (prediction root mean square errors: RMSE) byly odhadnuty na testovaném vzorku pomocí pětinásobné křížové validace. Všechny extrakce funkcí byly provedeny na surových datech z aktigrafie. Všechny analýzy, kromě detekce spánku, a statistické výpočty byly provedeny pomocí Matlab 2018b.

Výsledky

S MEQ bylo významně korelováno více aktigrafických parametrů: Akrofáze, MST, MSFcsActi, L5time, L5timefree (u všech $p<0,0001$), M10time ($p=0,0026$) a M10timefree ($p=0,0059$). Podobně byly MCTQ-MSFcs významně korelovány s akrofází, MST, MSFcsActi, L5time (všechny $p<0,0001$), L5timefree ($p=0,0003$) a M10time ($p=0,0055$), ale nikoli M10timefree ($p=0,075$), pro přehled viz tabulka 5. Data ze spánkových deníků významně korelovala s MEQ: DMS, DiaryMSFcs a MCTQ MSFcs: DMS, DiaryMSFcs (u všech $p<0,0001$). Průměrná chyba predikce měřená pomocí RMSE se pohybovala od 7 bodů MEQ (midsleep time z aktigrafu i deníku) do 8 bodů MEQ pro (M10time a M10timefree). V případě MCTQ-MSFcs je průměrná RMSE pro statisticky vysoce významný rozdíl 45-47 minut (graf 5).

Porovnání aktigrafických parametrů s výsledky dotazníků (MEQ a MCTQ).

Parametr	MEQ			MSFcs		
	Odhadovaný Koeficinet	Bonferroni p-hodnota	MEQ *r* Korelace	Odhadovaný Koeficinet	Bonferroni p-hodnota	MSFcs *r* Korelace
Akrofáze	-4,925	**0,000**	-0,510	0,598	**0,000**	0,571
MST	-6,925	**0,000**	-0,579	0,822	**0,000**	0,630
MSFcsActi	-5,615	**0,000**	-0,555	0,611	**0,000**	0,593
L5time	-5,822	**0,000**	-0,506	0,697	**0,000**	0,564
L5timefree	-4,076	**0,000**	-0,487	0,339	**0,000**	0,398
M10time	-2,061	**0,003**	-0,337	0,207	**0,005**	0,324
M10timefree	-2,073	**0,006**	-0,311	0,177	0,075	0,268

Tab 5 Aktigrafické parametry byly významně korelovány s MEQ: Akrofáze, MST, MSFcsActi, L5time, L5timefree (vše p<0,001), M10time (p=0,003) a M10timefree (p=0,006). Podobně hodnoty MSFcs (dotazník MCTQ) významně korelovaly s akrofází, MST, MSFcsActi, L5time (vše p<0,001), L5timefree (p<0,001) a M10time (p=0,006), však nikoliv M10timefree (p=0,075).

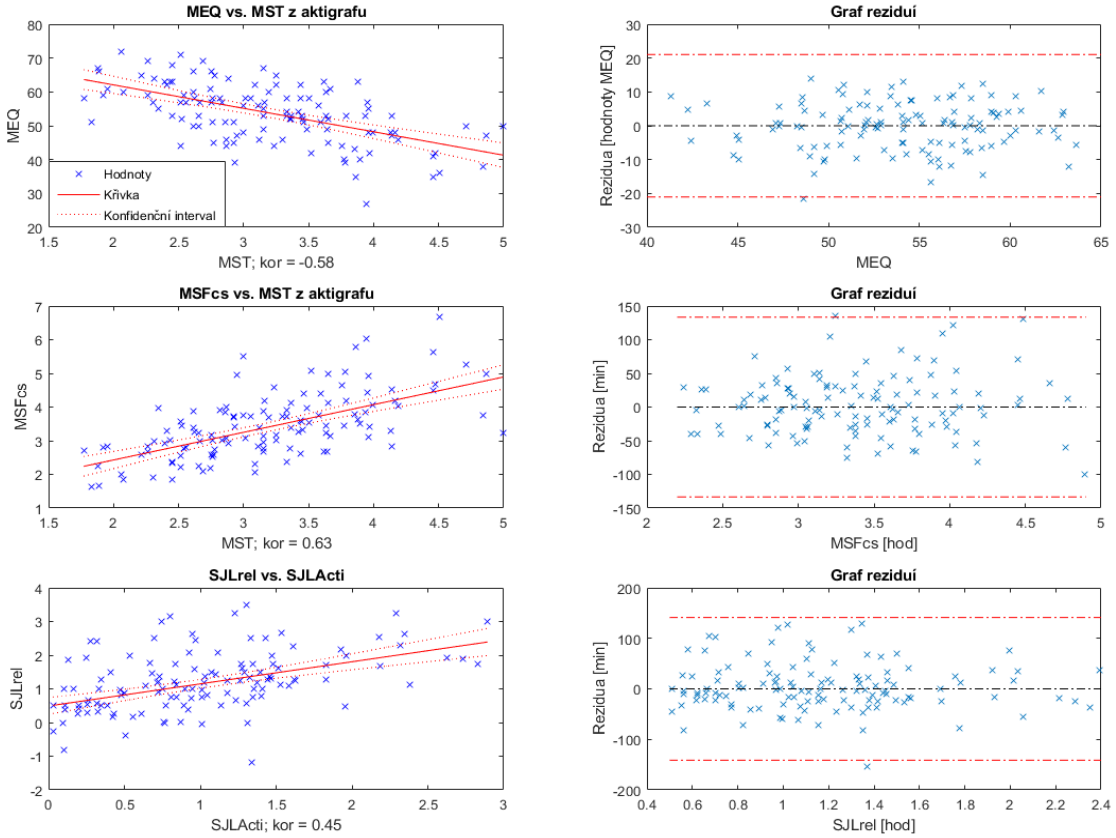
Pro SJLrel (MCTQ) se ukázal jako nejužitečnější prediktor SJLActi (a DiarySJL taktéž korelovala s SJLrel, p<0,0001). Dále DiarySJL a rozdíl ve středu spánku mezi volnými a pracovními dny (MSFcs) a to jak podle aktigrafu (MSFscActi), tak podle deníku (DiaryMSFsc) (p<0,0001, RMSE 47-49 minut), IS byl také statisticky významný (p=0,0269), více v grafu 5 a v tabulce 6.

Porovnání aktigrafických parametrů s výsledky SJLrel (na základě dotazníku MCTQ).

Parametr	SJLrel		
	Odhadovaný Koeficinet	Bonferroni p-hodnota	SJLrel *r* Korelace
SJLActi	0,657	**0,000**	0,450
MSTdiff	0,626	**0,000**	0,422
IS	-2,918	**0,027**	-0,222
MSFcsActi	0,257	0,081	0,230
M10time_diff	0,124	0,711	0,189
L5time_diff	0,253	0,170	0,244
IV	1,289	1,000	0,108

Tab 6 Jako neužitečnější prediktor by identifikován parametr SJLActi a vedle toho rozdíl v MST mezi volnými a pracovními dny (MSTdiff) (p <0,001, RMSE 47-49 minut), stejně jako IS (p=0,027).

Objektivní měření chronotypu a velikost predikovaných odchylek v porovnání se subjektivními metodami



Graf 5: V levé části obrázku jsou zobrazeny lineární modely, znázorňující závislost hodnot určených z aktigrafu na parametrech chronotypu. Na pravé straně jsou zobrazena rezidua (chyby), lineárního modelu oproti reálným hodnotám - červené čerchované čáry udávají hranici tří směrodatných odchylek reziduí. Z modelů je zřejmá výrazná závislost mezi hodnotami z aktigrafu a hodnotami chronotypu. Z grafů reziduí je vidět že rozptyl chyb není závislý na originální hodnotě.

Porovnání dat ze spánkového deníku a aktigrafu

Deník vs. Aktigraf	Korelační koeficient	p - hodnota
MSFcs	0,875	<0,0001
SJL	0,813	<0,0001
začátek spánku	0,902	<0,0001
střed spánku	0,938	<0,0001
probuzení	0,857	<0,0001
délka spánku	0,625	<0,0001

Tab 7 Výsledky statistických analýz porovnávajících sledované proměnné (MSFcs, SJL, začátek a konec spánku, střed spánku a celková délka spánku) ze spánkových deníků a aktigrafů.

Při porovnání dat ze spánkových deníků s aktigrafickými se ukázala vysoká korelace (tabulka 7), jako nevýznamnější parametr byl identifikován MST. Detekce spánku také lépe souhlasila s časem usnutí, spíše než s časem probuzení.

Shrnutí výsledků studie III.

- Průměrná chyba predikce pro určení chronotypu aktigrafem se pohybovala od 7 do 8 bodů MEQ.
- Průměrná chyba predikce pro určení chronotypu aktigrafem naměřila rozdíl 45-47 minut pro MCTQ-MSFcs.
- V případě míry SJL byla naměřena očekávaná chyba 47-49 minut pro jeho stanovení pomocí aktigrafu.

