

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program:

Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor:

Molekulární biologie a biochemie organismů



Jarmila Havelková

Neurohumorální regulace tělesné hmotnosti ve vztahu ke spánku

Sleep related neurohumoral regulation of weight management

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: Mgr. Jitka Tomešová

Praha, 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce, ani její podstatná část, nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 25. 7. 2018

Podpis:

Poděkování:

Mé velké poděkování patří Mgr. Jitce Tomešové za odborné vedení, vstřícnost při konzultacích, trpělivost a věcné rady při vypracování této bakalářské práce. V neposlední řadě děkuji také své rodině a blízkým, jež jsou mi po celou dobu mého studia oporou.

Abstrakt

V posledních 30 letech se potvrzuje, že alarmující nárůst obézních pacientů souvisí i s délkou a kvalitou spánku. Neurohumorální odpověď na krátké trvání a nízkou kvalitu spánku vede ke snížení hladiny melatoninu, leptinu a orexinu a ke zvýšení hladiny kortizolu, ghrelinu a neuropeptidu Y. Taková nesprávná regulace přispívá jednak k nadměrnému příjmu energeticky denzní stravy, jednak k omezení energetického výdeje během fyzické aktivity. Bakalářská práce sumarizuje dostupné recentní informace o vzájemném vztahu spánku a obezity se zaměřením na hormony a peptidy účastnící se regulace procesů udržení energetické rovnováhy, včetně možného využití jejich mechanismů při regulaci tělesné hmotnosti.

Klíčová slova: obezita, příjem potravy, spánek, cirkadiánní rytmicita, leptin, ghrelin, melatonin, kortizol, neuropeptid Y, orexin

Abstract

Over the past three decades, it has been confirmed that the alarming increase in number of obese patients is related to the sleep duration and its quality. Neurohumoral response to short sleep duration and poor sleep quality leads to decreased levels of melatonin, leptin and orexin, as to increased levels of cortisol, ghrelin and neuropeptide Y. Such an inaccurate regulation contributes both to excessive intake of energy-dense diet and to the reduction of energy expenditure during physical activity. The bachelor thesis summarizes recent information about the relationship of sleep and obesity, focusing on hormones and peptides involved in the regulation of energy balance processes, including the possibility to use their mechanisms for weight control.

Key words: obesity, food intake, sleep, circadian rhythmicity, leptin, ghrelin, melatonin, cortisol, neuropeptide Y, orexin

Seznam použitých zkratek

11 β -HSD	11β-hydroxysteroid dehydrogenase, 11β-hydroxysteroidní dehydrogenáza
α -MSH	α-melanocyte stimulating hormone, α-melanocyt stimulující hormon
AASM	American Academy of Sleep Medicine, Americká Akademie Spánkové Medicíny
ACTH	adrenocorticotropic hormone, adrenokortikotropní hormon
ADH	antidiuretic hormone, antidiuretický hormon
AgRP	agouti-related protein
ARAS	ascending reticular activating system, ascendentní retikulární aktivační systém
Arc	arcuate nucleus, nucleus arcuatus
ASPD	advanced sleep phase disorder, syndrom předsunuté fáze
AVČR	Akademie věd České republiky
AVP	arginine vasopressin, arginin vasopresin
BIA	bioelectrical impedance analysis, bioelectrická impedanční analýza
BMAL1	brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein-1
BMI	body mass index, index tělesné hmotnosti
CA	coupling agent
cAMP	cyclic adenosine monophosphate, cyklický adenosin monofosfát
CART	cocaine-and amphetamin-regulated transkript, kokain-amfetamin regulovaný transkript
CK ϵ/δ	casein kinase ϵ/δ, kasein kináza ϵ/δ
CLOCK	circadian locomotor output cycles kaput
CNS	central nervous systém, centrální nervový systém
CRE	cAMP response element
CREB	cAMP response element binding protein
CRH	corticotropin-releasing hormone, kotikotropin-uvolňující hormon
CRY	CRYPTOCHROME protein
<i>Cry1, Cry2</i>	geny <i>Cryptochrome 1</i> a <i>Cryptochrome 2</i>
ČVSSM	Česká společnost pro výzkum spánku a spánkové medicíny
DSPD	delayed sleep phase disorder, syndrom zpožděné fáze

DMH	dorsomedial hypothalamus, dorzomediální hypothalamus
EEG	elektroencefalogram
EKG	elektrokardiogram
EMG	elektromyogram
EOG	elektrookulogram
GABA	γ-aminobutyric acid, γ-aminomáselná kyselina
GH	growth hormone, růstový hormon
GHSR	growth hormone secretagogue receptor, ghrelinový receptor
GIT	gastrointestinal tract, gastrointestinální trakt
GLUT4	glukózový transportér typu 4
GRP	gastrin-releasing peptide, gastrin-uvolňující peptid
ICOS	International Classification of Sleep Disorders, Mezinárodní klasifikace poruch spánku
H	hypothalamus
<i>h11βHsd1</i>	human 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 gene, lidský 11β-hydroxysteroidní dehydrogenáza 1 gen
<i>hBmall</i>	human brain and muscle Arnt-like protein-1 gene, lidský brain and muscle Arnt-like protein-1 gen
<i>hGr</i>	human glucocorticoid receptor gene, lidský glukokortikoidní receptor gen
<i>hPer2</i>	human Period 2 gene, lidský Period 2 gen
IL-6	interleukin 6
INSR	insulin receptor, inzulínový receptor
KOR	cortisol, kortizol
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LEP	leptin
LepR	leptin receptor, leptinový receptor
LHA	lateral hypothalamus area, laterální oblast hypothalamu
MBH	mediobasal hypothalamus, mediobazální hypothalamus
MC	melanocortin, melanokortikální
MEQ	Morningness/Eveningness Questionnaire, Dotazník ranních a večerních typů

mRNA	messenger ribonucleic acid , messengerová ribonukleotidová kyselina
MT1, MT2	melatonin receptor 1 a 2 , melatoninový receptor 1 a 2
N (NREM)	non-rapid eye movement , spánek bez rychlého pohybu očí
N1, N2, N3	jednotlivé části spánkové fáze N
NPY	neuropeptide Y , neuropeptid Y
NPY Y1	neuropeptide Y Y1 receptor , neuropeptid Y Y1 receptor
OB	bulbus olfactorius
OX	orexiny
OX1R, OX2R	orexin receptor 1 a 2 , orexinový receptor 1 a 2
OxA	orexin A
OxB	orexin B
PACAP	pituitary adenylate cyclase-activating protein , hypofyzární adenylát cyklázu-aktivující protein
PEPCK	phosphoenolpyruvate carboxykinase , fosfoenolpyruvát-karboxykináza
PER	PERIOD protein
	<i>Per1, Per2, Per3</i> geny Period 1, 2 a 3
PFA	perifornical area , perifornikální oblast
PLC	phospholipase c , fosfolipáza C
POMC	preopimelanocortin , preopiomelanokortin
PSG	polysomnograf
PVN	paraventricular nucleus , paraventrikulární jádro
PVT	paraventricular thalamic nucleus , paraventrikulární thalamické jádro
PrRP	prolactin-releasing peptide , proklatin-uvolňující peptid
R (REM)	rapid eye movement , spánek s rychlými očními pohyby
RBP4	retinol binding protein 4 , retinol-vázající protein 4
REV-ERB	reverse erythroblastosis virus
RHT	retinohypothalamic tract , retinohypothalamický trakt
RLS	restless legs syndrome , syndrom neklidných nohou
ROR	retinoic acid-related organ receptor
SCN	suprachiasmatic nuclei , suprachiasmatická jádra
SDS	standart deviation score , skóre standartní odchylky

SNS	sympathetic nervous systém, sympatický nervový systém
STH	somatotropic hormone , somatotropický hormon
TAG	triacylglycerol
TF	transcriptional factor , transkripční faktor
TNF- α	tumor necrosis factor-α
VIP	vasoactive intestinal peptide , vasoaktivní střevní polypeptid
W	wakefulness phase, fáze bdělosti
WHO	World Health Organisation , Světová zdravotnická organizace

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Obezita	2
2.1	Definice.....	2
2.2	Prevalence a trendy	3
2.3	Základní příčiny	4
2.4	Komorbidity	4
2.5	Léčba.....	5
3	Spánek.....	6
3.1	Definice.....	6
3.2	Fáze spánku.....	6
3.2.1	Non-rapid-eye-movement fáze.....	7
3.2.2	Rapid-eye-movement fáze.....	8
3.3	Chronotypy.....	8
3.4	Vnitřní hodiny	9
3.5	Poruchy spánku	10
4	Hormony a signální molekuly biologických hodin a periferních tkání.....	11
4.1	Molekuly neuronů SCN – vnitřní centrální hodiny.....	11
4.2	Melatonin	14
4.2.1	Využití v klinické léčbě a terapii.....	14
4.2.2	Melatonin a obezita	15
4.3	Kortizol	15
4.3.1	Využití v klinické léčbě a terapii.....	16
4.3.2	Kortizol a obezita	16
4.4	Leptin a ghrelin	16
4.4.1	Cyklus a vzájemné působení	16
4.4.2	Leptin a spánek	17
4.4.3	Ghrelin a spánek.....	17
4.5	Inzulin	18
4.5.1	Inzulin, obezita a spánek	18
4.6	Neuropeptid Y.....	20
4.7	Orexiny.....	20
4.7.1	Mechanismus působení	21
4.7.2	Orexiny, spánek a obezita	22
4.8	Propojení drah a vzájemný vliv hormonů a peptidů.....	23
5	Závěr	25
6	Seznam použitých literárních zdrojů.....	26
7	Seznam použitých webových zdrojů.....	34

8	Seznam obrázků, tabulek a rovnic.....	35
---	---------------------------------------	----

1 Úvod

Celosvětově se stala obezita a s ní spojené zdravotní komplikace problémem, jehož rozvoj podporuje narůstající prosperita zemí spojená se snazší dostupností potravin, zejména energeticky bohatých, a celkovým poklesem fyzické aktivity. Život ve 21. století představuje dobu techniky, která přináší mnohá úskalí negativně ovlivňující naše zdraví. V městském prostředí všudypřítomné veřejné osvětlení, mobilní telefony, neustálý pobyt za monitory počítačů a televizních obrazovek a výše zmíněné faktory ovlivňují naše tělo více, než by se mohlo zdát, a mnohdy vedou k rozvoji metabolických a spánkových poruch, vedoucích k nárůstu hmotnosti a zvýšenému riziku obezity.

Centra v mozku ovlivňující naše hormonální hladiny hrají důležitou roli při přijímání signálů z vnějšího okolí a jejich zpracování a následně v regulaci dalšího příjmu potravy, metabolismu, nárůstu tělesné tukové tkáně a režimu spánku. Pozornosti se tedy v posledních letech začíná dostávat především neurotransmiterům, obzvláště hypothalamickým neuropeptidům, jež se účastní právě signálních drah vedoucích k regulaci aktivity a funkcí periferních tkání. Pochopení celkového obrazu a propojení jednotlivých drah by mohlo vést k porozumění mechanismům, jež vedou ke zdravotním obtížím a otevřít cestu k vývoji účinných léčebných postupů včetně nových léků. Cílem práce je osvětlit tyto hlavní spánkem ovlivněné mechanismy regulace energetické rovnováhy.

