

UNIVERZITA KARLOVA

3. lékařská fakulta



Autoreferát dizertační práce

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

Revize subjektivních a objektivních metod stanovení cirkadiálního fenotypu v České republice

Ing. Mgr. Eva Fárková

2020

Školitel: PhDr. Jana Kopřivová, PhD.

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor, předseda oborové rady:

Neurovědy, Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště:

Národní ústav duševního zdraví (NUDZ)

Autor:

Ing. Mgr. Eva Fárková

Školitel:

PhDr. Jana Kopřivová, PhD.

Oponenti:

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Obsah

Souhrn.....	4
Summary.....	5
Úvod.....	6
Cíle práce	6
Studie I.	6
Materiál a Metody	6
Výsledky	7
Diskuze	8
Studie II.	9
Materiál a metody	9
Stanovení cirkadiánního fenotypu.....	10
Výsledky	11
Diskuze	12
Studie III.	13
Materiál a metody	13
Výsledky	13
Diskuze	14
Závěr	16
Zdroje.....	17
Seznam autorčiných publikací	19

Souhrn

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 aktografií. **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 neaktivnějších 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 specifická 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.

Summary

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.

Úvod

Cirkadiánní rytmy jsou endogenní biologické cykly opakující se přibližně s 24hodinovou periodou a u člověka se typicky projevují individuálním načasováním cyklu spánku a bdění, tj. chronotypem. S nastavením cirkadiánních rytmů v kontextu společnosti souvisí sociální jet-lag (SJL) odrážející fázový nesoulad mezi vnitřními biologickými rytmy člověka a rytmy sociálními. S narušením cirkadiánních rytmů a s chronotypem souvisejí poruchy spánku a vznik mnoha civilizačních onemocnění, zejména metabolického systému. Práce představuje soubor tří původních výzkumných prací s následujícími výzkumnými cíli.

Cíle práce

Práce má několik dílčích cílů, jejichž naplnění sledují jednotlivé studie.

- 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 sociálního jet-lagu hraje roli v léčbě obezity.
- 3/ Revidovat běžně užívané metody stanovení chronotypu (dotazníky a aktigrafie) pro budoucí užití v českém prostředí.

Studie I.

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. Stejně projevy jsme předpokládali i u jedinců s večerním chronotypem. Dalším cílem studie bylo ověřit psychometrické vlastnosti dotazníků MEQ a MCTQ.

Materiál a Metody

Sběr dat probíhal online přes webový formulář obsahující kolekci dotazníků (MEQ - Dotazník ranních a večerních preferencí, MCTQ - Mnichovský dotazník chronotypu, PSQI - Pittsburghský index kvality spánku, FSS - Stupnice únavy únavy), které mezi lety 2015-2018 vyplnilo 2 703 účastníků (1964 žen a 739 mužů) napříč celou ČR. Subjekty byly podrobeny screeningu cirkadiánních preferencí a míry SJL. 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.

Do následujících analýz byly zahrnuty pouze osoby ve věku 25–50 let, u nichž lze předpokládat již stabilizovaný cirkadiánní rytmus (Roenneberg et al. 2007) a rovněž pravidelný týdenní režim. Na původním souboru 2 703 účastníků byly provedeny analýzy testující psychometrické vlastnosti použitých dotazníků.

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

Výsledky

Vstupní kritéria studie splnilo celkem 2703 jedinců. Avšak nebot' všechny zkoumané chronobiologické proměnné úzce souvisejí s věkem, byly do následujících analýz zařazeny pouze osoby ve věku 25–50 let, u nichž lze předpokládat již stabilizovaný cirkadiánní rytmus (Roenneberg et al. 2007) a rovněž pravidelný režim. Výsledný vzorek pro cirkadiánní analýzy 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). Chronotyp podle MEQ měl následující distribuci: EE (extrémně večerní typ)=74; RE (spíše večerní typ)=267; N (nevyhraněný 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.

Cirkadiánní analýzy (n=1680):

- Čím nižší byl SJL, tím vyšší hodnoty MEQ byly naměřeny, lze tudíž konstatovat, že směrem k rannímu chronotypu míra sociálního jet-lagu klesá ($F=69,93$; $p<0,001$).
- Čím nižší byl SJL, tím byly evidovány lepší (na 9-bodové škále v průměru o 1,5 bodu) subjektivní pocity po ranním probuzení ($F=38,66$; $p<0,001$) a lepší (na 3-bodové škále v průměru o 0,5 bodu) chuť k jídlu po probuzení ($\chi^2=30,63$; $p<0,001$).
- Čím vyšší byly hodnoty MEQ (směrem k rannímu chronotypu), tím lepší (na 9-bodové škále v průměru o 6 bodů) byly subjektivní pocity po ranním probuzení ($\chi^2=739,32$; $p<0,001$) a stejně byla lepší (na 3-bodové škále v průměru o 1,5 bodu) chuť k jídlu po probuzení ($\chi^2=246,11$; $p<0,001$).