Dílčí diskuze

Užití objektivních i subjektivních metod ve studiu cirkadiánních rytmů a spánku má své výhody a nevýhody, které je nutné před jejich použitím zvážit. Aby byla zajištěna poněkud větší svoboda ve volbě metodologických nástrojů, byla provedena srovnávací analýza několika cirkadiánních a spánkových parametrů z dotazníků, spánkových deníků a aktigrafů: akrofáze, midsleep time, M10time, M10timefree, L5time, L5timefree, MSFcsActi, IS a pro sociální jet-lag SJLActi a IS. Jak se ukázalo, s MEQ korelují všechny zmíněné parametry, kromě IS, což je stejný výsledek jako ve studii Thun a kolektivu (Thun et al. 2012). Tento výsledek není nikterak překvapující, neboť lze předpokládat, že IS má vztah spíše k SJL, než k chronotypu jako takovému. Pokud odhlédneme od negativního výsledku s IS, všechny ostatní parametry již s MEQ skórem významně korelují, což je výborný výsledek, neboť dokazuje, že MEQ cirkadiánní profil člověka měří celkem dobře a že zároveň existuje několik potenciálních aktigrafických parametrů, které by k náhradě MEQ mohly být užity.

Obdobné výsledky v případě akrofáze představuje validační korejská studie, která uvádí, že MEQ skór negativně koreluje s časem akrofáze (akrofáze byla zjištěna u ranních

typů o 2h dříve, než u večerních), kde korelace byla navíc silnější při rozdělení měřených dní na volné a pracovní (Lee et al. 2014). Stějně tak Vitale a jeho tým pozoroval signifikantní rozdíl v akrofázi, jež byla ranním chronotypům naměřena v dřívějším čase v porovnání s nevyhraněnými chronotypy a večerními chronotypy (Vitale et al. 2015). Tato studie rovněž podporuje náš výsledek korelace MEQ a M10time, neboť zjistila, že čas nejvyšší míry aktivity je pro ranní typy dříve odpoledne, než pro večerní (Vitale et al. 2015).

Ze zkoumaných parametrů se k MEQ jako nejlépe funkční objektivní parametr prokázal MST, kde byla naměřena odchylka (chyba) predikce 7 bodů škály MEQ. Mírně horší, avšak stále uspokojující, výsledek poskytl M10time a M10timefree, s odchylkou predikce 8 bodů na škále MEQ. Jedná se o výsledek hodný pozornosti. Škála MEQ má rozmezí 16-86 bodů, přičemž dělení na jednotlivé chronotypy je následující: extrémně večerní chronotyp (16-30 bodů, tj 15 bodů ze škály), spíše večerní typ (31-41 bodů, tj 11 bodů ze škály), nevyhraněný (42-58, tj 17 bodů ze škály), spíše ranní chronotyp (59-69, tj 11 bodů ze škály), extrémně ranní chronotyp (70-86, tj 17 bodů ze škály). Při zohlednění možné chyby 7-8 bodů v určení chronotypu podle aktigrafických parametrů to znamená, že by s velkou pravděpodobností mohla být změněna kategorie maximálně o jednu – že by se při takové chybě nemuselo podařit stanovení zcela totožné s MEQ, ale mohlo by se odchýlit do vedlejší kategorie. Nicméně pokud bychom nazírali škálu MEQ jako spojitou bez rozčlenění na kategorie, tak v celkovém rozmezí 71 bodů (16-86, které je možné dosáhnout při vyplnění MEQ) je 7-8 bodů přijatelná odchylka.

MCTQ MSFcs korelovala se všemi parametry, kromě IS a M10timefree. V případě IS je to logické, stejně jako u MEQ. V případě M10timefree je to taktéž pochopitelné, neboť hodnoty MSFcs již představují rozdíl volných a pracovních dní, takže referují spíše o nejčastějším případu a ne o volnočasové preferenci. Nicméně Roenneberg a jeho tým (2003) popsali fázové posunutí spánku ve volných dnech (vlastně SJL) a na základě porovnání dat z jejich dotazníků a aktigrafů byla zjištěna silná korelace, kde střed spánku ve volných dnech z dotazníku se prakticky nelišil od středu spánku naměřeného aktigrafem (Santisteban et al. 2018). Evidence pro ostatní parametry v dostuplné literatuře neexistuje. Nicméně naměřená odchylka 45-47 minut pro zástupnost MSFcs aktigrafickými parametry je z našeho pohledu přijatelná. Na základě jiných výzkumů bylo prokázáno, že rozdíly v akrofázi či časech středu spánku nebo aktivitě jsou mezi extrémními chronotypy navzájem i mezi extrémními a nevyhraněnými

typy větší, než je necelá hodina času, většinou byly evidovány mezi-chronotypové posuny o cca 70 minut (Vitale et al. 2015).

Korigovaný střed spánku ve volných dnech, měřený pomocí MCTQ, se významně neliší od středu spánku zjištěného pomocí aktigrafie (Lehnkering et al. 2006; Santisteban et al. 2018).

V této studii jsme hledali aktigrafické protějšky k subjektivně měřeným spánkovým a cirkadiánním parametrům, které považujeme za náchylné k nadhodnocení nebo podhodnocení v závislosti na aktuálním stavu jedince, jeho únavě či náladě. Jak se ukázalo, objektivní měření pomocí aktigrafie může směle nahradit subjektivní stanovení cirkadiánních markerů (chronotyp, mid-sleep, SJL). Očekávaná odchylka v měření je 7–8 bodů na stupnici MEQ a 45–49 minut na stupnici MCTQ. Tato studie by mohla přinést metodologickou revizi a velký užitek zejména v koncipování dalších výzkumů.

Zhodnocení cílů práce

Předkládaná dizertační práce představuje soubor tří původních výzkumných prací, které na sebe navazují a věnují se tématu cirkadiánních rytmů, především chronotypům a sociálnímu jet-lagu a jejich souvislosti s obezitou a její léčbou. Zmíněné fenomény zkoumá postupně jak pomocí subjektivních, tak objektivních metod. Práce v poslední části zároveň podává metodologickou zprávu o tom, že využití vybraných subjektivních a objektivních metod chronobiologie bylo revidováno.

Práce sleduje tři stěžejní cíle:

1/ Stanovit chronotyp a míru sociálního jet-lagu u vybraného vzorku české populace a sledovat souvislosti s pohlavím, věkem, BMI a dalšími parametry napříč sociodemografickými kategoriemi

V první studii byly na souboru 2703 jedinců potvrzeny stěžejní výsledky předchozích studií ze zahraničí (Roenneberg et al. 2007; Kang a Chen 2009; Wittmann et al. 2006), jejichž analogie v České republice doposud chyběla. Studie navíc sloučila více subjektivních metod, takže bylo možné srovnat jednotlivé dotazníky v českém jazyce jako metodologické nástroje a právě díky komplexnímu provedení odhalila i nové souvislosti. Byla potvrzena souvislost chronotypu a BMI u žen, dále souvislost chronotypu s mírou denní únavy a vedle toho míry SJL s kvalitou spánku u mužů.

Při hlubším zkoumání můžou mít tato zjištění v budoucnu velký přínos z hlediska zaměření preventivních opatření v závislosti na pohlaví, popřípadě dalších proměnných. Lze tedy konstatovat, že první cíl byl naplněn a zároveň vytvořil základ pro další specializovanou studii.

2/ Zjistit, zda chronotyp a míra sociálního jet-lagu hraje roli v léčbě obezity.

V návaznosti na výsledky první studie byl ve spolupráci s obezitologickou klinikou proveden fokusovaný výzkum zaměřující se na obézní vzorek ženské populace. Objektivní metodou (aktigrafem) byl měřen vliv cirkadiánního fenotypu, míry sociálního jet-lagu a fyzické aktivity na změnu BMI. Výsledkem bylo zjištění, že úspěch programu snižování tělesné hmotnosti je ovlivněn cirkadiánním fenotypem (potvrzuje výsledky

např Raynor et al. 2018) a fyzickou aktivitou (stejně jako u Afridi et al. 2004), která je zase ovlivněna mírou SJL (souhlasí s Wong et al. 2015). Z toho vyvozujeme, že tyto fenomény má smysl sledovat společně a do klinické praxe aplikovat jejich případnou a adekvátní úpravu. Zároveň jsme došli k závěru, že spánkové parametry závisí na BMI, a že akrofáze a IS se během měření nezměnily. Tím došlo k potvrzení, že se jedná o stabilní parametry (výhodou byla nadstandardní délka aktigrafického měření), což odpovídá předchozím výzkumům (Van Someren et al. 1996; Witting et al. 1990).

Druhý cíl byl naplněn, a stejně jako tomu bylo u cíle prvního, zároveň jeho výsledky podnítily vznik dalších výzkumných otázek, které byly řešeny ve studii třetí.

3/ Revidovat běžně užívané metody stanovení chronotypu (dotazníky a aktigrafie) pro budoucí užití v českém prostředí.