2 Obezita

2.1 Definice

Obezita je definována podle Světové zdravotnické organizace (World Health Organisation, WHO) jako „*nadměrná akumulace tukové tkáně, která představuje zdravotní riziko*“ (URL 1). Je klasifikována stupnicí indexu tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI) a obezitě odpovídá BMI nad 30 kg/m² (výpočet viz Rovnice 1). Kategorizaci BMI uvádí **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.** Nevýhodou indexu tělesné hmotnosti je, že nezhledňuje tělesné složení jedince, proto je třeba posoudit další parametry, jako je obvod pasu a zastoupení svalové a tukové tkáně v těle. K tomu slouží tělesné analyzátoři založené na bioelektrické impedanční analýze (BIA).

$$\text{BMI} = \frac{\text{tělesná hmotnost (kg)}}{\text{tělesná výška (m}^2\text{)}}$$

Rovnice 1: Výpočet Body Mass Index

Nejen v České republice se pro děti i mladistvé do 18 let věku užívá vytvořených percentilových grafů BMI. Referenční normou je pro tyto grafy Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže (Lhotská a kol., 1991). Pásmo širší normy tvoří oblast mezi 3. a 97. percentilem. Nadváha u dítěte odpovídá BMI na 90. – 97. percentilu, při vyšším percentilu BMI lze již hovořit o obezitě. Další možný užívaný systém hodnocení tělesné hmotnosti pro děti a adolescenty do osmnácti let je skóre směrodatné odchylky (standart deviation score, SDS) (Cole, 2012).

Tabulka 1: Váhové kategorie podle stupnice BMI

Kategorie	Hodnota BMI
Těžká podvýživa	16,5 a méně
Podváha	16,5 - 18,5
Ideální váha	18,5 – 25,0
Nadváha	25,0 – 30,0
Obezita 1. stupně	30,0 – 35,0
Obezita 2. stupně	35,0 – 40,0
Obezita 3. stupně (extrémní)	nad 40,0

2.2 Prevalence a trendy

Obezita se vyskytuje globálně, výsledky několika studií (Wijnhoven a kol., 2013; von Ruesten a kol., 2011; Ogden a kol., 2014; Flegal a kol., 1998) ukazují rapidní nárůst prevalence u dětí i dospělých mezi lety 1976 - 2008. Nárůst se netýká pouze Spojených států, ale i většiny prosperujících zemí, jako je Švédsko (Neovius a kol., 2006), Velká Británie a další (von Ruesten a kol., 2011). Celosvětově obézní ženy převyšují podíl obézních mužů, a to o 4 % v roce 2016, ve kterém bylo obézních 13 %, a zároveň jsou zřejmé rozdíly mezi různými socioekonomickými či etnickými skupinami (URL 1). Nejvíce obézních žije ve Spojených státech. Afroameričané a Američané hispánského či mexického původu zde mají výrazně vyšší incidenci jak obezity, tak s ní spojených komorbidit (Cossrow a Falkner, 2004).

V minulosti byly jako ohniska obezity označovány prosperující země a bohatství spojené s dostatkem surovin, dnes však můžeme pozorovat posun epidemie i do zemí chudších a do oblastí s horší dostupností kvalitního vzdělání (Popkin a Gordon-Larsen, 2004).

2.3 Základní příčiny

Jedním z hlavních faktorů, které přispívají vzniku obezity, je nadměrný příjem energie z nevhodně složené stravy a nedostatečná fyzická aktivita. Závažnost těchto faktorů je podporována vývojem společnosti v prosperujících zemích, a naopak nedostatečným zajišťováním vzdělání v zemích chudších a zemích stížených ekonomickou krizí či válečnými konflikty.

Existují jevy, související s postupnou urbanizací a sociálními změnami, mezi jejichž neblahé důsledky patří právě trend vzrůstající prevalence obezity. Jako hlavní příčiny můžeme jmenovat například bezproblémovou dostupnost energeticky bohatých potravin, stres a životní styl spojený se sedavými zaměstnáními a vyšší hladinu světelného znečištění (Hölker a kol., 2010), které negativně ovlivňují lidský organismus, a přispívají tak vzniku nadváhy a obezity. Na druhé straně jsou země, ve kterých nemají přístup ke kvalitnímu vzdělání ani děti, ani dospělých, což přispívá k rozvoji životního stylu vedoucího k nárůstu tělesné hmotnosti.

Mezi další faktory přispívající vzniku nadváhy a obezity se řadí psychické obtíže a onemocnění, například deprese (Luppino a kol., 2010), metabolická onemocnění (Greenfield a Campbell, 2004) i spánkové poruchy (Reiter a kol., 2012).

2.4 Komorbidity

Přidružená onemocnění vyskytující se spolu s obezitou jsou prokazatelně hypertenze, dyslipidémie, diabetes mellitus II. typu, inzulinová rezistence, glukózová intolerance, spánková apnoe, artritida a další (Pi-Sunyer, 1999). Hypertenze, dyslipidémie a diabetes mellitus 2. typu vedou v kombinaci s obezitou a dalšími příznaky mnohdy k metabolickému syndromu (Alberti a kol., 2005), který má za následek zvýšený vznik kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Obezita není vždy rizikovým faktorem pouze v kombinaci s výše uvedenými, ale i samotná může mít přímý vliv na vznik KVO a některá nádorová onemocnění (Mandviwala a kol., 2016). Obezita byla prokázána také jako rizikový faktor pro vznik rakoviny střeva, jater, žlučníku, ledvin, dále rakoviny prsu, děložní sliznice, vaječníků a prostaty (URL 1).

2.5 Léčba

Léčba obezity je složitá a zahrnuje v první řadě změnu základních opatření vázaných na životní styl jedince. Úprava stravy, fyzické aktivity a celkově denního, potažmo nočního, režimu jsou v případě obézního pacienta těmi nejdůležitějšími. Dále se doporučuje psychoterapie, u obézních trpících depresí se často v počátcích léčby indikují také antidepresiva.

Jednoznačná medikamentózní léčba obezity zatím neexistuje, je však předmětem výzkumu již několik let. Aktuální výzkum se soustředí na peptidy gastrointestinálního traktu a jejich působení na centrální nervový systém (CNS). V nedávné době došla na půdě Akademie věd České republiky (AVČR) doktorka Lenka Maletínská s kolegy (2015) k zajímavým závěrům ohledně analogů proklatin-uvolňujících peptidů (prolactin-releasing peptide, PrRP), coby možných prostředků k léčbě obezity. V rámci jejich experimentu prokazatelně snížila jak tělesnou hmotnost, tak příjem potravy a přenos triacylglycerolů (TAG) do adipocytů u obézních myší periferní aplikace lipidizovaných analogů PrRP do podkoží.

3 Spánek

3.1 Definice

Jeden z nejdůležitějších fyziologických procesů pro nejen lidský organismus, ale podobně také pro všechny ostatní doposud prostudované savce a ptáky, je spánek (Taillard a kol., 2003). Jedná se o stav utlumení organismu na úrovni fyzické i psychické. Periodicky se v různých fázích mění projevy základních tělesných funkcí, jako mozková aktivita, svalový tonus či citlivost k prostředí.

Vizuální záznam spánku lze získat komplexním vyšetřením zvaným polysomnografie (PSG), které zkoumá hned několik projevů stavu bdělého i stavu spánku. Tomuto záznamu zpravidla předchází zaznamenávání informací o spánku daného člověka, tedy vedení spánkového deníku a záznam subjektivních pocitů a názoru okolí (Silva a kol., 2007; Johns, 1991).

Celonoční polysomnografie je komplexní vyšetření, ze kterého získáme data z elektroencefalografu (EEG), elektrookulogramu (EOG), elektromyogramu (EMG), který sleduje submentální svaly a dalšího EMG, sledujícího přední svaly holení obou nohou, dále elektrokardiografu (EKG) a z přístrojového pozorování dechu (Moser a kol., 2009). Povinné vybavení, potřebné vzdělání personálu, doporučení jak a kde měřit a další předpisy pro akreditovaná pracoviště, kde se PSG provádí, udává pro Českou republiku Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu (ČSVSSM, URL 2). Ve Spojených státech jsou tyto informace v sepsaném manuálu „The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and technical Specifications“ s každoročními inovacemi (Iber a kol., 2007; Berry a kol., 2017), vytvořeném Americkou akademií spánkové medicíny (AASM).

3.2 Fáze spánku

Základní fáze, mezi kterými lidský organismus v průběhu spánku osciluje, jsou fáze dělené podle rychlých pohybů očí na non-rapid-eye-movement (N, dříve NREM) a rapid-eye-movement (R, dříve REM) (Taillard a kol., 2003). Tyto dvě fáze se v průběhu spánkové epizody, tedy času, kdy spíme nejdéle - obvykle v noci, periodicky střídají v přibližně devadesátiminutových intervalech nazývaných spánkový cyklus a mají odlišné projevy. S věkem se mění podíl a délka trvání jednotlivých fází (Ohayon a kol., 2004).

Fázím N a R přechází stav bdělosti označovaný jako W (zkratka pochází opět z anglického pojmu wakefulness). Udržení bdělého stavu a pozornosti je možné díky části retikulární formace - ascendentní retikulární aktivační systém (ARAS) v mozku, jež reguluje množství a typ informací, které dosáhnou do mozkové kůry. Dále se na bdělosti podílí orexinová signalizace (Willie a kol., 2003).

3.2.1 Non-rapid-eye-movement fáze

N fáze u zdravých jedinců do 36 let tvoří asi 75 až 80 % spánkového cyklu (Obrázek 1) a dělí se na N1, N2 a N3. **Fáze N1** je počáteční část usínání a je na PSG zaznamatelná jako první odlišná fáze po fázi W, přechod od bdělého stavu do stavu spánku. V této fázi může být počínající proces spánku snadno narušen například zvukem zavíraných dveří či hlasem v hlasitosti běžné mluvy, případně lehkým dotykem. Trvá velmi krátce, většinou několik minut.

Fáze N2 je část, která by se dala označit jako pravý spánek, tvoří asi 40-50 % spánkového cyklu a člověk v této fázi nereaguje na hlas o hlasitosti standardního rozhovoru. Lze člověka označit jako spícího, avšak snahy o vyrušení lze pozorovat na EEG jako tzv. K-komplexy, které běžně nastávají před spánkovými vřeteny (spiny), vlnami stoupající a klesající mozkové aktivity. Jsou patrné změny na EEG záznamu mozkové aktivity, osoba určitým způsobem reaguje na zvukový podnět z okolí, ale nevzbudí se do stavu bdělosti.

Fáze N3 je část zvaná spánek hluboký, vlny aktivity mozku jsou takzvané pomalé vlny (slow-waves), které tvoří 20 a více procent ze záznamu epizody. Tato třetí část fáze je nazývána delta spánek podle zachycených delta vln. Na záznamu se naopak téměř nevyskytují spánková vřetena ani K-komplexy.