Mezipohlavní rozdíly:

- MUŽI
 - Čím větší SJL byl naměřen, tím byla evidována horší kvalita spánku (vyšší hodnoty PSQI) u mužů ($F=8,18$ a $p<0,001$).
 - Čím nižší byly u mužů hodnoty MEQ (směrem k večernímu chronotypu), tím větší denní únava (vyšší FSS) byla naměřena ($F=3,20$; $p=0,015$).
- ŽENY
 - Čím nižší byly hodnoty MEQ (směrem k večernímu chronotypu), tím vyšší BMI bylo u žen pozorováno ($F=2,63$; $p=0,033$).

Nástrojové analýzy (n=2703):

- Byl prokázán silně významný vztah mezi MEQ a MSFcs z MCTQ (Spearman's Rho=-0,73, $p < 0,001$). Schopnost dotazníku MCTQ určit extrémní chronotyp (senzitivita) byla 59% pro ranní a 76% pro večerní chronotypy, zatímco specificita byla 63 % pro extrémně ranní chronotypy a 62 % pro extrémně večerní chronotypy.

Diskuze

Studie doplňuje předchozí práce (Adan a Natale 2002; Roenneberg et al. 2007; Randler 2007; Kitamura et al. 2014; Randler a Engelke 2019). Hlavní výzkumnou hypotézou bylo, že skóre MEQ bude souviset s mírou SJL. Čím nižší bude skóre v MEQ (odpovídá spíše večernímu chronotypu), čím 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 určujícím faktorem pro subjektivní hodnocení kvality spánku (PSQI). Naše práce 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 tehajwanskou 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). Souvislost BMI s mírou SJL prokázaly již předešlé studie (Wittmann et al. 2006; Randler et al. 2013; Pan a Kastin 2014; Larcher et al. 2015; Roenneberg a Merrow 2016), 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).

Souběžně byly provedeny analýzy zaměřené na vzájemný vztah použitých nástrojů v kontextu 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. Počet mužů a žen nebyl stejný, ženy byly ve vzorku 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 vyplnila online baterii. Dále byli vyloučeni účastníci léčení pro psychiatrické či závažná somatická onemocnění (včetně spánkové apnoe) a byla zahrnuta pouze ta data od účastníků, která byla kompletní a zaštitěná 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.

Studie II.

Hlavní výzkumnou otázkou bylo, zda existuje souvislost mezi individuálním chronotypem a jeho stabilitou znázorněnou pomocí sociálního jet-lagu 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:

a) Čím časnější je CP (nižší hodnota akrofáze) a čím stabilnější je rytmus (vyšší interdaily stabilita (IS)), tím úspěšnější bude léčba (větší změna BMI (dBMI)).

b) Aktigrafické parametry se změny v důsledku změny hmotnosti, což povede k lepšímu spánku (nižší aktivita během nejméně aktivních hodin dne (L5)) a více aktivity (větší aktivita během neaktivnějších hodin dne M10 a mesor). Neočekáváme žádné změny v délce spánku.

c) 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).

Materiál a metody

Po dobu tří měsíců v letech 2016-2018 byla sledováno 92 obézních žen a žen s nadváhou, které poprvé vstoupily do programu konzervativní léčby obezity (nezahrnovala chirurgické zákroky ani farmakologickou léčbu). Účastnice podstoupily antropometrická měření (tělesná výška, hmotnost, obvod pasu a boků) a zároveň byly podrobeny screeningu jejich chronotypu a míry SJL pomocí MEQ a MCTQ. Při vstupu byla každá účastnice vybavena aktigrafem (MindG actigraph od Mindpax.me), který měla nosit na zápěstí nedominantní ruky nepřetržitě po celou dobu účasti ve studii. Dlouhodobá aktigrafie pro stanovení cirkadiálního fenotypu (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) a jeho stabilitu byla zaměřena na následující parametry (Gupta a Pati 1994; Lee et al. 2014; van Someren et al. 1996; Witting et al. 1990): 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 neaktivnějších 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 činila 2,6 měsíce (průměrně 79,6 dní, s rozsahem 32-101 dnů).