Jelikož ve výzkumné praxi neexistuje absolutní shoda ve využití aktigrafických parametrů, byla na souboru dlouhodobých aktigrafických záznamů provedena srovnávací analýza několika cirkadiánních a spánkových parametrů z dotazníků, spánkových deníků a aktigrafů. Tato část práce přinesla zajímavé výsledky, které nasvědčují nejen tomu, že schopnost subjektivních nástrojů měřit chronobiologické a spánkové parametry je v porovnání s aktigrafií uspokojující, ale stejně tak, že aktigrafie je může směle zastoupit (doplňuje Lee et al. 2014; Thun et al. 2012). Byla stanovena průměrná chyba predikce od 7-8 bodů MEQ, 45-47 minut pro MCTQ-MSFcs a 47-49 minut v případě SJL.

Jednotlivé typy metod mají v praxi své výhody, zatímco subjektivní dotazníky lze vyplnit rychle a online, mohou zkreslovat výsledek vlivem aktuální nálady či pocitu únavy. Na druhé straně aktigrafie dokáže perfektně odhlédnout od subjektivních pocitů sledovaného, avšak sama o sobě neposkytuje subjektivní informace. Závěrem lze tedy konstatovat, že třetí cíl byl naplněn a že všechny metody (dotazníky, spánkové deníky i aktigrafie) je vhodné užívat v kombinaci a s ohledem na typ výzkumného prostředí a vzorku.

Limitace a budoucí potenciál

Každá z představených studií má své limity, z nichž mohou vyplývat relevantní doporučení pro budoucí výzkumné záměry.

V případě první studie se jedná především o nevyváženost výzkumného souboru z hlediska zastoupení obou pohlaví, neboť zde markantně převažovaly ženy. Současně s tím jsme si vědomi toho, že vlivem online sběru dat došlo k určitému předvýběru potenciálních účastníků studie. Roli mohl hrát fakt, že každý nemá stejnou možnost přístupu k internetu a především, že nemusí navštěvovat právě webové stránky, kde byly odkazy na studii umístěny.

Druhá studie zkoumala pouze ženy v poměrně velkém věkovém rozmezí bez porovnání s kontrolním souborem, což může být považováno za nevýhodu. Nicméně tím, že byly do výzkumu vyzvány pouze ženy s typickým profilem konzervativní léčby obezity, nedošlo k roztříštění vzorku. Na druhé straně se jedná o studii s nadstandardně dlouhým aktigrafickým měřením, které umožnilo důslednou analýzu cirkadiánního profilu zúčastněných.

Limitem třetí studie je opět nevyváženost zkoumaného souboru z hlediska pohlaví, což stejně jako u předchozího výzkumu, podnítilo vznik navazující studie, která stejným protokolem měří muže. Avšak studii lze považovat za unikátní, a to zejména z hlediska délky aktigrafických záznamů a velikosti souboru, neboť během ní bylo naměřeno přes tisíc týdnů aktigrafických dat.

Na poli představované problematiky se nabízí ještě mnoho výzkumných otázek, které by bylo vhodné v budoucnu zodpovědět, ať už se jedná o doplnění představených výzkumů o další subjekty a vyvážení výzkumných vzorků či o provedení doplňujících studií zaměřených na důkladné prozkoumání konkrétních souvislostí. Silný klinický potenciál má znalost individuálních cirkadiánních rytmů a její využití jako součásti každodenních léčebných strategií.

Závěr

V této práci bylo představeno několik navazujících studií, z nichž jedna druhou postupně inspirovala. Hlavní linií spojující představené studie je souvislost cirkadiánního systému s metabolismem a z tohoto vztahu vyplývající terapeutický potenciál.

V České republice je snaha o komplexní přístup v léčbě obezity, kde se snoubí úprava stravovacích návyků, pohybové aktivity a životního stylu (KBT). Jak se ukazuje, existuje ještě prostor pro zdokonalení celého programu, který spočívá v implementaci znalostí o cirkadiánním systému člověka. Konkrétně by bylo možné upravovat zejména načasování konzumace jídla a fyzické aktivity podle individuálního cirkadiánního rytmu, dále zaměřit pozornost na spánkovou a světelnou hygienu (popřípadě fototerapii), pravidelné uléhání ke spánku a vstávání, včetně dlouhodobé stabilizace cirkadiánního rytmu. Tyto systematické změny, pokud by byly šité na míru konkrétnímu klientovi, by mohly velmi obohatit a zefektivnit konzervativní léčbu obezity a jejich možné zapojení by mohlo zlepšit komplexnost preventivních opatření. Navíc případná přítomnost aktigrafu na zápěstí dokáže dobře reflektovat klientův režim v dlouhodobém měřítku a má pravděpodobně i jistý vliv na udržení motivace během změny životního stylu.

Tato studie zároveň odpovídá na otázku, zda je možné nahradit subjektivní metody objektivními a jaká je míra přesnosti detekce nastavení cirkadiánního systému při jejich samostatném použití. Ukázalo se, že objektivní měření pomocí aktigrafie může směle nahradit subjektivní stanovení cirkadiánních markerů (chronotyp, SJL, střed spánku).

Práce prezentuje několik přístupů ke zkoumání cirkadiánních rytmů a spánkových zvyklostí v České republice a zároveň přináší nové impulzy pro obohacení klinické praxe, zejména obezitologické. Vedle toho reviduje kvalitu již zavedených metod (ovšem v ČR doposud řídce validovaných), a to jak subjektivních, tak objektivních. Navíc přichází s myšlenkou nahrazovat subjektivně měřené parametry těmi objektivními a dokumentuje kvalitu jejich zástupnosti.

Literatura a jiné zdroje

1. ABERLE, J., J. FLITSCH, N. A. BECK, O. MANN, et al. Genetic variation may influence obesity only under conditions of diet: analysis of three candidate genes. Mol Genet Metab, Nov 2008, 95(3), 188-191.
2. ADAN, A. Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychostimulants. Addiction, 1994, 89(4), 455-462.
3. ADAN, A. AND H. ALMIRALL Adaptation and standardization of a Spanish version of the morningness-eveningness questionnaire: individual differences. Personality and Individual Differences, 1990, 11(11), 1123-1130.
4. ADAN, A. AND H. ALMIRALL Horne & Östberg morningness-eveningness questionnaire: A reduced scale. Personality and Individual Differences, 1991, 12(3), 241-253.
5. ADAN, A. AND V. NATALE GENDER DIFFERENCES IN MORNINGNESS–EVENINGNESS PREFERENCE. Chronobiology International, 2002/01/01 2002, 19(4), 709-720.
6. ADAN, A. AND V. NATALE Gender Differences in Morningness–Eveningness Preference. Chronobiology International, 2009, 19(4), 709-720.
7. AFRIDI, A. K., M. SIDDIQUE, M. SAFDAR AND A. KHAN Prevention and treatment of obesity—An overview. Pakistan Journal of Nutrition, 2004, 3(5), 310-317.
8. ANCOLI-ISRAEL, S., R. COLE, C. ALESSI, M. CHAMBERS, et al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. Sleep, 2003, 26(3), 342-392.
9. ANGELES-CASTELLANOS, M., J. MENDOZA AND C. ESCOBAR Restricted feeding schedules phase shift daily rhythms of c-Fos and protein Per1 immunoreactivity in corticolimbic regions in rats. Neuroscience, Jan 5 2007, 144(1), 344-355.
10. ARENDT, J., D. J. SKENE, B. MIDDLETON, S. W. LOCKLEY, et al. Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness. Journal of biological rhythms, 1997, 12(6), 604-617.
11. ARCHER, S. N., D. L. ROBILLIARD, D. J. SKENE, M. SMITS, et al. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference. Sleep, 2003, 26(4), 413-415.
12. ASHER, G., D. GATFIELD, M. STRATMANN, H. REINKE, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. Cell, Jul 25 2008, 134(2), 317-328.
13. ASHWELL, M., T. J. COLE AND A. K. DIXON Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat. Bmj, 1996, 313(7056), 559-560.
14. ASCHOFF, J. Circadian rhythms in man. Science, 1965, 148(3676), 1427-1432.
15. BAEHR, E. K., W. REVELLE AND C. I. EASTMAN Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness–eveningness. Journal of sleep research, 2000, 9(2), 117-127.
16. BAILEY, S. L. AND M. M. HEITKEMPER Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. Chronobiology International, 2001, 18(2), 249-261.
17. BALLOR, D. L. AND E. T. POEHLMAN. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. In., 1994.
18. BARON, K. G. AND K. J. REID Relationship between Circadian Rhythms, Feeding, and Obesity 2015, 243-253.
19. BASS, J. Circadian topology of metabolism. Nature, Nov 15 2012, 491(7424), 348-356.