Po proběhnutí fáze N1 se následně v epizodách opakují již jen N2 a N3, dokud nenastane fáze R. Posléze se střídají pouze fáze N2 a R, toto střídání probíhá v několika cyklech asi čtyřikrát až pětkrát za noc. První perioda trvá mezi pěti a dvaceti minutami a prodlužuje se v průběhu celé noci, načež samovolné probuzení nastává většinou právě v R fázi (Ambler, 2006).

3.2.2 Rapid-eye-movement fáze

Tato fáze tvoří asi 20 až 25 % spánkové epizody. S výjimkou svalů ovládajících pohyby očí má veškeré hladké svalstvo nízký tonus. Na EEG lze zaznamenat vlny s vysokou frekvencí, ale nízkou hodnotou procházejícího proudu. Dále se tato fáze vyznačuje sněním a nastává zpravidla až devadesát minut po začátku spánku fází N (Ganong, 2005).

Measure	Night 1		Night 2	
	Mean \pm SD	Range	Mean \pm SD	Range
Sex (M/F)	11/17	N/A	11/17	N/A
Age (y)	28.6 \pm 7.4	19.0–44.0	28.6 \pm 7.4	19.0–44.0
Body mass index (kg/m ²)	24.2 \pm 4.0	18.0–34.2	24.2 \pm 4.0	18.0–34.2
Total recording time (min)	495.7 \pm 29.1	443.0–543.5	487.0 \pm 38.8	415.2–567.6
Total sleep time (min)	432.9 \pm 53.4	295.5–521.0	402.7 \pm 63.5	258.0–518.0
Sleep efficiency (%)	87.3 \pm 9.2	62.7–99.5	82.6 \pm 10.8	59.5–96.3
Wake after sleep onset (min)	24.6 \pm 15.4	1.2–71.5	84.3 \pm 51.9	18.7–211.8
Arousal index (events/h)	12.8 \pm 4.9	6.8–24.7	15.2 \pm 4.8	6.5–24.9
Time in stage N1 (min)	11.6 \pm 10.9	1.0–44.0	17.5 \pm 12.9	2.5–64.0
Time in stage N2 (min)	262.4 \pm 46.5	180.0–357.5	237.9 \pm 44.8	165.5–319.5
Time in stage N3 (min)	62.3 \pm 28.8	4.5–111.0	56.6 \pm 25.9	15.5–107.5
Time in non-REM sleep (min)	336.3 \pm 49.4	243.5–447.0	311.9 \pm 47.9	228.0–432.5
Time in REM sleep (min)	96.6 \pm 21.5	51.5–133.0	90.8 \pm 27.6	30.0–146.5
Sleep onset latency (min)	36.1 \pm 39.3	0.2–149.5	5.0 \pm 8.9	0.5–34.0
Latency to stage 3/4 (min)	25.9 \pm 17.1	2.0–80.0	35.0 \pm 34.9	12.5–161.0
Latency to REM stage (min)	108.9 \pm 48.0	51.0–242.5	108.7 \pm 56.7	31.0–294.0

REM, rapid eye movement; SD, standard deviation.

Obrázek 1: Charakteristika zdravých účastníků studie a jejich polysomnografické výsledky (převzato z Azarbarzin a kol., 2015)

3.3 Chronotypy

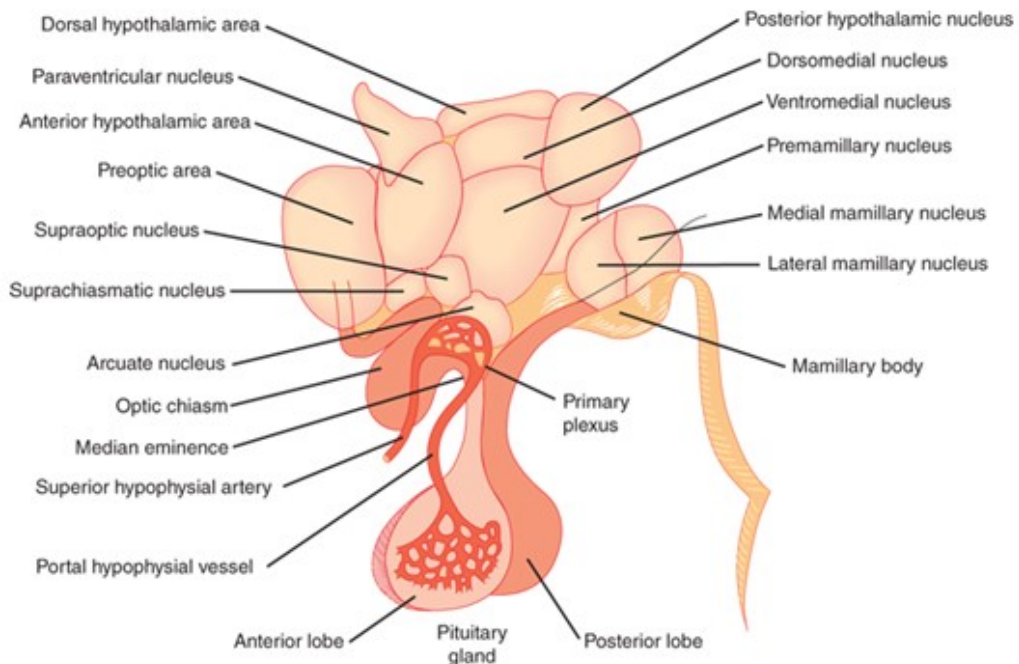
Člověk je diurnální tvor s aktivní fází přes den a odpočinkem v podobě spánku přes noc. Obvyklá doba počátku aktivity a usínání se u lidí liší, podle čehož je můžeme rozřadit do dvou skupin, tzv. chronotypů. Laicky se setkáváme s pojmy „skřivani“, takzvaný ranní typ, a „sovy“, večerní typ. K takovému rozřazení slouží dotazník ranních a večerních typů (Mornigness/Eveningness Questionnaire, MEQ) (Horne a Ostberg, 1976).

Vzájemně se tyto dva základní chronotypy odlišují v základních parametrech, jako je tělesná teplota měřená v různých denních či nočních časech a v průběhu spánku, osobní potřeba odpočinku, spánku, denní režim, pocity únavy, čilosti a aktivita v průběhu dne a noci.

3.4 Vnitřní hodiny

Řízení fyziologických procesů a chování v kontextu s prostředím je komplexní mechanismus. Ve snaze lokalizovat a definovat místo či oblasti mozku, které se na tomto podílí, se užívá pojem vnitřní hodiny. Jedná se o centrum řízení cirkadiálních rytmů člověka, tedy zhruba 24hodinových, kterých je nespočet a jsou regulovány v průběhu každého dne v závislosti na stimulech z okolního prostředí, včetně střídání dne a noci, teploty okolí aj. (Meijer a kol., 2010).

Za regulaci procesů, jako jsou udržení stálé tělesné teploty, příjem potravy, bdění a spánek a další, zodpovídá několik oblastí se zvýšenou hustotou neuronů v hypothalamu, nazývaných jádra (Obrázek 2).



Obrázek 2: Lidský hypothalamus se schematickým zobrazením hypofyzárních cév (převzato z Barrett a kol., 2015)

Oblasti, které spravují a synchronizují vnitřní hodiny rozličných tkání i samostatných buněk se nazývají suprachiasmatická jádra (suprachiasmatic nuclei, SCN) a nacházejí se v mediální části předního regionu hypothalamu (Ganong, 2005). Neurální spojení gangliových fotosenzitivních buněk oka s SCN vede skrze optický nerv a optické chiasma a nazývá se retinohypothalamický trakt (RHT). Procesu přenosu informace se účastní

neurotransmitter glutamát a hypofyzární adenylátcyklázu-aktivující polypeptid (PACAP) (Hannibal, 2006).

3.5 Poruchy spánku

Kategorií spánkových poruch je podle Mezinárodní klasifikace poruch spánku (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) celkem sedm. Nejčastější jsou poruchy z kategorie nespavostí a kategorie poruchy dýchání vázané na spánek, mezi které spadá například spánková apnoe, s níž se často obézní pacienti potýkají (Vgontzas a kol., 1994). Dále jsou to kategorie parasomnie, centrální poruchy s hypersomnolencí, kam spadá hlavně narkolepsie a hypersomnie. Pátou kategorií tvoří poruchy pohybu spojené se spánkem, například syndrom neklidných nohou (restless legs syndrom, RLS), poruchy cirkadiálního rytmu spánku a bdění a dvě oddělené skupiny nemocí pod označením Appendix A (somatické a neurologické nemoci spojené se spánkem) a Appendix B (další poruchy spánku navozené návykovými látkami). Všechny tyto kategorie se dále dělí podskupiny nemocí (Sateia, 2014).

Poruchy cirkadiálních rytmů spánku a bdění stojí například za syndromem zpožděné fáze (delayed sleep phase disorder, DSPD) a syndromem předsunuté fáze (advanced sleep phase disorder, ASPD), nemocí ze směnného systému a nemocí ze změny časových pásem, označované jako jet lag syndrom (Zisapel, 2001).

4 Hormony a signální molekuly biologických hodina periferních tkání

Je známo několik hormonálních cyklů, které udržují naše tělo ve zhruba 24hodinovém rytmu a zároveň se synchronizují s prostředím, ve kterém žijeme. Ve výzkumech z posledních let, zabývajících se touto problematikou, se ukazuje, že hormonální rovnováha a cirkadiánní rytmy jsou úzce propojeny. Signály pro běh a synchronizaci cirkadiánních rytmů a kolísání hladin hormonů, jež například myši mají podobně nastavené jako lidé, zprostředkovává především denní světlo, kterému musíme být pro správné fungování organismu vystavováni. Tyto cykly samy o sobě, ale i ve vzájemné interakci, následně ovlivňují metabolismus, spánek, potřebu příjmu stravy a další aspekty spojené s regulací tělesné hmotnosti (Kim a kol., 2015). Kromě SCN vykazují cirkadiánní rytmicitu nezávislou na centrálních vnitřních hodinách i periferní tkáně (Gómez-Santos a kol., 2009).