Kritéria pro zařazení do studie byla: věk 18+ až před-menopauzální věk, BMI $\geq 25,0$ 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/nedostatečné délce aktigrafického

záznamu. Nakonec bylo do analýz zařazeno 75 účastnic (průměrný věk 36,5; SD 8,3, rozsah 18-50). Na základě úbytku hmotnosti (hodnota rozdílu BMI; BMI na konci mínus BMI na začátku studie, dále jen 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 změna stavu. Změna hmotnosti do + -2kg v průměrné výšce (v měřeném souboru 1,68 m) odpovídá změně BMI (dBMI) o +0,7 kg/m².

Aktigramy (záznamy z aktigrafických zařízení) 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 a byly prováděny (kromě detekce spánku) 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. Denní spánek byl definován jako všechny zjištěné doby spánku, ke kterým došlo během jednoho dne (24 hodin). Z analýz byly vyloučeny úseky, kdy bylo zařízení umístěné mimo zápěstí. 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 skupinových rozdílů.

Stanovení cirkadiálního fenotypu

Pro stanovení CP jedince byla použita nově vytvořená škála založená na akrofázi rytmu v pohybové aktivitě měřené aktigrafem. Nejvyšší hodnoty akrofáze odpovídají denní době, kdy fyzická aktivita u jedince kulminuje (Gupta a Pati 1994). 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). 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). Mezní body pro tyto 3 skupiny byly: časný/ranní fenotyp: akrofáze <13,9, střední/nevyhraněný fenotyp: akrofáze 13,9–16,0 a pozdní/večerní fenotyp: akrofáze >16,0 (jako nevyhraněný fenotyp bylo stanoveno 50% jedinců kolem mediánu).

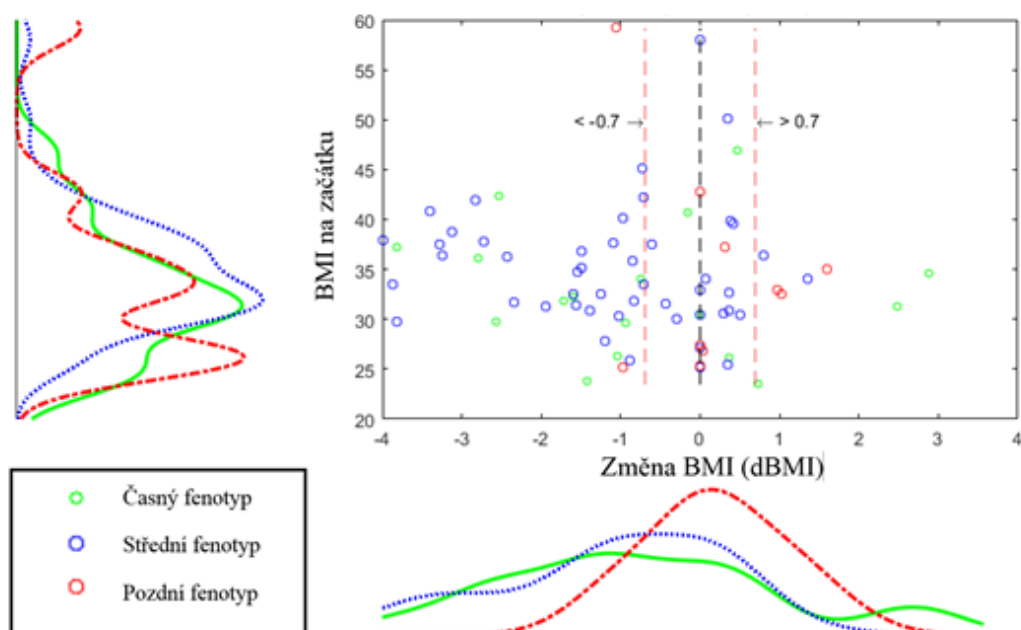
Podobně jako akrofázi k MEQ jsme vybrali IS jako objektivní ekvivalent k SJL. V literatuře však neexistuje standardizovaný postup pro kategorizaci společenských povinností a IS. Studie však ukázaly, že IS přímo souvisí s amplitudou rytmu a expozicí světlu (van Someren et al. 1996; Witting et al. 1990). I přesto, že IS není dokonalým ekvivalentem SJL, jedná se o nejbližší parametr založený na aktigrafii odkazující na stabilitu cirkadiálního rytmu. IS totiž může kvantifikovat nesoulad mezi cirkadiálním a sociálním časem, neboť 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 absolutním hodnotám SJL, $r=-0,29$; $p=0,011$) 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). Hodnoty SJL byly spárovány s hodnotami pro IS a na základě práce 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 1. Mezní hodnoty pro tyto 3 skupiny byly: stabilní: IS 0,58-1, mírně nestabilní: IS 0,44-0,57, nestabilní: IS 0-0,43.