20. BECKER, S. P., M. A. JARRETT, A. M. LUEBBE, A. A. GARNER, et al. Sleep in a large, multi-university sample of college students: sleep problem prevalence, sex differences, and mental health correlates. Sleep Health, Apr 2018, 4(2), 174-181.
21. BEI, B., J. F. WILEY, J. TRINDER AND R. MANBER Beyond the mean: A systematic review on the correlates of daily intraindividual variability of sleep/wake patterns. Sleep Med Rev, Aug 2016, 28, 108-124.
22. BENEDICT, C., M. HALLSCHMID, A. LASSEN, C. MAHNKE, et al. Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men. Am J Clin Nutr, Jun 2011, 93(6), 1229-1236.
23. BITTENCOURT, L. R. A., R. SANTOS-SILVA, J. A. TADDEI, M. L. ANDERSEN, et al. Sleep complaints in the adult Brazilian population: a national survey based on screening questions. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2009, 5(05), 459-463.
24. BJÖRNTORP, P. AND R. ROSMOND Obesity and cortisol. Nutrition, 2000, 16(10), 924-936.
25. BORBÉLY, A. A. A two process model of sleep regulation. Hum neurobiol, 1982, 1(3), 195-204.
26. BRAINARD, G. C., J. P. HANIFIN, B. WARFIELD, M. K. STONE, et al. Short-wavelength enrichment of polychromatic light enhances human melatonin suppression potency. Journal of pineal research, 2015, 58(3), 352-361.
27. BRAY, G. A. Etiology and pathogenesis of obesity. Clinical Cornerstone, 1999, 2(3), 1-15.
28. BRZEZINSKI, A. Melatonin in humans. New England journal of medicine, 1997, 336(3), 186-195.
29. BUIJS, R. M. AND A. KALSBEEK Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. Nature Reviews Neuroscience, 2001, 2(7), 521-526.
30. BUYSSE, D. J., C. F. REYNOLDS III, T. H. MONK, S. R. BERMAN, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry research, 1989, 28(2), 193-213.
31. CACI, H., O. DESCHAUX, A. ADAN AND V. NATALE Comparing three morningness scales: age and gender effects, structure and cut-off criteria. Sleep Med, Feb 2009, 10(2), 240-245.
32. ÇAKMUR, H. Circadian Rhythm and Chronobiology 2018.
33. CALOGIURI, G., A. WEYDAHL AND E. ROVEDA Effects of sleep loss and strenuous physical activity on the rest-activity circadian rhythm: a study on 500 km and 1,000 km dogsled racers. Biol Res Nurs, Oct 2011, 13(4), 409-418.
34. CANTÓ, C., Z. GERHART-HINES, J. N. FEIGE, M. LAGOUGE, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD+ metabolism and SIRT1 activity. Nature, 2009, 458(7241), 1056-1060.
35. CANUTO, R., A. S. GARCEZ AND M. T. OLINTO Metabolic syndrome and shift work: a systematic review. Sleep Med Rev, Dec 2013, 17(6), 425-431.
36. CAPPUCCIO, F. P., F. M. TAGGART, N.-B. KANDALA, A. CURRIE, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. Sleep, 2008, 31(5), 619-626.
37. CARNEIRO, B. T. AND J. F. ARAUJO The food-entrainable oscillator: a network of interconnected brain structures entrained by humoral signals? Chronobiol Int, Oct 2009, 26(7), 1273-1289.
38. CARPEN, J. D., S. N. ARCHER, D. J. SKENE, M. SMITS, et al. A single-nucleotide polymorphism in the 5′-untranslated region of the hPER2 gene is associated with diurnal preference. Journal of sleep research, 2005, 14(3), 293-297.

39. CARPEN, J. D., M. VON SCHANTZ, M. SMITS, D. J. SKENE, et al. A silent polymorphism in the PER1 gene associates with extreme diurnal preference in humans. J Hum Genet, 2006, 51(12), 1122-1125.
40. CERMAKIAN, N. AND D. B. BOIVIN A molecular perspective of human circadian rhythm disorders. Brain Research Reviews, 2003, 42(3), 204-220.
41. CIARLEGLIO, C. M., K. K. RYCKMAN, S. V. SERVICK, A. HIDA, et al. Genetic differences in human circadian clock genes among worldwide populations. J Biol Rhythms, Aug 2008, 23(4), 330-340.
42. COLLABORATION, N. R. F. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. The Lancet, 2016, 387(10026), 1377-1396.
43. CROWLEY, S. J., C. ACEBO, G. FALLONE AND M. A. CARSKADON Estimating dim light melatonin onset (DLMO) phase in adolescents using summer or school-year sleep/wake schedules. Sleep, 2006, 29(12), 1632-1641.
44. DE SOUZA, L., BENEDITO-SILVA, A. A., PIRES, M. L. N., POYARES, D., TUFIK, S., & CALIL, H. M., et al. Further validation of actigraphy for sleep studies. Sleep, 2003, 26.1: 81-85.
45. DI MILIA, L., P. A. SMITH AND S. FOLKARD Refining the psychometric properties of the circadian type inventory. Personality and Individual Differences, 2004, 36(8), 1953-1964.
46. DI MILIA, L., C. VANDELANOTTE AND M. J. DUNCAN The association between short sleep and obesity after controlling for demographic, lifestyle, work and health related factors. Sleep Med, Apr 2013, 14(4), 319-323.
47. DIBNER, C., U. SCHIBLER AND U. ALBRECHT The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. Annu Rev Physiol, 2010, 72, 517-549.
48. DUFFY, J. F., D. W. RIMMER AND C. A. CZEISLER Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. Behavioral Neuroscience, 2001, 115(4), 895-899.
49. DUPUIS, J., C. LANGENBERG, I. PROKOPENKO, R. SAXENA, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. Nat Genet, Feb 2010, 42(2), 105-116.
50. ELIA, M. Obesity in the elderly. Obesity research, 2001, 9(S11), 244S-248S.
51. ENGLUND, A., L. KOVANEN, S. T. SAARIKOSKI, J. HAUKKA, et al. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. J Circadian Rhythms, May 26 2009, 7, 5.
52. EVERITT, B. J. AND T. HÖKFELT. Neuroendocrine anatomy of the hypothalamus. In Neuroendocrinological Aspects of Neurosurgery. Springer, 1990, p. 1-15.
53. FAUL, F., E. ERDFELDER, A.-G. LANG AND A. BUCHNER G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior research methods, 2007, 39(2), 175-191.
54. FENTON, K., D. MARVICSIN AND C. A. DANFORD An integrative review of sleep interventions and related clinical implications for obesity treatment in children. J Pediatr Nurs, Nov-Dec 2014, 29(6), 503-510.
55. FERRELL, J. M. AND J. Y. CHIANG Circadian rhythms in liver metabolism and disease. Acta Pharm Sin B, Mar 2015, 5(2), 113-122.
56. FIALA, J. AND L. KLEPÁČ Rozdíly v denním průběhu tělesné teploty mezi ranními a večerními typy studentů. Pracovní lékařství, 1988, 40, 202-204.

57. FULLER, P. M., J. LU AND C. B. SAPER Differential rescue of light-and food-entrainable circadian rhythms. Science, 2008, 320(5879), 1074-1077.
58. GAO, Q. AND T. L. HORVATH Neuronal control of energy homeostasis. FEBS Lett, Jan 9 2008, 582(1), 132-141.
59. GARAULET, M. AND P. GOMEZ-ABELLAN Timing of food intake and obesity: a novel association. Physiol Behav, Jul 2014, 134, 44-50.
60. GARAULET, M., Y. C. LEE, J. SHEN, L. D. PARNELL, 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, Mar 2010, 18(3), 364-369.
61. GÓMEZ-ABELLÁN, P., J. A. MADRID, J. M. ORDOVÁS AND M. GARAULET Chronobiological aspects of obesity and metabolic syndrome. Endocrinología y Nutrición (English Edition), 2012, 59(1), 50-61.
62. GONCALVES, B. S., T. ADAMOWICZ, F. M. LOUZADA, C. R. MORENO, et al. A fresh look at the use of nonparametric analysis in actimetry. Sleep Med Rev, Apr 2015, 20, 84-91.
63. GONCALVES, B. S., P. R. CAVALCANTI, G. R. TAVARES, T. F. CAMPOS, et al. Nonparametric methods in actigraphy: An update. Sleep Sci, Sep 2014, 7(3), 158-164.
64. GONNISSEN, H. K., T. C. ADAM, R. HURSEL, F. RUTTERS, et al. Sleep duration, sleep quality and body weight: parallel developments. Physiol Behav, Sep 10 2013, 121, 112-116.
65. GRANDIN, L. D., L. B. ALLOY AND L. Y. ABRAMSON The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. Clin Psychol Rev, Oct 2006, 26(6), 679-694.
66. GREENSPAN, F. S. AND J. D. BAXTER Základní a klinická endokrinologie. Edtion ed.: H & H, 2003. ISBN 8086022560.
67. GRIEFAHN, B., C. KÜNEMUND, P. BRÖDE AND P. MEHNERT Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg: The Validity of a German Version of the Morningness-Eveningness-Questionnaire Developed by Horne and Östberg. Somnologie, 2001, 5(2), 71-80.
68. GUPTA, S. AND A. PATI Characteristics of Circadian Rhythm in Six Variables of Moming Active and Evening Active Healthy Human Subjects. Indian journal of physiology and pharmacology, 1994, 38, 101-101.
69. GUTIERREZ-REPISO, C., F. SORIGUER, E. RUBIO-MARTIN, I. ESTEVA DE ANTONIO, et al. Night-time sleep duration and the incidence of obesity and type 2 diabetes. Findings from the prospective Pizarra study. Sleep Med, Nov 2014, 15(11), 1398-1404.
70. HACHUL, H., M. L. ANDERSEN, L. BITTENCOURT, R. SANTOS-SILVA, et al. A population-based survey on the influence of the menstrual cycle and the use of hormonal contraceptives on sleep patterns in Sao Paulo, Brazil. Int J Gynaecol Obstet, Feb 2013, 120(2), 137-140.
71. HACHUL, H., C. FRANGE, A. G. BEZERRA, C. HIROTSU, et al. The effect of menopause on objective sleep parameters: data from an epidemiologic study in São Paulo, Brazil. Maturitas, 2015, 80(2), 170-178.
72. HAINER, V. Základy klinické obezitologie. Edtion ed.: Grada Publishing, 2004. ISBN 8024702339.
73. HALBERG, F. Some physiological and clinical aspects of 24-hour periodicity. The Journal-Lancet, 1953, 73.1: 20-32.