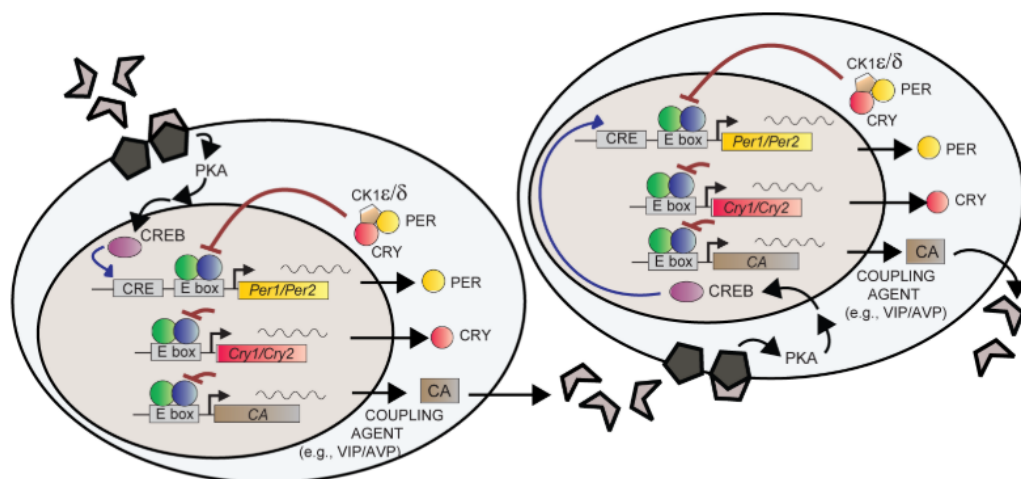
Důležitou roli v procesu udržování energetické rovnováhy v těle hrají mimo jiné tuková tkáň, ať už bílá nebo hnědá, játra, slinivka břišní, ledviny, slezina, štítná žláza a další (Bartness a kol., 2001). Tuková tkáň je s mozkem propojena senzoryckými vstupy a vlastní endokrinní funkcí. Mozek naopak ovlivňuje metabolismus tukové tkáně skrze vnitřní eferentní dráhy, sympatikus i parasympatikus (Bartness a kol., 2001). Další regulaci periodicity periferních tkání zajišťuje rytmický příjem potravy a účastní se jí látky jako leptin, ghrelin, neuropeptid Y a inzulin (Ríos-Lugo, 2010).

4.1 Molekuly neuronů SCN – vnitřní centrální hodiny

Suprachiasmatická jádra jsou heterogenní struktury předního regionu hypothalamu, obsahující celkem asi 20 000 neuronů. Kromě neurotransmiterů inhibiční ionotropní γ -aminomáselné kyseliny (γ -aminobutyric acid, GABA) a excitačního glutamátu, sekretovaných neurony v této oblasti, byla prokázána přítomnost několika dalších peptidů. Ty jsou v dorsomediální a ventrolaterální části SCN secernovány v odlišné míře. Peptid převážně exprimovaný v dorzální části je antidiuretický hormon (ADH, někdy též arginin vasopresin, AVP) a v části ventrální jsou to vasoaktivní střevní polypeptid (vasoactive intestinal peptide, VIP) a gastrin-uvolňující peptid (gastrin-releasing peptide, GRP)(Mohawk a Takahashi, 2011). Tyto peptidy zprostředkovávají komunikaci mezi

neurony v rámci suprachiasmatických jader v hypothalamu, zajišťují interakci s neurony v dalších oblastech mozku a jsou označovány jako „coupling agents“. Aktivují na cyklickém adenosinmonofosfátu (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) závislou kaskádu. Ta vede k vazbě cAMP response element-binding proteinu (CREB) proteinu na cAMP response element (CRE) (znázorněno na Obrázek 3), což umožní aktivaci transkripce genů vnitřních hodin (tzv. clock genů). Aktivace transkripce zahrnuje nasednutí specifických transkripčních faktorů (TF) do oblasti enhanceru, tzv. E-boxu, který je v promotorové upstream oblasti vůči samotným clock genům (Gekakis, 1998).

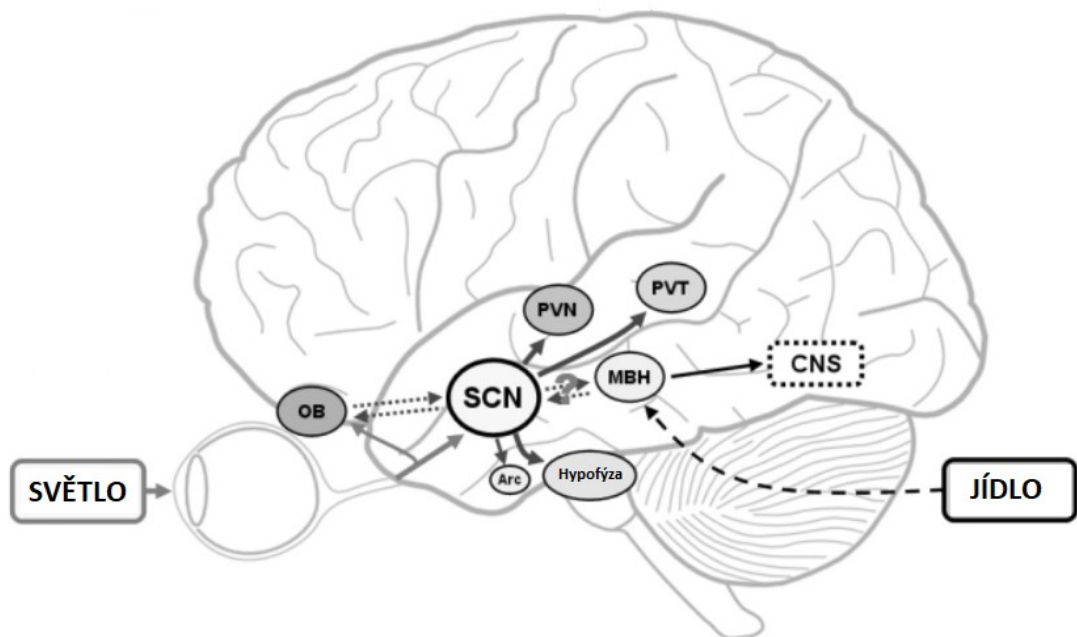
Savčího molekulárního mechanismu vnitřních hodin se tedy účastní několik TF, které regulují transkripci clock genů *Period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*) a *Cryptochrome* (*Cry1* a *Cry2*), a vytváří tak autoregulační zpětnou smyčku. Tyto TF tvoří aktivační komplex ve formě heterodimeru proteinů CLOCK a BMAL1 (regulace transkripce proteinu BMAL1 se účastní tzv. „orphan“ receptory z rodiny REV-ERB a ROR (Guillaumond a kol., 2005). Naproti tomu produkty zmíněných genů, jejichž rytmicita závisí na fosforylaci v cytosolu, zprostředkované kasein kinázami v komplexu CK1 ϵ/δ , PER a CRY, posléze inhibují svou vlastní transkripci působením na komplex CLOCK:BMAL1 v jádře. Do jádra jsou transportovány jako PER/CRY heterodimer, jež se tvoří v cytosolu při zvýšené koncentraci samostatných proteinů PER a CRY. Oba proteiny posléze podléhají proteasomální degradaci (Ko a kol., 2010).



Obrázek 3.: Model intracelulárních vazebných mechanismů v populaci simulovaných buněk SCN (upraveno dle Ko a kol., 2010).

Studie Turek a kol. (2005) jasně prokázala, že mutace genu pro TF CLOCK u myši vede k obezitě, zvýšení příjmu potravy a vykazují rozvoj metabolického syndromu, hypoinzulinémií a další komorbidity. U extrémně obézních žen byla prokázána souvislost množství tukové tkáně s vyšší variabilitou clock genů *hPer2* a *hBmall* (Gómez-Santos a kol., 2009). S expresí zmíněných clock genů signifikantně korelovala úroveň expimace dalších genů souvisejících s účinkem glukokortikoidů a regulací hladiny glukózy krvi (*hGr* a *h11βHsd1*), přičemž v odpovědi na účinek clock genů se rychleji projevila viscerální tuková tkáň.

System vnitřních hodin je autoregulační a zajišťuje cirkadiální rytmicitu signálních molekul, jež dále působí v rámci eferentních drah za účasti neurotransmiterů GABA, glutamátu a dalších, vedoucích do rozličných oblastí mozku, včetně hypofýzy (jak znázorňuje Obrázek 4), jež skrze sympatický nervový systém (SNS) vysílají impulsy do periferních tkání, jako jsou tuková tkáň, ledviny, štítná žláza a další, a skrze parasympatický nervový systém pro játra, slinivku břišní, opět štítnou žlázu a další (Bartness a kol., 2001).



Obrázek 4: Cirkadiální hodiny v SCN a dalších oblastech mozku. Světlo generuje cirkadiální rytmus v SCN, a zdá se, že tato jádra fungují jako synchronizátor dalších cirkadiálních hodin v různých oblastech mozku. Metabolický signál, například příjem potravy, může do CNS přicházet přes oblast dorzomediálního hypothalamu, která také vykazuje cirkadiální rytmicitu. OB: bulbus olfactorius, SCN: suprachiasmatická jádra, PVN: paravetrikulární jádro, PVT: paraventriculární jádra thalamu, MBH: mediobazální hypothalamus, Arc: nucleus arcuatus CNS: centrální nervová soustava (upraveno dle Kwon a kol., 2011).

Mezi nejdůležitější signální dráhy vedoucí k ovlivnění buněk periferních tkání patří hormony adenohipofýzy adrenokortikotropní hormon (ACTH) a růstový hormon (GH, někdy též somatotropní hormon, STH), jež se účastní regulace sekrece kortizolu.

4.2 Melatonin

Melatonin (N-acetyl-5-metroxytryptamin) je vylučován epifýzou, endokrinní žlázou, jež je součástí mezimozku a sestává se ze dvou typů buněk, neuroglií a pinealocytů. Jeho hladina v krvi se liší v průběhu dne a noci, denní hodnoty jsou nižší než noční a nejvyšších hodnot zpravidla dosahuje mezi půlnocí a třetí hodnou ranní. Vylučování hormonu je regulováno SCN, které posílá do mozku signál vyvolaný vystavením organismu dennímu světlu a který následně stimuluje epifýzu k produkci a okamžitému uvolnění hormonu. Melatonin potom zpětně ovlivní SCN přes receptory MT1 a MT2, přítomné v neuronech těchto jader (Koziróg a kol., 2011; Pévet, 2016). Díky této regulaci je pro buňky organismu možné vnímat úbytek denního světla a reagovat za pomoci systému vnitřních hodin, tedy zvyšováním koncentrace melatoninu v krvi.

Z krve prostupuje melatonin přes hematoencefalickou bariéru do likvoru a dalších tělních tekutin. Melatoninem tělo reguluje ospalost, usínání a vstávání, dále tělesnou teplotu, která se v průběhu dne liší. Protože je tento hormon jedním z hlavních aktérů při aktivaci hnědé tukové tkáně, při narušení jeho cyklu a při abnormální hladině melatoninu v krvi může být negativně ovlivněna kardiometabolická regulace. Studie Koziróg a kol. (2001) ukazuje, že podávání melatoninu snižuje krevní tlak a další studie (shrnuto v Zisapel, 2001) dokazují zlepšení kvality spánku, jež je důležitý pro správnou neurohumorální regulaci tělesné hmotnosti a příjem adekvátního množství stravy.

Neméně důležitá je funkce melatoninu při regulaci hladiny kortizolu inhibicí ACTH za účasti receptoru MT1 (Torres-Farfan a kol., 2003), syntézy a sekrece, ale i funkce inzulinu, který je stěžejní pro signální dráhu ovlivňující metabolismus glukózy (Robeva a kol., 2008). a vylučování leptinu, opět za účasti MT1 (Alonso-Vale, 2006).