Výsledky

Na základě počátečního BMI při vstupu do studie (viz graf 1) mělo téměř 21% žen nadváhu ($BMI \geq 25$ kg/m²) a 79% bylo obézních ($BMI \geq 30$ kg/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).

BMI a jeho změna během účasti ve studii.



Graf 1 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/m² nad nebo pod původní BMI.

- Čím dřívější akrofáze (směrem k rannímu chronotypu) byla naměřena, tím spíše se dařilo sledovaným ženám zhubnout ($F=3,146$; $p=0,049$).
- Nárůst BMI v průběhu studie se ukázal jako faktor snižující celkovou míru denní aktivity (mesor), ($F=3,821$; $p=0,027$).
- Počáteční míra denní aktivity, tedy aktigrafické parametry mesor ($F=8,461$; $p<0,001$) a M10 ($F=11,035$; $p<0,001$) se ukázala jako lépe udržitelná na vyšších hodnotách v těch případech, pokud má jedinec stabilní cirkadiánní rytmus (IS).

Diskuze

Podle jedné z hlavních hypotéz jsme očekávali, že ženy s časným fenotypem (časná akrofáze) a se stabilnějším rytmem (tj. vysoká 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 et al. (2018), kde byl u pozdních typů pomalejší úbytek hmotnosti při dietní intervenci dáván do souvislosti pozdějším příjmem potravy (Raynor et al. 2018).

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 (Maukonen et al. 2016; Ballor et al. 1994; 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 započítáním, 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 Vitale et al. (2015) kde autoři nezjistili žádný rozdíl v hodnotách mesoru 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 přibírajících 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 et al. (2015) se pro hubnutí jeví jako důležité mít stabilní rytmus, spíše než mít ranní nebo večerní preferenci, 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. Výzkumný soubor není na první pohled vyvážený 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 (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. Zkoumaný vzorek tvořil vybranou populaci žen navštěvujících konzervativní program pro hubnutí a jsme si vědomi, že tyto závěry nelze zobecnit pro celou populaci obézních lidí. Soubor také neobsahoval porovnání se zdravými ženami. Studie, které by zahrnovaly zdravé jedince, 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.

Studie III.

Následná studie byla zaměřená na porovnání subjektivních a objektivních cirkadiálních a spánkových parametrů neboť dosud 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 SJL nebo chronotyp. Naším cílem bylo porovnat vypočtené parametry z aktigrafie s chronotypem a skórem dotazníku pro SJL, aby byla zjištěna přesnost užívaných metod v chronobiologii.

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 relativní hodnota SJL (SJLrel). Kritéria pro vyloučení byla následující: méně než 20 zaznamenaných platných dnů aktigrafie a BMI>55kg/m² (což 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 neaktivnějších 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 další 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 pětinasobné křížové validace. Všechny extrakce funkcí byly (kromě detekce spánku) provedeny na surových datech z aktigrafie. Všechny analýzy a statistické výpočty byly provedeny pomocí Matlab 2018b.

Výsledky

S MEQ bylo významně korelováno více aktigrafických parametrů: Akrofáze, střední doba spánku - 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 ($p = 0,075$). Shrnuto v tabulce 1. Data ze spánkových deníků významně korelovala s MEQ: DMS, DiaryMSFcs a MCTQ MSFcs: střední doba spánku dle deníku - DMS, DiaryMSFcs (u všech $p < 0,0001$). Pro SJLrel (MCTQ) se ukázal jako nejužitečnější prediktor SJLActi (a DiarySJL taktéž korelovala s SJLrel, $p < 0,0001$).

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

Parametr	MEQ			MSFcs		
	Odhadovaný Koeficient	Bonferroni p-hodnota	MEQ <i>r</i> Korelace	Odhadovaný Koeficient	Bonferroni p-hodnota	MSFcs <i>r</i> 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 1 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 ($p = 0,075$).

- 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.