74. HARB, A., R. LEVANDOVSKI, C. OLIVEIRA, W. CAUMO, et al. Night eating patterns and chronotypes: a correlation with binge eating behaviors. Psychiatry Res, Dec 30 2012, 200(2-3), 489-493.
75. HASTINGS, M. H. Circadian clocks. Current biology, 1997, 7(11), R670-R672.
76. HAUS, E. Chronobiology in the endocrine system. Adv Drug Deliv Rev, Aug 31 2007, 59(9-10), 985-1014.
77. HORÁČEK, J., L. KESNER, C. HÖSCHL AND F. ŠPANIEL Mozek a jeho člověk+ mysl a její nemoc. Edtion ed.: Galén, 2016. ISBN 8074922839.
78. HORNE, J. A. AND O. ÖSTBERG A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. International journal of chronobiology, 1976.
79. CHELLAPPA, S. L., R. STEINER, P. OELHAFEN, D. LANG, et al. Acute exposure to evening blue-enriched light impacts on human sleep. Journal of sleep research, 2013, 22(5), 573-580.
80. CHO, W. S., A. MORGAN, D. ANTONIOS AND M. CHAURASIA Why are patients not compliant to continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for sleep apnoea? International Journal of Surgery, 2013, 11(8), 635.
81. ILLNEROVÁ, H. AND J. VANĚČEK Pineal rhythm in N-acetyltransferase activity in rats under different artificial photoperiods and in natural daylight in the course of a year. Neuroendocrinology, 1980, 31(5), 321-326.
82. INOMATA, Y., M. ECHIZENYA, M. TAKESHIMA, K. SHIMIZU, et al. Validity and reliability of the Japanese version of the Morningness-Eveningness Questionnaire evaluated from actigraphy. Sleep and Biological Rhythms, 2014, 12(4), 289-296.
83. ISLAM, Z., S. AKTER, T. KOCHI, H. HU, et al. Association of social jetlag with metabolic syndrome among Japanese working population: the Furukawa Nutrition and Health Study. Sleep Med, Nov 2018, 51, 53-58.
84. JANEČKOVÁ, D., D. DOSTÁL AND A. PLHÁKOVÁ Kvalita spánku, cirkadiánní preference a zdravý životní styl u vysokoškolských studentů. Praktický lékař, 2013, 93(3), 114-120.
85. JONES, S. E., V. T. VAN HEES, D. R. MAZZOTTI, P. MARQUES-VIDAL, et al. Genetic studies of accelerometer-based sleep measures yield new insights into human sleep behaviour. Nat Commun, Apr 5 2019, 10(1), 1585.
86. KALRA, S. P., M. BAGNASCO, E. E. OTUKONYONG, M. G. DUBE, et al. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. Regulatory Peptides, 2003, 111(1-3), 1-11.
87. KANG, J. H. AND S. C. CHEN Effects of an irregular bedtime schedule on sleep quality, daytime sleepiness, and fatigue among university students in Taiwan. BMC Public Health, Jul 19 2009, 9, 248.
88. KANTERMANN, T., H. SUNG AND H. J. BURGESS Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the Dim Light Melatonin Onset. J Biol Rhythms, Oct 2015, 30(5), 449-453.
89. KARATSOREOS, I. The relationship between circadian disruption and the development of metabolic syndrome and type 2 diabetes. ChronoPhysiology and Therapy, 2014, 137.
90. KATZENBERG, D., T. YOUNG, L. FINN, L. LIN, et al. A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. Sleep, 1998, 21(6), 569-576.
91. KEIS, O., H. HELBIG, J. STREB AND K. HILLE Influence of blue-enriched classroom lighting on students′ cognitive performance. Trends in Neuroscience and Education, 2014, 3(3-4), 86-92.

92. KENNEDY, R. L., K. CHOKKALINGHAM AND R. SRINIVASAN Obesity in the elderly: who should we be treating, and why, and how? Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2004, 7(1), 3-9.
93. KERKHOF, G. A. Inter-individual differences in the human circadian system: a review. Biological psychology, 1985, 20(2), 83-112.
94. KITAMURA, S., A. HIDA, S. ARITAKE, S. HIGUCHI, et al. Validity of the Japanese version of the Munich ChronoType Questionnaire. Chronobiol Int, Aug 2014, 31(7), 845-850.
95. KNUTSON, K. L. Sociodemographic and cultural determinants of sleep deficiency: implications for cardiometabolic disease risk. Soc Sci Med, Feb 2013, 79, 7-15.
96. KO, C. H. AND J. S. TAKAHASHI Molecular components of the mammalian circadian clock. Hum Mol Genet, Oct 15 2006, 15 Spec No 2, R271-277.
97. KOHSAKA, A., A. D. LAPOSKY, K. M. RAMSEY, C. ESTRADA, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. Cell metabolism, 2007, 6(5), 414-421.
98. KRUPP, L. B., N. G. LAROCCA, J. MUIR-NASH AND A. D. STEINBERG The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Archives of neurology, 1989, 46(10), 1121-1123.
99. KUDIELKA, B. M., I. S. FEDERENKO, D. H. HELLHAMMER AND S. WUST Morningness and eveningness: the free cortisol rise after awakening in "early birds" and "night owls". Biol Psychol, May 2006, 72(2), 141-146.
100. KÜHNLE, T. Quantitative analysis of human chronotypes. 2006. PhD Thesis. lmu.
101. LACK, L. AND M. BAILEY Endogenous circadian rhythms of evening and morning types. Sleep Res, 1994, 23, 501.
102. LAERMANS, J., C. BROERS, K. BECKERS, L. VANCLEEF, et al. Shifting the circadian rhythm of feeding in mice induces gastrointestinal, metabolic and immune alterations which are influenced by ghrelin and the core clock gene Bmal1. PLoS One, 2014, 9(10), e110176.
103. LAMIA, K. A., U. M. SACHDEVA, L. DITACCHIO, E. C. WILLIAMS, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. Science, Oct 16 2009, 326(5951), 437-440.
104. LARCHER, S., P. Y. BENHAMOU, J. L. PEPIN AND A. L. BOREL Sleep habits and diabetes. Diabetes Metab, Sep 2015, 41(4), 263-271.
105. LEE, J. A. AND H. S. PARK Relation between sleep duration, overweight, and metabolic syndrome in Korean adolescents. Nutr Metab Cardiovasc Dis, Jan 2014, 24(1), 65-71.
106. LEE, J. H., S. J. KIM, S. Y. LEE, K. H. JANG, et al. Reliability and validity of the Korean version of Morningness-Eveningness Questionnaire in adults aged 20-39 years. Chronobiol Int, May 2014, 31(4), 479-486.
107. LEGER, D., V. BAYON AND A. DE SANCTIS The role of sleep in the regulation of body weight. Mol Cell Endocrinol, Dec 15 2015, 418 Pt 2, 101-107.
108. LEHNKERING, H., A. STRAUSS, B. WEGNER AND R. SIEGMUND Actigraphic investigations on the activity-rest behavior of right- and left-handed students. Chronobiol Int, 2006, 23(3), 593-605.
109. LEPROULT, R., U. HOLMBÄCK AND E. VAN CAUTER Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. Diabetes, 2014, 63(6), 1860-1869.