4.2.1 Využití v klinické léčbě a terapii

V současné době je k dispozici několik přípravků dostupných bez lékařského předpisu a využívaných při podpůrné léčbě některých poruch spánku nebo při obtížích spojených s časovým posunem, například u dlouhých letů do vzdálených časových pásem. Jednou

z takových spánkových poruch je DSPS. Melatonin je často doporučován v kombinaci s dalšími léčebnými postupy, jako je fototerapie, nicméně další vedlejší účinky a efektivita možné klinické léčby by měla být předmětem dalších studií a výzkumu (Zisapel, 2001).

4.2.2 Melatonin a obezita

Melatonin jako hormon ovlivňuje kromě tukových buněk a jejich metabolismu například i periferní orgány a krevní tlak. Vzhledem k oblastem, do kterých zasahuje, je snadné ho spojit s projevy obezity a komorbiditami s ní spojenými. Průřezová studie provedená hlodavcích prokázala významný protektivní účinek, úbytek hmotnosti a tukové tkáně v důsledku suplementace melatoninu (Wolden-Hanson a kol., 2000). Tato a další studie (Koziróg a kol., 2011) napovídají možné využití suplementace melatoninu u obezních jedinců.

4.3 Kortizol

Hormon kortizol se řadí mezi glukokortikoidy a do skupiny stresových hormonů. Jeho produkce kůrou nadledvin je endokrinně regulována ACTH. Sekrece kortizolu je podněcována skrze krátké portální spojky z hypothalamu, a to kortikotropin-uvolňujícím hormonem (corticotropin-releasing hormone, CRH) pocházejícím z paraventriculárního jádra (paraventricular nucleus, PVN). Hladina kortizolu taktéž osciluje a nejvyšší bývá mezi 4. a 10. hodinou ranní, kdy probíhá nejvíce sekrečních pulsů ACTH a v důsledku toho dochází v tomto časovém úseku k secernaci až 75 % denně secernovaného kortizolu. Tyto nepravidelné pulsy stimulující sekreci kortizolu jsou nejméně časté ve večerních hodinách, s nejnižšími hladinami kortizolu v krvi se setkáme okolo půlnoci (Nomura a kol., 1997). Mezi jednotlivými pulsy hladina kortizolu klesá. Po vazbě na svůj receptor funguje hormon jako transkripční faktor pro expresi genů, jejichž produkty jsou enzymy účastníci se metabolismu (například fosfoenolpyruvát-karboxykináza (phosphoenolpyruvate carboxylase, PEPCK) a glukóza-6-fosfatáza). Takto například zvyšuje jaterní glukoneogenezi (Opherk, 2004), citlivost periferních tkání k inzulínu a permisivně ovlivňuje také lipolytickou funkci katecholaminů (Ganong, 2005).

4.3.1 Využití v klinické léčbě a terapii

Suplementace kortizolu sahá do druhé poloviny 20. století, kdy byl zkoumán v souvislosti například s revmatoidní artritidou, revmatickou horečkou, onemocněním polyarteriitidis nodosa a lupus erythematosus (Boland, 1952). Dnes existují studie, prokazující efektivitu různých dávek kortizolu při řešení zdravotních problémů, například v oblasti postnatální péče u předčasně narozených dětí (Ng a kol., 2006), kožních onemocnění (protizánětlivá terapie) (Ellis a kol., 2003), ale hlavně u pacientů s adrenální insuficiencí způsobující četné zdravotní obtíže (Chan a Debono, 2010).

4.3.2 Kortizol a obezita

Jelikož je kortizol jeden z hlavních hormonů, které ovlivňují hladinu glukózy v krvi, existuje jasné spojení mezi ním a obezitou. Překvapivě ale u obézních jedinců hladina kortizolu v plazmě zvýšená není, jak by se dalo očekávat (Seckl a kol., 2004).

Aktivitu glukokortikoidů podporuje specifická 11 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD), jejíž zvýšené množství je zjišťováno v tukové tkáni u obézních. Je přítomná ve zralých adipocytech a hepatocytech a zodpovídá za regeneraci glukokortikoidů, a tím za lokální zesílení jejich účinku (Seckl a kol., 2004). Tato fakta ve výsledku vysvětlují zvýšené množství glukokortikoidů v tukové tkáni u obézních jedinců.

4.4 Leptin a ghrelin

4.4.1 Cyklus a vzájemné působení

Leptin, přezdívaný hormon sytosti, je hormon produkovaný převážně buňkami bílé tukové a vykazuje autoregulačně řízenou rytmicitu (Caron a kol., 2018). Pomáhá regulovat energetickou rovnováhu ovlivněním příjmu potravy díky zvýšení vychytávání glukózy a glukoneogeneze v játrech. Zvýšení hladiny leptinu signalizuje hypothalamu, aby zastavil příjem stravy jedince. Nejvyšší hladiny leptinu v plazmě lze naměřit uprostřed noci a v brzkých ranních hodinách (Considine a kol., 1996).

Hladina leptinu koreluje s množstvím tukové tkáně, ovšem s nadměrnou produkcí leptinu přichází naopak tzv. leptinová resistence (Considine a kol., 1996). Neurony v hypothalamu neustálou stimulací ze strany leptinu ztrácejí svou citlivost, což vede

k nedostatečnému pocitu sytosti, tedy k opačnému efektu, než jaký má leptin u zdravých jedinců s normálním množstvím tukové tkáně. V důsledku tohoto negativního efektu vznikají další problémy, a to s metabolismem mastných kyselin a v zázším případě až inzulinová rezistence periferních tkání, například svalů (Caron a kol., 2018).

Hlavním místem, kde na světle nezávislá produkce ghrelinu, orexigenního hormonu a antagonisty leptinu, probíhá, jsou buňky žláz žaludku. Signalizuje negativní energetickou bilanci, nedostatek energetických zásob v organismu, čímž dává signál příjmu stravy, a proto je mu přezdíváno hormon hladu (Bagnasco, 2003).

4.4.2 Leptin a spánek

Bylo prokázáno, že snížení energetického příjmu na 10 % ovlivní délku spánku, vstávání i usínání a mimo jiné hladinu leptinu (Collet a kol., 2016). Dále existuje rozsáhlá studie (Olson a kol., 2016), poukazující na ovlivňování hladiny leptinu podílem spánku, stráveným v REM fázi. Autoři vzali v potaz mimo spánek samotný i další aspekty, jako je například věk, pohlaví a běžná délka spánku. I přesto zůstaly výsledky signifikantně významné a prokázaly, že čím větší část spánku stráví člověk ve fázi REM, tím více klesá hodnota leptinu v průběhu noci. Jedinci s největším procentuálním podílem REM fáze měli ranní hodnoty leptinu nejnižší.

4.4.3 Ghrelin a spánek

Zatímco leptinu nebyla prokázána korelace se záměrně omezenou dobou spánku (Knutson a kol., 2011), u ghrelinu je tomu naopak. Ze studií sledujících muže (Broussard a kol., 2016; Spiegel a kol., 2004) je patrné signifikantní zvýšení hladiny ghrelinu a zároveň zvýšený příjem energie po spánkové deprivaci kvůli zvýšené potřebě konzumovat více sladkostí a dalších malých porcí obsahujících převážně sacharidy. Velká studie zabývající se celkově hormonální regulací (St-Onge a kol., 2012) předkládá fakta, která ukazují na rozdílnou regulaci příjmu stravy leptinem a ghrelinem u mužů a žen, avšak pouze u jedinců s normální tělesnou hmotností, nikoli u obézních. Významné změny v hladinách ghrelinu byly patrné u mužů, stejně jako u jiných studií sledujících účastníky pouze mužského pohlaví, nikoli u žen (Broussard a kol., 2016; Spiegel a kol., 2004).

Další (Nedeltcheva a kol., 2009) nenalézají vliv omezeného spánku na ani jeden z těchto hormonů, a to jak u žen, tak ani u mužů s BMI odpovídajícím nadváze.

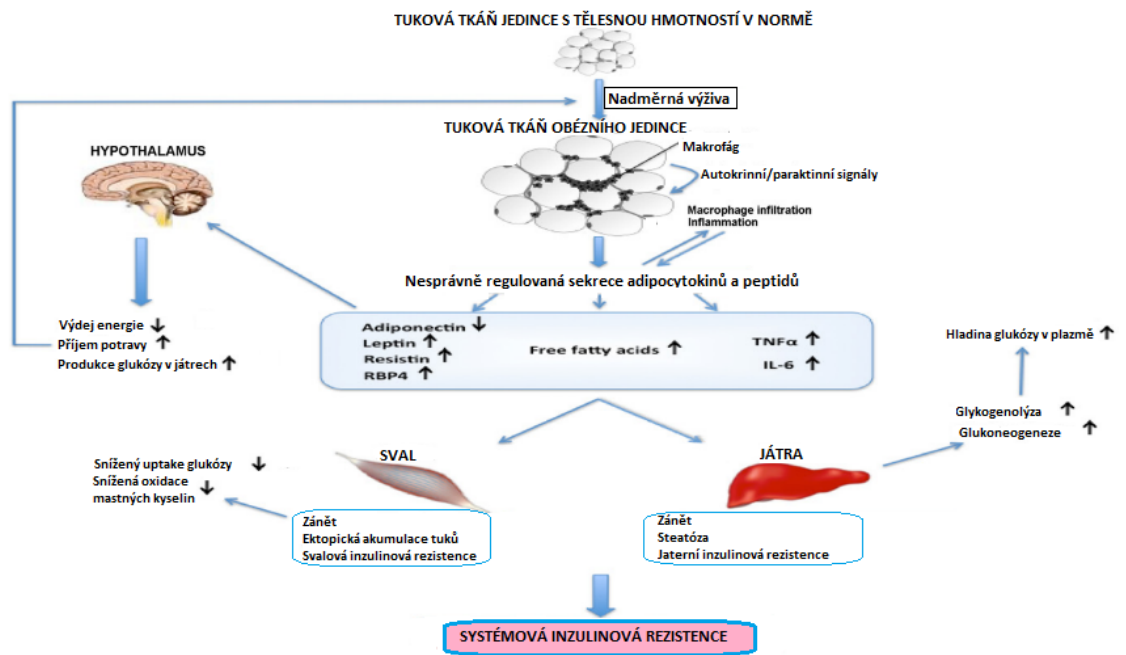
Oba tyto hormony stimulují hypothalamus skrze své orexigenní či anorexigenní působení. Zatímco leptin se projevuje právě anorexigenně a inhibuje orexigenní působení látek jiných, například neuropeptidu Y (NPY), ghrelin funguje opačně. Oba, leptin a ghrelin také regulují tvorbu a sekreci dalších látek, důležitých pro regulaci metabolismu lipidů, růstu kostí a dalších (Cheung a Mak, 2009).