Diskuze

Užití objektivních i subjektivních metod ve studiu cirkadiálních rytmů a spánku má své výhody a nevýhody. Pro zpřehlednění byla provedena srovnávací analýza několika cirkadiálních a spánkových parametrů z dotazníků, spánkových deníků a aktigrafů: akrofáze, střední doby spánku, 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 kolektiv (Thun et al. 2012). Tento závěr 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, čímž se prokazuje, že MEQ cirkadiální 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 uvádějící, 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). Stejně tak Vitale a kolektiv 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 uspokojivá,

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 pouze 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 případě a nikoliv 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 dostupné 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).

Závěr

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. Pro zřehlednění následuje shrnující tabulka.

	STUDIE I.	STUDIE II.	STUDIE III.
NÁZEV	SKRÍNINK CHRONOTYPŮ A MÍRY SOCIÁLNÍ JET-LAGU V ČESKÉ REPUBLICCE	KONZERVATIVNÍ LÉČBA OBEZITY U ŽEN V SOUVISLOSTI S CIRKADIÁNNÍM FENOTYPEM A FYZICKOU AKTIVITOU	SUBJEKTIVNÍ VERSUS OBJEKTIVNÍ PARAMETRY CIRKADIÁNNÍCH RYTMŮ A SPÁNKU
CÍLE	ověření metrických schopností v česku užívaných dotazníků v českém jazyce prověření souvislosti chronotypu a SJL navzájem a s kvalitou spánku, denní únavou a sociodemografickými parametry	prověření cirkadiánních parametrů a parametrů fyzické aktivity v závislosti na úspěšnosti v konzervativním léčebném programu u obézních žen	ověření zástupnosti subjektivních metod objektivními a určení přesnosti detekce nastavení cirkadiánního systému při jejich samostatném použití
VÝSLEDKY	dotazníky mají dobrou úroveň validity a reliability a je tedy vhodné je dále klinicky a výzkumně užívat čím časnější chronotyp, tím nižší míra SJL čím vyšší míra SJL, tím větší ranní únava a horší chuť k jídlu po probuzení večerní chronotyp u mužů vede k významně větší denní únavě večerní chronotyp u žen vede k významně vyššímu BMI	čím je časnější akrofáze (časnější fenotyp jedince), tím efektivněji je konzervativní léčba obezity čím horší stabilita rytmu, tím spíše se snížila fyzická aktivita během programu a tím spíše pacientka nezhubla	očekávaná odchylka v měření je 7–8 bodů na stupnici MEQ očekávaná odchylka měření je 45–49 minut na stupnici MCTQ spánkové deníky měří spánkové a cirkadiánní parametry prakticky stejně spolehlivě, jako aktigrafie
ZÁVĚR	chronotyp a SJL má smysl sledovat a zkoumat vzhledem k vysoké prevalenci obezity v ČR další výzkum se zaměřením na obezitu a souvislost její léčby s cirkadiánním profilem u žen	aktigrafie má velký potenciál v léčbě obezity, umožňuje dlouhodobé sledování cirkadiánního nastavení jedince a zároveň podává cenné informace o množství a načasování fyzické aktivity subjektivní metody jsou náchylné na zkreslení a jejich výsledky mohou být často ovlivněny současnou únavou nebo náladou jedince, byla další studie zaměřena na prozkoumání možnosti jejich náhrady metodami objektivními	dotazníky MEQ a MCTQ lze nahradit aktigrafickým měřením, přičemž je nutno počítat s mírnou odchylkou v měření spánkové deníky z hlediska hlavních otázek (čas uléhání a vstávání z lůžka apod) nepřinášejí k aktigrafii kromě spánkové latence žádnou novou informaci

Cílem první studie bylo prověřit vzájemné souvislosti chronotypu a SJL a jejich vztah ke kvalitě spánku, denní únavě a sociodemografickým parametrům, jako je pohlaví, věk, BMI apod. Zároveň byly ověřovány metrické schopnosti dotazníků v českém jazyce, kde bylo zjištěno, že metrické vlastnosti českých verzí jsou srovnatelné se zahraničními. Výsledky ukázaly, že skóre MEQ negativně koreluje s mírou SJL, tedy čím časnější chronotyp, tím nižší míra SJL. Čím vyšší byla míra SJL, tím větší byla ranní únava a horší chuť k jídlu po probuzení. Stejně tak čím více večerní chronotyp, tím byla ranní únava větší a chuť k jídlu po probuzení horší. Dále muži s večerním chronotypem pociťovali významně větší denní únavu, než ženy a ženy s večerním chronotypem zase vykazovaly vyšší BMI.