110. LERDAL, A., A. WAHL, T. RUSTOEN, B. R. HANESTAD, et al. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. Scand J Public Health, 2005, 33(2), 123-130.
111. LERCHL, A. Sustained response of pineal melatonin synthesis to a single one-minute light pulse during night in Djungarian hamsters (Phodopus sungorus). Neuroscience letters, 1995, 198(1), 65-67.
112. LEVANDOVSKI, R., G. DANTAS, L. C. FERNANDES, W. CAUMO, et al. Depression scores associate with chronotype and social jetlag in a rural population. Chronobiol Int, Nov 2011, 28(9), 771-778.
113. LEWY, A. J., V. K. BAUER, S. AHMED, K. H. THOMAS, et al. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. Chronobiol Int, Jan 1998, 15(1), 71-83.
114. LIN, Y. H. AND S. S. GAU Association between morningness-eveningness and the severity of compulsive Internet use: the moderating role of gender and parenting style. Sleep Med, Dec 2013, 14(12), 1398-1404.
115. MACHADO, R. M. AND M. K. KOIKE Circadian rhythm, sleep pattern, and metabolic consequences: an overview on cardiovascular risk factors. Horm Mol Biol Clin Investig, Apr 2014, 18(1), 47-52.
116. MALONE, S. K., B. ZEMEL, C. COMPHER, M. SOUDERS, et al. Social jet lag, chronotype and body mass index in 14-17-year-old adolescents. Chronobiol Int, 2016, 33(9), 1255-1266.
117. MARTIN, J. S., M. HEBERT, E. LEDOUX, M. GAUDREAULT, et al. Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. Chronobiol Int, Apr 2012, 29(3), 295-304.
118. MATTEVI, A. A close look at NAD biosynthesis. Nature Structural and Molecular Biology, 2006. 13 (7), 563-564.
119. MAUKONEN, M., N. KANERVA, T. PARTONEN, E. KRONHOLM, et al. The associations between chronotype, a healthy diet and obesity. Chronobiol Int, 2016, 33(8), 972-981.
120. MECACCI, L., A. ZANI, G. ROCCHETTI AND R. LUCIOLI The relationships between morningness-eveningness, ageing and personality. Personality and Individual Differences, 1986, 7(6), 911-913.
121. MENDOZA, J. Food intake and addictive-like eating behaviors: Time to think about the circadian clock(s). Neurosci Biobehav Rev, Jul 7 2018.
122. MERIKANTO, I., T. LAHTI, E. KRONHOLM, M. PELTONEN, et al. Evening types are prone to depression. Chronobiol Int, Jun 2013, 30(5), 719-725.
123. MIGUEL, M., V. C. OLIVEIRA, D. PEREIRA AND M. PEDRAZZOLI Detecting chronotype differences associated to latitude: a comparison between Horne--Ostberg and Munich Chronotype questionnaires. Ann Hum Biol, Mar-Apr 2014, 41(2), 105-108.
124. MILLER, W. C., D. KOCEJA AND E. HAMILTON A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. International journal of obesity, 1997, 21(10), 941.
125. MINOKOSHI, Y., T. ALQUIER, N. FURUKAWA, Y.-B. KIM, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. Nature, 2004, 428(6982), 569-574.
126. MISTLBERGER, R. E. AND D. J. SKENE Nonphotic entrainment in humans? J Biol Rhythms, Aug 2005, 20(4), 339-352.

127. MOORE, R. Y. AND N. J. LENN A retinohypothalamic projection in the rat. Journal of Comparative Neurology, 1972, 146(1), 1-14.
128. MORRIS, C. J., D. AESCHBACH AND F. A. SCHEER Circadian system, sleep and endocrinology. Mol Cell Endocrinol, Feb 5 2012, 349(1), 91-104.
129. MORTON, G. J., D. E. CUMMINGS, D. G. BASKIN, G. S. BARSH, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature, Sep 21 2006, 443(7109), 289-295.
130. NAKAHATA, Y., M. KALUZOVA, B. GRIMALDI, S. SAHAR, et al. The NAD+-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. Cell, Jul 25 2008, 134(2), 329-340.
131. NATALE, V., D. BALLARDINI, R. SCHUMANN, C. MENCARELLI, et al. Morningness–eveningness preference and eating disorders. Personality and Individual Differences, 2008, 45(6), 549-553.
132. NEUBAUER, A. C. Psychometric comparison of two circadian rhythm questionnaires and their relationship with personality. Personality and Individual Differences, 1992, 13(2), 125-131.
133. NIELSEN, L. S., K. V. DANIELSEN AND T. I. SORENSEN Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. Obes Rev, Feb 2011, 12(2), 78-92.
134. NISHIDA, C., R. UAUY, S. KUMANYIKA AND P. SHETTY The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. Public health nutrition, 2004, 7(1a), 245-250.
135. NOHARA, K., S. H. YOO AND Z. J. CHEN Manipulating the circadian and sleep cycles to protect against metabolic disease. Front Endocrinol (Lausanne), 2015, 6, 35.
136. ORGANIZATION, W. H. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Edtion ed.: World Health Organization, 2000. ISBN 9241208945.
137. ORGANIZATION, W. H. Czech Republic WHO Country Profile. World Health Organization Global Health Observatory Data Repository, 2013, 4.
138. ORGANIZATION, W. H. WHO global coordination mechanism on the prevention and control of noncommunicable diseases: final report: WHO GCM. 2018.
139. PAINE, S. J., P. H. GANDER AND N. TRAVIER The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). J Biol Rhythms, Feb 2006, 21(1), 68-76.
140. PAN, W. AND A. J. KASTIN Leptin: a biomarker for sleep disorders? Sleep Med Rev, Jun 2014, 18(3), 283-290.
141. PAPPA, K. I., M. GAZOULI, E. ANASTASIOU, Z. ILIODROMITI, et al. The major circadian pacemaker ARNT-like protein-1 (BMAL1) is associated with susceptibility to gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract, Feb 2013, 99(2), 151-157.
142. PAQUET, J., A. KAWINSKA AND J. CARRIER Wake detection capacity of actigraphy during sleep. Sleep, 2007, 30(10), 1362-1369.
143. PARSONS, M. J., T. E. MOFFITT, A. M. GREGORY, S. GOLDMAN-MELLOR, et al. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. Int J Obes (Lond), May 2015, 39(5), 842-848.
144. PEEK, C. B., K. M. RAMSEY, B. MARCHEVA AND J. BASS Nutrient sensing and the circadian clock. Trends Endocrinol Metab, Jul 2012, 23(7), 312-318.

145. PHILLIPS, A. J. K., P. VIDAFAR, A. C. BURNS, E. M. MCGLASHAN, et al. High sensitivity and interindividual variability in the response of the human circadian system to evening light. Proc Natl Acad Sci U S A, Jun 11 2019, 116(24), 12019-12024.
146. PLHÁKOVÁ, A., D. DOSTÁL AND D. JANEČKOVÁ Cirkadiánní preference ve vztahu k depresivitě, subjektivní kvalitě spánku a Cloningerovým dimenzím osobnosti. Česká a Slovenská Psychiatrie, 2013, 109(3), 107-114.
147. PORTALUPPI, F., M. H. SMOLENSKY AND Y. TOUITOU Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. Chronobiol Int, Oct 2010, 27(9-10), 1911-1929.
148. PORTALUPPI, F., R. TISEO, M. H. SMOLENSKY, R. C. HERMIDA, et al. Circadian rhythms and cardiovascular health. Sleep Med Rev, Apr 2012, 16(2), 151-166.
149. PUNDUK, Z., H. GUR AND I. ERCAN A reliability study of the Turkish version of the morningness-eveningness questionnaire. Turkish journal of psychiatry, 2005, 16(1), 1-6.
150. QUAN, S. F., B. V. HOWARD, C. IBER, J. P. KILEY, et al. The sleep heart health study: design, rationale, and methods. Sleep, 1997, 20(12), 1077-1085.
151. RAHE, C., M. E. CZIRA, H. TEISMANN AND K. BERGER Associations between poor sleep quality and different measures of obesity. Sleep Med, Oct 2015, 16(10), 1225-1228.
152. RANDLER, C. Gender differences in morningness–eveningness assessed by self-report questionnaires: A meta-analysis. Personality and Individual Differences, 2007, 43(7), 1667-1675.
153. RANDLER, C. Age and gender differences in morningness-eveningness during adolescence. J Genet Psychol, Jul-Sep 2011, 172(3), 302-308.
154. RANDLER, C. AND J. ENGELKE Gender differences in chronotype diminish with age: a meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. Chronobiol Int, Jul 2019, 36(7), 888-905.
155. RANDLER, C., J. HAUN AND S. SCHAAL Assessing the Influence of Sleep-Wake Variables on Body Mass Index (BMI) in Adolescents. Europe's Journal of Psychology, 2013, 9(2), 339-347.
156. RAYNOR, H. A., F. LI AND C. CARDOSO Daily pattern of energy distribution and weight loss. Physiol Behav, Aug 1 2018, 192, 167-172.
157. REINKE, H. AND G. ASHER Crosstalk between metabolism and circadian clocks. Nat Rev Mol Cell Biol, Apr 2019, 20(4), 227-241.
158. RODRIGUES, P. F. S., J. N. S. PANDEIRADA, P. I. MARINHO, P. BEM-HAJA, et al. Morningness–eveningness preferences in Portuguese adolescents: Adaptation and psychometric validity of the H&O questionnaire. Personality and Individual Differences, 2016, 88, 62-65.
159. ROENNEBERG, T., K. V. ALLEBRANDT, M. MERROW AND C. VETTER Social jetlag and obesity. Curr Biol, May 22 2012, 22(10), 939-943.
160. ROENNEBERG, T., R. HUT, S. DAAN AND M. MERROW Entrainment concepts revisited. J Biol Rhythms, Oct 2010, 25(5), 329-339.
161. ROENNEBERG, T., T. KUEHNLE, M. JUDA, T. KANTERMANN, et al. Epidemiology of the human circadian clock. Sleep Med Rev, Dec 2007, 11(6), 429-438.
162. ROENNEBERG, T. AND M. MERROW The Circadian Clock and Human Health. Curr Biol, May 23 2016, 26(10), R432-443.
163. ROENNEBERG, T., A. WIRZ-JUSTICE AND M. MERROW Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. J Biol Rhythms, Feb 2003, 18(1), 80-90.