4.5 Inzulin

Jeden ze stěžejních hormonů zasahujících do energetické rovnováhy díky neustálé bazální sekreci a stimulované sekreci β -buněk slinivky břišní, je inzulin. Jeho antagonistou je glukagon, jež podporuje přeměnu jaterního glykogenu na glukózu a je produkován α -buňkami slinivky břišní. Schopnost β -buněk Langerhansových ostrůvků reagovat na zvýšenou hladinu glukózy sekrecí inzulinu je podmíněna buněčnou signalizací. Inzulin je skladován jako proinzulin v granulích β -buněk. Metabolizace glukózy, jež se do β -buněk dostala z krve, vede ke zvýšení buněčné koncentrace vápenatých iontů a následné exocytóze granulí s již aktivním inzulinem. Po exocytóze se inzulin váže na své receptory na insulin-senzitivních buňkách tukové tkáně a svalových buněk. Následující kaskáda vede k translokaci přenašečů glukózy GLUT4 do membrán buněk tukové tkáně a svalů, čímž je umožněn její transport do buněk a sníží se tak její koncentrace v krvi. V játrech má stav zvýšené hladiny inzulinu za důsledek inhibici glukoneogeneze a glykogenolýzy, a zároveň inhibici rozkladu zásobních tuků. Proces je regulován parasymptickým i symptickým nervovým systémem, autokrinně i parakrinně (Silbernagl a Despopoulos, 2004).

4.5.1 Inzulin, obezita a spánek

Sekreci a působení inzulinu může ovlivňovat sama tuková tkáň expresí adipocytokinů a různých peptidů (Obrázek 5). Tyto zahrnují například adiponektin, resistin, visfatin, tumor-necrosis faktor alfa (TNF- α), produkovány kromě bílé tukové tkáně také makrofágy, a v neposlední řadě leptin (schematicky znázorněno na Obrázek 5).



Obrázek 5: Obezitou způsobené změny v sekreci adipocytokinů a vývoj inzulínové rezistence (upraveno dle Galic a kol., 2010).

Existuje řada onemocnění spojených s inzulínovou resistencí. Ta patří mezi jeden z patologických projevů metabolického syndromu, diabetu mellitu 2. typu a obezity. Leptin i adiponektin zvyšují citlivost buněk pro inzulín stejným mechanismem a u obézních pacientů jsou zjišťovány nižší hodnoty obou. Tyto snížené hodnoty vyústí ve sníženou citlivost k inzulínu, jež má za následek neadekvátní signalizaci o koncentraci glukózy v krvi (Yadav a kol., 2013). Chybná signalizace má za následek špatnou regulaci příjmu potravy. C. Sartori a kol. (2009) ve své experimentální studii dokázali pozitivní vliv melatoninu na nerovnováhu glukózy v krvi myši, způsobenou stravou indukovanou inzulínovou resistencí. Tyto a další výsledky studií na hlodavcích (Contreras-Alcantara a kol., 2010; Rasmussen a kol., 1999) nasvědčují tomu, že pro správné fungování inzulínu v metabolismu glukózy je zapotřebí melatonin. Denní dávky melatoninu po dobu 12 týdnů prokazatelně vedly ke snížení hladiny inzulínu i leptinu v plazmě, tělesné hmotnosti a intraabdominální tukové tkáni. Myši, jimž byl melatonin dávkován, vykazovaly zvýšenou fyzickou aktivitu a vyšší tělesnou teplotu. Snížení hladiny leptinu můžeme vysvětlit úbytkem tělesného tuku. Na konci experimentu byla průměrná hladina leptinu těchto myši bližší průměrné hladině leptinu u mladších kontrolních zvířat. Snížila, ovšem přiblížila se tím průměrné hladině leptinu u mladších kontrol.

4.6 Neuropeptid Y

Jako neurotransmitter ovlivňující chuť k jídlu a energetický výdej funguje neuropeptid Y, u zdravého jedince tvořený v CNS, převážně interneurony. Místa lokace jeho sekrece jsou různá, avšak nejvyšší koncentrace tohoto peptidu se vyskytují například v amygdale, hypothalamu a nucleus accumbens (Adrian a kol., 1983). V hypothalamickém jádře nucleus arcuatus existují dvě populace neuronů. Jedna z nich je orexigenní a sekretuje právě NPY a agouti-related protein (AgRP, což je přirozený antagonist melanokortikálních (melanocorticotin, MC) receptorů, jež jsou součástí regulační dráhy kortizolu). Druhá populace neuronů v této oblasti je anorexigenní, sekretující proopiomelanokortin (proopiomelanocortin, POMC, prekurzor pro α -melanocyt stimulující hormon (α -MSH) a ACTH) a kokain-amfetamin regulovaný transkript (cocaine-and amphetamin-regulated transkript, CART) (Elias a kol., 2001).

NPY zvyšuje chuť k jídlu a snižuje energetický výdej, ovlivňuje sekreci dalších peptidů. Zprostředkovaně přes PVN neurony NPY například vysílá signály do mozkové kůry a mozkového kmene. Eferentní dráhy vedoucí z těchto oblastí inervují a aktivují periferní tkáň, a tak zasahují do energetické rovnováhy organismu. Účinek NPY v periférii byl prokázán při experimentální manipulaci s potkany. Vypnutí genu pro NPY v dorzomediální oblasti hypothalamu mělo u pokusných zvířat za následek vývoj adipocytů hnědé tukové tkáň v zásobní bílé tukové tkáni v oblasti třísel, zvýšení energetického výdeje a silnější termogenní odpověď na okolní chladné prostředí. Dále se u zvířat zvýšila fyzická aktivita, citlivost k inzulínu a zlepšila se glukózová hladina v krvi (Chao a kol., 2011).

4.7 Orexiny

V regulaci příjmu potravy, metabolismu a spánku s bděním jsou důležité také orexiny, objevené roku 1998 (Sakurai a kol., 1998), orexin A (OxA) a orexin B (OxB), původně pojmenované jako hypokretiny, názvem vycházejícím z lokace jejich exprese, v hypothalamu, a strukturální podobnosti se sekretinem.

Oba orexiny vznikají ze svého prepro-orexinového prekurzoru posttranslačními úpravami. Vzájemná podoba orexinů u lidí, hlodavců i skotu je identická až na dvě aminokyseliny u OxB. Tyto neuropeptidy a jejich receptory svým působením zvyšují potřebu jíst, pomáhají udržet bdělost a jsou secernovány neurony v dorzolaterální části

hypothalamu, neurony střeva a také neurony slinivky břišní (Kirchgessner a Liu, 1999, Mieda a kol., 2011).

OxA a OxB mají své dva, navzájem velmi příbuzné, s G-proteiny spřažené receptory v různých částech mozku a v míše, jež jsou citlivé na oba peptidy s rozdílem, že OX1R, strukturně nejvíce podobný receptoru pro NPY, má oproti OX2R vyšší afinitu k OxA, než k OxB, přičemž druhý receptor OX2R má pro oba peptidy vysokou afinitu. Strukturně jsou například potkaní homologní receptory podobné lidským více než devadesát procenty (Sutcliffe, de Lecea, 2000).

Svým působením tyto neuropeptidy aktivují nespočet drah a ovlivňují tak kromě zmíněného také krevní tlak, regulaci tělesné teploty, hormonální hladiny, skrze míchu například vnímání bolesti a další.

4.7.1 Mechanismus působení

Jejich působení bylo nezávisle, byť současně se samotným objevem peptidů zdokumentováno ve stejném roce, při identifikaci prekurzorových mRNA (de Lecea a kol., 1998). Neurony obsahující prepro-orexin prekurzorickou mRNA se vyskytují převážně v laterální části hypothalamu, jejich vlákna ale vedou kromě dalších regionů hypothalamu také přes jeho posteriorní část do dalších částí mozku a vazbou na své receptory se projeví i v mozkovém kmeni a thalamu (Takakusaki a kol., 2005).

Signály pro aktivaci orexinových neuronů a následné působení orexinů přichází jak z rozmanitých regionů mozku, tak z míchy. Mezi aferentními spoji byly nejsilnější signály zjištěny z hypothalamu, jeho preoptické a posteriorní části, a z laterálního septa, přičemž vlákna pocházející ze společné oblasti mají svá preferenční místa, kde inervují orexinové neurony v rámci oblastí, kde se takové vyskytují (Yoshida a kol., 2006).

Taktéž cílových míst je několik, patří mezi ně například locus coeruleus, Raphe nuclei, ventrální tegmentální oblast, dále nucleus tuberomamillaris, nucleus tegmentalis pedunculopontinus a nucleus tegmentalis posterolateralis. Toto jsou místa, ve kterých mají orexiny excitatorní účinek, mohou však nepřímo inhibičně ovlivnit GABAergní neurony v substantia nigra pars reticulata (Takakusaki a kol., 2005).

Z výše zmíněných cílových oblastí vyplývá, že orexiny mají vliv jak na monoaminergní systém (díky působení v oblastech se sekrecí noradrenalinu, serotoninu a dopaminu), tak na cholinergní a částečně na histaminergní systém a GABAergní neurony.

4.7.2 Orexiny, spánek a obezita

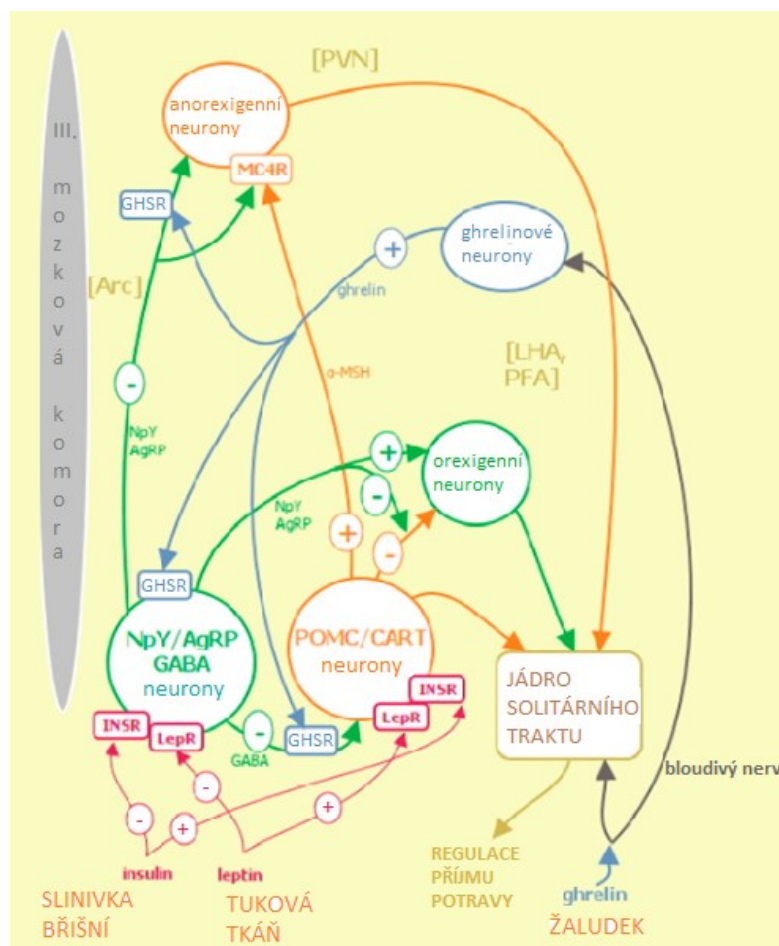
Díky myším modelům bylo prokázáno propojení mezi narušeným spánkem a obezitou. Několik vědeckých experimentů navíc potvrdilo, že v pozadí narkolepsie stojí, mimo jiné, i orexiny. Fenotypický projev po genetické ablaci orexinových neuronů u myši je podobný právě lidské narkolepsii, včetně doprovodných jevů, jako je pozdější nástup obezity, navzdory sníženému příjmu potravy (Hara a kol., 2001). Stejně tak prepro-orexin knockoutované a double knockoutované myši vykazují lidské a psí narkolepsii podobné projevy (Chemelli a kol., 1999). Toto onemocnění se může projevovat několika způsoby, hlavní dvě skupiny jsou narkolepsie související s N fází spánku a narkolepsie-kataplexie, tedy související s fází R.