Na základě prvního výzkumu byly formulovány výzkumné otázky zaměřené na souvislost BMI a cirkadiánního nastavení u žen. Ve spolupráci s obezitologickou klinikou proveden fokusovaný výzkum

zaměřující se na obézní vzorek ženské populace. Aktigrafem byl měřen vliv cirkadiálního fenotypu, míry SJL a fyzické aktivity na změnu BMI. Výsledkem bylo zjištění, že úspěch programu snižování tělesné hmotnosti je ovlivněn cirkadiálním fenotypem a fyzickou aktivitou, která je zase ovlivněna mírou SJL. Tyto fenomény má tedy smysl sledovat společně a do klinické praxe aplikovat jejich případnou a adekvátní úpravu.

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, kde jsme hledali aktigrafické protějšky k subjektivně měřeným spánkovým a cirkadiálním parametrům, které považujeme za náchylné k nadhodnocení nebo podhodnocení v závislosti na aktuálním stavu jedince, jeho únavě či náladě. Tato studie odpovídá na otázku, zda je možné nahradit subjektivní metody stanovení cirkadiálních markerů objektivními a jaká je míra přesnosti detekce nastavení cirkadiálního systému při jejich samostatném použití. 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.

Zdroje

ADAN, A. AND V. NATALE Gender differences in Morningness-Eveningness preference. *Chronobiology International*, 2002/01/01 2002, 19(4), 709-720.

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.

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.

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.

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.

GUPTA, S. AND A. PATI Characteristics of Circadian Rhythm in Six Variables of Morning Active and Evening Active Healthy Human Subjects. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 1994, 38, 101-101.

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.

HORNE, J. A. AND O. ÖSTBERG A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International journal of chronobiology*, 1976.

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.

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.

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.

LARCHER, S., P. Y. BENHAMOU, J. L. PEPIN AND A. L. BOREL Sleep habits and diabetes. *Diabetes Metab*, Sep 2015, 41(4), 263-271.

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.

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.

- 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.
- 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.
- ORGANIZATION, W. H. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Edition ed.: World Health Organization, 2000. ISBN 9241208945.
- PAN, W. AND A. J. KASTIN Leptin: a biomarker for sleep disorders? *Sleep Med Rev*, Jun 2014, 18(3), 283-290.
- 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.
- RANDLER, C. Gender differences in morningness–eveningness assessed by self-report questionnaires: A meta-analysis. *Personality and Individual Differences*, 2007, 43(7), 1667-1675.
- 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.
- 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.
- RAYNOR, H. A., F. LI AND C. CARDOSO Daily pattern of energy distribution and weight loss. *Physiol Behav*, Aug 1 2018, 192, 167-172.
- ROENNEBERG, T., K. V. ALLEBRANDT, M. MERROW AND C. VETTER Social jetlag and obesity. *Curr Biol*, May 22 2012, 22(10), 939-943.
- 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.
- ROENNEBERG, T. AND M. MERROW The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol*, May 23 2016, 26(10), R432-443.
- 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.
- 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.
- SANTISTEBAN, J. A., T. G. BROWN AND R. GRUBER Association between the Munich Chronotype Questionnaire and Wrist Actigraphy. *Sleep Disord*, 2018, 2018, 5646848.
- SOKOLOVE, P. G. AND W. N. BUSHHELL The chi square periodogram: its utility for analysis of circadian rhythms. *Journal of theoretical biology*, 1978, 72(1), 131-160.
- 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.
- TANKOVA, I., A. ADAN AND G. BUELA-CASAL Circadian typology and individual differences. A review. *Personality and Individual Differences*, 1994, 16(5), 671-684.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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.

YUMUK, V., C. TSIGOS, M. FRIED, K. SCHINDLER, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*, 2015, 8(6), 402-424.

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.

Seznam autorčiných publikací

FÁRKOVÁ, E., ŠMOTEK, M., BENDO VÁ, Z., MANKOVÁ, D., KOPŘIVOVÁ, J. **Chronotype and social jetlag in relation to body weight, appetite, 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., BENDO VÁ, 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.

ŠMOTEK, M., FÁRKOVÁ, E., MANKOVÁ, D., KOPŘIVOVÁ, J. **Evening and night exposure to screens of media devices and its association with subjectively perceived sleep: Should „light hygiene“ be given more attention?** *Sleep Health* 2019 - přijato