164. RONNETT, G. V., S. RAMAMURTHY, A. M. KLEMAN, L. E. LANDREE, et al. AMPK in the brain: its roles in energy balance and neuroprotection. J Neurochem, May 2009, 109 Suppl 1, 17-23.
165. ROSENBERG, J., MAXIMOV, II, M. RESKE, F. GRINBERG, et al. "Early to bed, early to rise": diffusion tensor imaging identifies chronotype-specificity. Neuroimage, Jan 1 2014, 84, 428-434.
166. RYU, J. Y., J. S. LEE, H. C. HONG, H. Y. CHOI, et al. Association between body size phenotype and sleep duration: Korean National Health and Nutrition Examination Survey V (KNHANES V). Metabolism, Mar 2015, 64(3), 460-466.
167. SACK, R. L., D. AUCKLEY, R. R. AUGER, M. A. CARSKADON, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. Sleep, 2007, 30(11), 1460-1483.
168. SADEH, A., P. J. HAURI, D. F. KRIPKE AND P. LAVIE The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. Sleep, 1995, 18(4), 288-302.
169. SAMEL, A., H. WEGMANN AND M. VEJVODA Jet lag and sleepiness in aircrew. Journal of sleep research, 1995, 4, 30-36.
170. SAMSON, D. R., G. M. YETISH, A. N. CRITTENDEN, I. A. MABULLA, et al. What is segmented sleep? Actigraphy field validation for daytime sleep and nighttime wake. Sleep Health, Dec 2016, 2(4), 341-347.
171. SANTISTEBAN, J. A., T. G. BROWN AND R. GRUBER Association between the Munich Chronotype Questionnaire and Wrist Actigraphy. Sleep Disord, 2018, 2018, 5646848.
172. SAUVE, A. A., C. WOLBERGER, V. L. SCHRAMM AND J. D. BOEKE The biochemistry of sirtuins. Annu. Rev. Biochem., 2006, 75, 435-465.
173. SCOTT, E. M., A. M. CARTER AND P. J. GRANT Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. Int J Obes (Lond), Apr 2008, 32(4), 658-662.
174. SHI, S. Q., T. S. ANSARI, O. P. MCGUINNESS, D. H. WASSERMAN, et al. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. Curr Biol, Mar 4 2013, 23(5), 372-381.
175. SCHEER, F. A., M. F. HILTON, C. S. MANTZOROS AND S. A. SHEA Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proc Natl Acad Sci U S A, Mar 17 2009, 106(11), 4453-4458.
176. SCHNEIDER, H. J., N. FRIEDRICH, J. KLOTSCHE, L. PIEPER, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. J Clin Endocrinol Metab, Apr 2010, 95(4), 1777-1785.
177. SKOČOVSKÝ, K. D. Psychometrické vlastnosti české verze Dotazníku ranních a večerních typů (MEQ). Sociální procesy a osobnost. Brno: Psychologický ústav FF MU v Brně, 2003, 260-267.
178. SMITH, C. S., S. FOLKARD, R. A. SCHMIEDER, L. F. PARRA, et al. Investigation of morning–evening orientation in six countries using the preferences scale. Personality and Individual Differences, 2002, 32(6), 949-968.
179. SMITH, C. S., C. REILLY AND K. MIDKIFF Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. Journal of Applied psychology, 1989, 74(5), 728.
180. SMITH, M. T., C. S. MCCRAE, J. CHEUNG, J. L. MARTIN, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med, Jul 15 2018, 14(7), 1231-1237.

181. SMOLENSKY, M. H., F. PORTALUPPI, R. MANFREDINI, R. C. HERMIDA, et al. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: acute and chronic common and uncommon medical conditions. Sleep Med Rev, Jun 2015, 21, 12-22.
182. SOKOLOVE, P. G. AND W. N. BUSHELL The chi square periodogram: its utility for analysis of circadian rhythms. Journal of theoretical biology, 1978, 72(1), 131-160.
183. SOLT, L. A., Y. WANG, S. BANERJEE, T. HUGHES, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. Nature, Mar 29 2012, 485(7396), 62-68.
184. SRIDHAR, G. R. AND N. S. SANJANA Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. World J Diabetes, Nov 15 2016, 7(19), 515-522.
185. STEVENS, R. G. AND Y. ZHU Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: is that a problem? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, May 5 2015, 370(1667).
186. STOKKAN, K. A., S. YAMAZAKI, H. TEI, Y. SAKAKI, et al. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. Science, Jan 19 2001, 291(5503), 490-493.
187. STOTHARD, E. R., A. W. MCHILL, C. M. DEPNER, B. R. BIRKS, et al. Circadian Entrainment to the Natural Light-Dark Cycle across Seasons and the Weekend. Curr Biol, Feb 20 2017, 27(4), 508-513.
188. STUTTS, J. C., J. W. WILKINS, J. SCOTT OSBERG AND B. V. VAUGHN Driver risk factors for sleep-related crashes. Accident Analysis & Prevention, 2003, 35(3), 321-331.
189. SUMOVÁ, A. AND H. ILLNEROVÁ Melatonin instantaneously resets intrinsic circadian rhythmicity in the rat suprachiasmatic nucleus. Neuroscience letters, 1996, 218(3), 181-184.
190. SUN, W., Y. HUANG, Z. WANG, Y. YU, et al. Sleep duration associated with body mass index among Chinese adults. Sleep Med, May 2015, 16(5), 612-616.
191. TAHERI, S., L. LIN, D. AUSTIN, T. YOUNG, et al. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. PLoS Med, Dec 2004, 1(3), e62.
192. TAILLARD, J., P. PHILIP, O. COSTE, P. SAGASPE, et al. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. Journal of sleep research, 2003, 12(4), 275-282.
193. TAKAHASHI, J. S., H. K. HONG, C. H. KO AND E. L. MCDEARMON The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. Nat Rev Genet, Oct 2008, 9(10), 764-775.
194. TANKOVA, I., A. ADAN AND G. BUELA-CASAL Circadian typology and individual differences. A review. Personality and Individual Differences, 1994, 16(5), 671-684.
195. THUN, E., B. BJORVATN, T. OSLAND, V. MARTIN STEEN, et al. An Actigraphic Validation Study of Seven Morningness-Eveningness Inventories. European Psychologist, 2012, 17(3), 222-230.
196. TOM, S. E. AND A. B. BERENSON Associations between poor sleep quality and psychosocial stress with obesity in reproductive-age women of lower socioeconomic status. Womens Health Issues, Sep-Oct 2013, 23(5), e295-300.
197. TONETTI, L., S. SAHU AND V. NATALE Circadian preference in Italy and India: A comparative study in young adults. Personality and Individual Differences, 2012, 53(3), 355-358.

198. TORSVALL, L. AND T. ÅKERSTEDT A diurnal type scale. Construction, consistency and validation in shift work. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 1980, 6(4), 283-290.
199. TOUITOU, Y. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. Journal of Physiology-Paris, 2013, 107(4), 323-326.
200. TOUITOU, Y., A. REINBERG AND D. TOUITOU Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. Life Sci, Mar 15 2017, 173, 94-106.
201. TUNE, G. THE INFLUENCE OF AGE AND TEMPERAMENT ON THE ADULT HUMAN SLEEP—WAKEFULNESS PATTERN. British Journal of Psychology, 1969, 60(4), 431-441.
202. TURANYI, C. Z., K. Z. RONAI, R. ZOLLER, O. VEBER, et al. Association between lunar phase and sleep characteristics. Sleep Med, Nov 2014, 15(11), 1411-1416.
203. TUREK, F. W., C. JOSHU, A. KOHSAKA, E. LIN, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. Science, 2005, 308(5724), 1043-1045.
204. VAN DONGEN, H. AND G. A. KERKHOF Human Sleep and Cognition, Part II: Clinical and Applied Research. Edtion ed.: Elsevier, 2011. ISBN 0444538186.
205. VAN SOMEREN, E. J. W., D. F. SWAAB, C. C. COLENDA, W. COHEN, et al. Bright Light Therapy: Improved Sensitivity to Its Effects on Rest-Activity Rhythms in Alzheimer Patients by Application of Nonparametric Methods. Chronobiology International, 2009, 16(4), 505-518.
206. VAN SOMEREN, E. J. W., E. E. O. HAGEBEUK, C. LIJZENGA, P. SCHELTENS, et al. Circadian rest—activity rhythm disturbances in alzheimer's disease. Biological psychiatry, 1996/08/15/ 1996, 40(4), 259-270.
207. VIEIRA, E., E. C. NILSSON, A. NERSTEDT, M. ORMESTAD, et al. Relationship between AMPK and the transcriptional balance of clock-related genes in skeletal muscle. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2008, 295(5), E1032-E1037.
208. VINK, J. M., J. M. VINK, A. S. GROOT, G. A. KERKHOF, et al. Genetic Analysis of Morningness and Eveningness. Chronobiology International, 2009, 18(5), 809-822.
209. VITALE, J. A., E. ROVEDA, A. MONTARULI, L. GALASSO, et al. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend. Chronobiol Int, Apr 2015, 32(3), 405-415.
210. VOINESCU, B. Obesity and metabolic risk were not associated with chronotype in an eastern European sample of workers. Sleep Medicine, 2017, 40, e340.
211. WALKER, R. J., A. N. CHRISTOPHER, M. B. WIETH AND J. BUCHANAN Personality, time-of-day preference, and eating behavior: The mediational role of morning-eveningness. Personality and Individual Differences, 2015, 77, 13-17.
212. WEBB, A. B., N. ANGELO, J. E. HUETTNER AND E. D. HERZOG Intrinsic, nondeterministic circadian rhythm generation in identified mammalian neurons. Proc Natl Acad Sci U S A, Sep 22 2009, 106(38), 16493-16498.
213. Wikipedia: https://cs.wikipedia.org/wiki/Index_t%C4%9Blesn%C3%A9_hmotnosti, citováno 28. 1. 2020).
214. WITTING, W., I. KWA, P. EIKELENBOOM, M. MIRMIRAN, et al. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. Biological psychiatry, 1990, 27(6), 563-572.

215. WITTMANN, M., J. DINICH, M. MERROW AND T. ROENNEBERG Social jetlag: misalignment of biological and social time. Chronobiol Int, 2006, 23(1-2), 497-509.
216. WONG, P. M., B. P. HASLER, T. W. KAMARCK, M. F. MULDOON, et al. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. J Clin Endocrinol Metab, Dec 2015, 100(12), 4612-4620.
217. WREN, A., L. SEAL, M. COHEN, A. BRYNES, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans 2001.
218. WULFF, K., S. GATTI, J. G. WETTSTEIN AND R. G. FOSTER Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. Nat Rev Neurosci, Aug 2010, 11(8), 589-599.
219. XI, B., D. HE, M. ZHANG, J. XUE, et al. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev, Aug 2014, 18(4), 293-297.
220. YOUNG, T., M. PALTA, J. DEMPSEY, J. SKATRUD, et al. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. New England journal of medicine, 1993, 328(17), 1230-1235.
221. YUMUK, V., C. TSIGOS, M. FRIED, K. SCHINDLER, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts, 2015, 8(6), 402-424.
222. ZAVADA, A., M. C. M. GORDIJN, D. G. M. BEERSMA, S. DAAN, et al. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's Morningness-Eveningness score. Chronobiology International, 2009, 22(2), 267-278.
223. ZHANG, Y., R. PROENCA, M. MAFFEI, M. BARONE, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 1994, 372(6505), 425-432.

Přílohy

Kompletní seznam publikací autorky

FÁRKOVÁ, E., ŠMOTEK, M., BENDOVÁ, Z., MANKOVÁ, D., KOPŘIVOVÁ, J. **Chronotype and social jet-lag in relation to body weight, apetite, sleep quality and fatigue**. Biological Rhythm Research. 2019, 2019(v tisku), 1-12. ISSN 0929-1016. DOI: 10.1080/09291016.2019.1630096. **IF 0.773**.

FÁRKOVÁ, E., SCHNEIDER, J., ŠMOTEK, M., BAKŠTEIN, E., HERLESOVÁ, J., KOPŘIVOVÁ, J., ŠRÁMKOVÁ, P., PICHLEROVÁ, D., FRIED, M. **Weight loss in conservative treatment of obesity in women is associated with physical activity and circadian phenotype: a longitudinal observational study**. BioPsychoSocial Medicine. 2019, 13(1), 24. ISSN 1751-0759. DOI: 10.1186/s13030-019-0163-2. **IF 1.197**.

FÁRKOVÁ, E., JANEČKOVÁ, D., KOPŘIVOVÁ, J. **Metabolická onemocnění a jejich souvislost s cirkadiánními rytmy člověka**. Diabetologie - metabolismus - endokrinologie - výživa. 2016, 19(3), 119-124. ISSN 1211-9326.

ŠEBELA, A., KOLENIČ, M., FÁRKOVÁ, E., NOVÁK, T., GOETZ, M. **Decreased need for sleep as an endophenotype of bipolar disorder: an actigraphy study.** Chronobiology International. 2019, 36(9), 1227-1239. ISSN 1525-6073. DOI: 10.1080/07420528.2019.1630631. **IF 2.562**.

ŠMOTEK, M., JANKŮ, K., FÁRKOVÁ, E., KOPŘIVOVÁ, J. **Block the light and sleep well: Evening blue light filtration as a part of cognitive behavioral therapy for insomnia.** Chronobiology International. 2019, 2019(11), 1-12. ISSN 1525-6073. **IF 2.562**.

ANÝŽ, J., BAKŠTEIN, E., DUDYSOVÁ, D., VELDOVÁ, K., KLIKOVÁ, M., FÁRKOVÁ, E., KOPŘIVOVÁ, J., ŠPANIEL, F. **No wink of sleep: population sleep characteristics in response to the brexit poll and the 2016 U.S. presidential election**. Social Science & Medicine. 2019, 222(February), 112-121. ISSN 0277-9536. DOI: 10.1016/j.socscimed.2018.12.024. **IF 3.087**.

BAKŠTEIN, E., MLADÁ, K., FÁRKOVÁ, E., KOLENIČ, M., ŠPANIEL, F., MANKOVÁ, D., KORČÁKOVÁ, J., WINKLER, P., HÁJEK, T. **Crosssectional and within subject seasonality and regularity of hospitalizations: A population study in mood disorders and schizophrenia**. Bipolar Disorders. 2019, 2019(v tisku), 1-9. ISSN 1398-5647. DOI: 10.1111/bdi.12884. **IF 4.936**.

FÁRKOVÁ, E. **Chronotypy – fenomén moderní doby**. ŽIVA. 2019, 2019(6), 10-12.

JANEČKOVÁ, D., WEISSOVÁ, K., FÁRKOVÁ, E., VELDOVÁ, K., LIŠKOVÁ, M., DUDYSOVÁ, D., ŠMOTEK, M., KOPŘIVOVÁ, J., BENDOVÁ, Z. **Ranní ptáče dál doskáče... Ale co sovy?**. In: Horáček, J., Kesner, L., Höschl, C., Španiel, F. Mozek a jeho člověk, mysl a její nemoc. Praha: Galén, 2016, s. 146-152. ISBN: 978-80-7492-283-1.

Seznam tabulek, grafů a obrázků

Tabulka 1 Rozdíly mezi skupinami rozdělenými podle SJL v celém souboru, dále odděleně u žen a mužů

Tabulka 2 Rozdíly mezi skupinami rozdělenými podle MEQ v celém souboru, dále odděleně u žen a mužů

Tabulka 3 Distribuce chronotypů podle pohlaví

Tabulka 4 Objektivní metodou stanovený cirkadiánní fenotyp (CP) a stabilita rytmu mezi dny (IS) a jejich rozdělení v souboru

Tabulka 5 Porovnání aktigrafických parametrů s výsledky dotazníků (MEQ a MCTQ)

Tabulka 6 Porovnání aktigrafických parametrů s výsledky SJLrel (na základě dotazníku MCTQ)

Tabulka 7 Porovnání dat ze spánkového deníku a aktigrafu

Graf 1 Stupně obezity dle BMI

Graf 2 Diskriminace extrémních chronotypů pomocí MSFcs

Graf 3 BMI a jeho změna během účasti ve studii

Graf 4 Míra celkové průměrné aktivity (mesor)

Graf 5 Objektivní měření chronotypu a velikost predikovaných odchylek v porovnání se subjektivními metodami

Obrázek 1 Schéma řízení spánku, role homeostatického a cirkadiánního systému.

Obrázek 2 Světelná synchronizace cirkadiánního systému.

Obrázek 3 Fázově responzní křivka

Spánkový deník

SPÁNKOVÝ DENÍK CHRONOTYPY

NÁRODNÍ ÚSTAV DUŠEVNÍHO ZDRAVÍ

Datum															
Poslední 2h před spaním jsem (ANO - NE)	jedl/a														
	cvičil/a														
	používal/a média (mobil, tablet, pc)														
Do postele jsem ulehl/a v:															
Světlo jsem zhasl/a v:															
Bylo to v obvyklou dobu, kdy chodím spát. ANO-NE															
Trvalo mi usnout (odhadem) ... minut															
Počet nočních probuzení:															
Probudil/a jsem se v:															
K probuzení jsem použil/a budík. ANO-NE															
Vstal/a jsem z postele v:															
Po probuzení jsem se cítil/a: (**1** - vyčerpaný/á až **6** - zcela odpočatý/á)															