První skupina onemocnění se projevuje přechody mezi bděním a N fází, tzv. „excessive daytime sleepiness“. S druhou zmiňovanou skupinou se pojí stav přezdívaný mikrosnánek - vstupování R fáze do stavu bdělosti, a zároveň mohou pacienti postižení narkolepsií-kataplexií často zažívat halucinace či spánkovou paralýzu. Bylo zjištěno, že menší počet receptorů OX2R způsobuje slabé projevy první zmíněné skupiny narkolepsie, naproti tomu u double knockoutovaných myši se objevily symptomy narkolepsie-kataplexie (Willie a kol., 2003).

U většiny narkoleptických pacientů s narkolepsií-kataplexií se vyskytují nižší hladiny orexinů nebo jsou přímo orexin deficientní (Ripley a kol., 2001). Stejně tak byla nízká, s hladinou leptinu v plazmě korelující, hladina OxA v plazmě zjištěna u obézních pacientů (Adam a kol., 2002). Protektivní účinek orexin-OX2R signalizace byl ukázán na transgenních obézních myších modelech (Funato a kol., 2009). Pokusná zvířata měla zvýšenou expresi orexinových genů a vykazovala rezistenci vůči vzniku obezity indukované stravou s vysokým obsahem tuků. Zlepšila se u nich citlivost vůči leptinu a zároveň nevznikala inzulinová rezistence, díky čemuž si udržela normální hladinu glukózy v krvi. Dále zmíněné protektivitě nasvědčuje důkaz o rezistenci k dané orexinové signalizaci u leptin-deficientních myši (Funato a kol., 2009).

4.8 Propojení drah a vzájemný vliv hormonů a peptidů

Vzájemná interakce anorexigenních, orexigenních a spánkem ovlivněných látek tvoří komplexní systém regulace. Vztah mezi energetickou nerovnováhou, obezitou a spánkem nebyl dosud přesně objasněn, přesto již byly nalezeny základní principy a pozornost se obrací zejména k v přechozích kapitolách zmíněným neuropeptidům a hormonům, jež tvoří širokou síť drah celého těla (Obrázek 6). Je patrné, že narušení systému spánkem ovlivňovaných látek v těle vede k neadekvátnímu chování v rámci příjmu potravy a nesprávnému fungování metabolismu.



Obrázek 6: Interakce neuronů v rámci regulace příjmu potravy. Arc:nucleus arcuatus, GABA: γ -aminomáselná kyselina, GHSR: growth hormone secretagogue receptor, ghrelinový receptor, INSR: inzulinový receptor, LepR: leptinový receptor, LHA: laterální část hypothalamu, MC4R: melanokortinový receptor typu 4, NPY:neuropeptid Y, AgRP: agouti-related protein, PFA: perifonikální oblast hypothalamu, POMC: proopiomelanokortin, CART: kokain-amfetamin regulovaný transkript, PVN: paraventikulární jádro, α -MSH: α -melanocyt stimulující hormon (převzato a upraveno dle Warchol kol., 2014)

Ve studii s obézními ženami (Baranowska a kol., 2005) byla prokázána snížená hladina OxA, přičemž hladina OxB se oproti kontrolním měřením výrazně nezměnila. Zároveň ale hladiny NPY, leptinu i inzulínu signifikantně vzrostly, a to zejména u morbidně obézních pacientek (s BMI přesahujícím 40 kg/m²). Narušená aktivita OxA, NPY a leptinu má za následek nadměrnou chuť k jídlu a zvýšená hladina inzulínu zase nesprávnou signalizaci o množství glukózy v krvi. Tyto faktické důsledky vzájemné interakce hormonů a peptidů vedou ke zvýšenému příjmu potravy a podpoře patologického stavu obézních pacientů.

Tomu, že orexiny zvyšují příjem potravy skrze interakci s NPY a CRH nasvědčují také experimenty provedené na potkanech (Ida a kol., 2000). U zvířat se snížil příjem potravy díky orexinům za předpokladu, že jim před injekcí orexinů bylo podáváno antiCRH antisérum a α -helikální CRH. Účinnou prevencí tohoto účinku orexinů bylo předchozí podání antagonisty NPY Y1 receptoru.

5 Závěr

Tato práce uvádí některé z přibývajících důkazů, které naznačují, že chronicky nedostatečný spánek, cirkadiánní desynchronizace a/ nebo změny ve funkčnosti clock genů mohou vést k významným změnám energetické rovnováhy a chování, jež vedou k nárůstu tělesné hmotnosti. Zjištění, že cirkadiánní hodiny jsou přímo zapojeny do molekulárních drah regulace metabolismu lipidů a glukózy, zánětlivých odpovědí a regulace režimu spánku a bdění, nám dávají nový rozhled, v rámci kterého by bylo možné zkoumat roli cirkadiánních systémů a kvality spánku při takových onemocněních, jako je obezita a s ní spojené komorbidity.

Výzkum těchto aspektů u lidí v rámci standardizovaných podmínek širších studií by mohl pomoci při pochopení chování a fyziologie, včetně molekulárních mechanismů, které jsou zodpovědné za nárůst tělesné hmotnosti a rozvoj obezity, metabolického syndromu a dalších. Pozornost by se měla také obracet k rozdílům mezi pohlavími, jelikož se zdá, že mechanismy regulací příjmu potravy a udržení zdravé tělesné hmotnosti se mezi muži a ženami liší.

6 Seznam použitých literárních zdrojů

1. Adam J, Menheere P, van Dielen F, Soeters P, Buurman W, Greve J. 2002. Decreased plasma orexin-A levels in obese individuals. *Int J Obes.* 26: 274–276.
2. Adrian TE, Allen JM, Bloom SR, Ghatei MA, Rossor MN, Roberts GW, Crow TJ, Tatemoto K, Polak JM. 1983. Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature.* 306: 584–586.
3. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. 2005. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet.* 366: 1059–1062.
4. Alonso-Vale M. I. C., Andreotti S., Borges-Silva C. D. N., Mukai P. Y., Cipolla-Neto J., Lima F. B. 2006. Intermittent and rhythmic exposure to melatonin in primary cultured adipocytes enhances the insulin and dexamethasone effects on leptin expression. *J Pineal Res.* 41: 28-34.
5. Azarbarzin A, Ostrowski M, Younes M, Keenan BT, Pack AI, Staley B, Kuna ST. 2015. Arousal Responses during Overnight Polysomnography and their Reproducibility in Healthy Young Adults. *Sleep.* 38: 1313–1321.
6. Bagnasco, M., Tulipano, G., Melis, M. R., Argiolas, A., Cocchi, D., Muller, E. E. (2003). Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. *Regulatory peptides.* 111: 161-167.
7. Baranowska B, Wolińska-Witort E, Martyńska M, Chmielowska M, Baranowska-Bik A. 2005. Plasma orexin A, orexin B, leptin, neuropeptide Y (NPY) and insulin in obese women. *Neuroendocrinol Lett.* 26: 293–296.
8. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. 2015. *Ganong's Review of Medical Physiology* 25th Edition. New York : McGraw-Hill Medical Publishing Division Blacklick
9. Bartness TJ, Song CK, Demas GE. 2001. SCN Efferents to Peripheral Tissues: Implications for Biological Rhythms. *J Biol Rhythm.* 16: 196–204.
10. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, Vaughn B V. 2017. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med.* 13: 665–666.
11. Boland EW. 1952. Clinical use of cortisone, hydrocortisone, and corticotropin. *JAMA J Am Med Assoc.* 150: 1281.
12. Broussard JL, Kilkus JM, Delebecque F, Abraham V, Day A, Whitmore HR, Tasali E. 2016. Elevated ghrelin predicts food intake during experimental sleep restriction. *Obesity.* 24: 132–138.

13. Caron A, Lee S, Elmquist JK, Gautron L. 2018. Leptin and brain–adipose crosstalks. *Nat Rev Neurosci.* 19: 153–165.
14. Chan S, Debono M. 2010. Replication of cortisol circadian rhythm: new advances in hydrocortisone replacement therapy. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 1: 129–138.
15. Chao P-T, Yang L, Aja S, Moran TH, Bi S. 2011. Knockdown of NPY Expression in the Dorsomedial Hypothalamus Promotes Development of Brown Adipocytes and Prevents Diet-Induced Obesity. *Cell Metab.* 13: 573–583.
16. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. 1999. Narcolepsy in orexin Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation. *Cell.* 98:437–451.
17. Cheung WW, Mak RH. 2009. Ghrelin and its analogues as therapeutic agents for anorexia and cachexia in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 76: 135–137.
18. Cole TJ. 2012. The development of growth references and growth charts. *Ann Hum Biol.* 39: 382–394.
19. Collet T-H, van der Klaauw AA, Henning E, Keogh JM, Suddaby D, Dachi S V., Dunbar S, Kelway S, Dickson SL, Farooqi IS, Schmid SM. 2016. The Sleep/Wake Cycle is Directly Modulated by Changes in Energy Balance. *Sleep.* 39: 1691–1700.
20. Considine R V., Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. 1996. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *N Engl J Med.* 334: 292–295.
21. Contreras-Alcantara S, Baba K, Tosini G. 2010. Removal of Melatonin Receptor Type 1 Induces Insulin Resistance in the Mouse. *Obesity.* 18: 1861–1863.
22. Cossrow N, Falkner B. 2004. Race/Ethnic Issues in Obesity and Obesity-Related Comorbidities. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 2590–2594.
23. Elias CF, Lee CE, Kelly JF, Ahima RS, Kuhar M, Saper CB, Elmquist JK. 2001. Characterization of CART neurons in the rat and human hypothalamus. *J Comp Neurol.* 432: 1–19.
24. Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RAC, de Prost Y, Eichenfield LF, Ferrandiz C, Giannetti A, Hanifin J, Koo JYM, Leung D, Lynde C, Ring J, Ruiz-Maldonado R, Saurat J-H, Saurat J. 2003. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II*): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol.* 148: 3–10.

25. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. 1998. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 22: 39–47.
26. Funato H, Tsai AL, Willie JT, Kisanuki Y, Williams SC, Sakurai T, Yanagisawa M. 2009. Enhanced Orexin Receptor-2 Signaling Prevents Diet-Induced Obesity and Improves Leptin Sensitivity. *Cell Metab.* 9: 64–76.
27. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. 2010. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 316: 129–139.
28. Ganong, W. F. 2005. *Přehled lékařské fyziologie.* 20. vydání. Praha: Galén
29. Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., Davis, F. C., Wilsbacher, L. D., King, D. P., takahashi J. S., Weitz, C. J. (1998). Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science.* 280: 1564-1569.
30. Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Hernández-Morante JJ, Lujan JA, Ordovas JM, Garaulet M. 2009. Circadian Rhythm of Clock Genes in Human Adipose Explants. *Obesity.* 17: 1481–1485.
31. Greenfield JR, Campbell L V. 2004. Insulin resistance and obesity. *Clin Dermatol.* 22: 289–295.
32. Guillaumond F, Dardente H, Giguère V, Cermakian N. 2005. Differential Control of Bmal1 Circadian Transcription by REV-ERB and ROR Nuclear Receptors. *J Biol Rhythms.* 20: 391–403.
33. Hannibal J. 2006. Roles of PACAP-Containing Retinal Ganglion Cells in Circadian Timing. *Int Rev Cytol.* 251: 1–39.
34. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Sugiyama F, Yagami K, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. 2001. Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia, and Obesity. *Neuron.* 30: 345–354.
35. Hölker F, Moss T, Griefahn B, Kloas W, Voigt CC, Henckel D, Hänel A, Kappeler PM, Völker S, Schwöpe A, Franke S, Uhrlandt D, Fischer J, Klenke R, Wolter C, Tockner K. 2010. The Dark Side of Light: A Transdisciplinary Research Agenda for Light Pollution Policy. *Ecol Soc.* 15.
36. Horne JA, Ostberg O. 1976. A Self-Assessment Questionnaire To Determine Morningness-Eveningness in Human Circadian Rhythms. *Int J Chronobiol.* 4: 97–110.
37. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. 2007. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine
38. Ida T, Nakahara K, Kuroiwa T, Fukui K, Nakazato M, Murakami T, Murakami N. 2000. Both corticotropin releasing factor and neuropeptide Y are involved in the effect of orexin (hypocretin) on the food intake in rats. *Neurosci Lett.* 293: 119–122.

39. Johns MW. 1991. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 14: 540–545.
40. Kim TW, Jeong J-H, Hong S-C. 2015. The Impact of Sleep and Circadian Disturbance on Hormones and Metabolism. *Int J Endocrinol*. 2015: 1–9.
41. Kirchgessner AL, Liu M. 1999. Orexin Synthesis and Response in the Gut. *Neuron*. 24: 941–951.
42. Knutson KL, Galli G, Zhao X, Mattingly M, Cizza G. 2011. No Association Between Leptin Levels and Sleep Duration or Quality in Obese Adults. *Obesity*. 19: 2433–2435.
43. Ko CH, Yamada YR, Welsh DK, Buhr ED, Liu AC, Zhang EE, Ralph MR, Kay SA, Forger DB, Takahashi JS. 2010. Emergence of Noise-Induced Oscillations in the Central Circadian Pacemaker. *PLoS Biol*. 8: e1000513.
44. Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. 2011. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res*. 50: 261–266.
45. Kwon I, Choe HK, Son GH, Kim K. 2011. Mammalian Molecular Clocks. *Exp Neurobiol*. 20: 18.
46. Lhotská, L., Bláha, P., Vignerová, J., Roth, Z. a Prokopec, M. 1991 V. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 1991. Praha: Státní zdravotní ústav
47. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, Zitman FG. 2010. Overweight, Obesity, and Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 67: 220.
48. Maletínská L, Nagelová V, Tichá A, Zemenová J, Pírník Z, Holubová M, Špolcová A, Mikulášková B, Blechová M, Sýkora D, Lacinová Z, Haluzík M, Železná B, Kuneš J. 2015. Novel lipidized analogs of prolactin-releasing peptide have prolonged half-lives and exert anti-obesity effects after peripheral administration. *Int J Obes*. 39: 986–993.
49. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. 2016. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep*. 18: 21.
50. Meijer JH, Michel S, VanderLeest HT, Rohling JHT. 2010. Daily and seasonal adaptation of the circadian clock requires plasticity of the SCN neuronal network. *Eur J Neurosci*. 32: 2143–2151.
51. Mieda M, Hasegawa E, Kisanuki YY, Sinton CM, Yanagisawa M, Sakurai T. 2011. Differential Roles of Orexin Receptor-1 and -2 in the Regulation of Non-REM and REM Sleep. *J Neurosci*. 31: 6518–6526.
52. Mohawk JA, Takahashi JS. 2011. Cell autonomy and synchrony of suprachiasmatic nucleus circadian oscillators. *Trends Neurosci*. 34: 349–358.

53. Moser D, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Loretz E, Boeck M, Kloesch G, Heller E, Schmidt A, Danker-Hopfe H, Saletu B, Zeitlhofer J, Dorffner G. 2009. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*. 32: 139–149.
54. Nedeltcheva A V, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. 2009. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr*. 89: 126–133.
55. Neovius M, Janson A, Rossner S. 2006. Prevalence of Obesity in Sweden. *Obes Rev*. 7: 1–3.
56. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IHS, Lee AWY, Wong E, Chan HB, Lam CWK, Lee BSC, Fok TF. 2006. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics*. 117: 367–735.
57. Nomura S, Fujitaka M, Sakura N, Ueda K. 1997. Circadian rhythms in plasma cortisone and cortisol and the cortisone/cortisol ratio. *Clin Chim Acta*. 266: 83–91.
58. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. 2014. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 311: 806–814.
59. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello M V. 2004. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep*. 27: 1255–1273.
60. Olson CA, Hamilton NA, Somers VK. 2016. Percentage of REM sleep is associated with overnight change in leptin. *J Sleep Res*. 25: 419–425.
61. Opherck C, Tronche F, Kellendonk C, Kohlmüller D, Schulze A, Schmid W, Schütz G. 2004. Inactivation of the Glucocorticoid Receptor in Hepatocytes Leads to Fasting Hypoglycemia and Ameliorates Hyperglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. *Mol Endocrinol*. 18: 1346–1353.
62. Pévet P. 2016. Melatonin receptors as therapeutic targets in the suprachiasmatic nucleus. *Expert Opin Ther Targets*. 20: 1209–1218.
63. Pi-Sunyer FX. 1999. Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 31: 602-608.
64. Popkin B, Gordon-Larsen P. 2004. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes*. 28: 2–9.
65. Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson C, Yellon SM, Matsumoto AM. 1999. Daily Melatonin Administration at Middle Age Suppresses Male Visceral Fat, Plasma Leptin, and Plasma Insulin to Youthful Levels. *Endocrinology*. 140: 1009–1012.

66. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. 2012. Obesity and metabolic syndrome: Association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med.* 44: 564–577.
67. Ripley B, Overeem S, Fujiki N, Nevsimalova S, Uchino M, Yesavage J, Di Monte D, Dohi K, Melberg A, Lammers GJ, Nishida Y, Roelandse FW, Hungs M, Mignot E, Nishino S. 2001. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology.* 57: 2253–2258.
68. Ríos-Lugo M. J., Cano P., Jiménez-Ortega V., Fernández-Mateos M. P., Scacchi P. A., Cardinali D. P., Esquifino A. I. (2010). Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats. *J Pin Res.* 49: 342-348.
69. Robev, R., Kirilov G., Tomova A., Kumanov P. (2008). Melatonin–insulin interactions in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res.* 44: 52-56.
70. von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, van der A DL, Masala G, Tjønneland A, Halkjaer J, Palli D, Wareham NJ, Loos RJF, Sørensen TIA, Boeing H. 2011. Trend in Obesity Prevalence in European Adult Cohort Populations during Follow-up since 1996 and Their Predictions to 2015. *PLoS One.* 6: e27455.
71. Sakurai T. 1998. Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. *Cell.* 92: 573–585.
72. Sartori C, Dessen P, Mathieu C, Monney A, Bloch J, Nicod P, Scherrer U, Duplain H. 2009. Melatonin Improves Glucose Homeostasis and Endothelial Vascular Function in High-Fat Diet-Fed Insulin-Resistant Mice. *Endocrinology.* 150: 5311–5317.
73. Sateia MJ. 2014. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 146: 1387–1394.
74. Seckl JR, Morton NM, Chapman KE, Walker BR. 2004. Glucocorticoids and 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase in Adipose Tissue. *Recent progress in hormone research.* 59: 359-394.
75. Silbernagl, S., Despopoulos, A. 2004. Atlas fyziologie člověka 6. vydání, zcela přepracované a rozšířené. Praha: Grada.
76. Silva GE, Goodwin JL, Sherrill DL, Arnold JL, Bootzin RR, Smith T, Walsleben JA, Baldwin CM, Quan SF. 2007. Relationship between reported and measured sleep times: The Sleep Heart Health Study (SHHS). *J Clin Sleep Med.* 3: 622–630.
77. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter E Van. 2004. Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite. *Ann Intern Med.* 141: 846.

78. St-Onge M-P, O'Keeffe M, Roberts AL, RoyChoudhury A, Laferrère B. 2012. Short Sleep Duration, Glucose Dysregulation and Hormonal Regulation of Appetite in Men and Women. *Sleep*. 35: 1503–1510.
79. Sutcliffe JG, de Lecea L. 2000. The hypocretins: Excitatory neuromodulatory peptides for multiple homeostatic systems, including sleep and feeding. *J Neurosci Res*. 62: 161–168.
80. Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B. 2003. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *J Sleep Res*. 12: 275–282.
81. Takakusaki K, Takahashi K, Saitoh K, Harada H, Okumura T, Kayama Y, Koyama Y. 2005. Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to cataplexy. *J Physiol*. 568: 1003–1020.
82. Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-García P, Vergara M, Forcelledo ML, Valladares LE, Torrealba F, Valenzuela GJ, Serón-Ferré M. 2003. mt1 Melatonin Receptor in the Primate Adrenal Gland: Inhibition of Adrenocorticotropin-Stimulated Cortisol Production by Melatonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 88: 450–458.
83. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. 2005. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 308: 1043–1045.
84. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. 1994. Sleep Apnea and Sleep Disruption in Obese Patients. *Arch Intern Med*. 154: 1705.
85. Warchoń M, Krauss H, Wojciechowska M, Opala T, Pięta B, Żukiewicz-Sobczak W, Kupsz J, Grochowalska A. 2014. The role of ghrelin, leptin and insulin in foetal development. *Ann Agric Environ Med*. 21: 349–352.
86. Wijnhoven TMA, van Raaij JMA, Spinelli A, Rito AI, Hovengen R, Kunesova M, Starc G, Rutter H, Sjöberg A, Petrauskiene A, O'Dwyer U, Petrova S, Farrugia Sant'Angelo V, Wauters M, Yngve A, Rubana I-M, Breda J. 2013. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *Pediatr Obes*. 8: 79–97.
87. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Tokita S, Williams SC, Kisanuki YY, Marcus JN, Lee C, Elmquist JK, Kohlmeier KA, Leonard CS, Richardson JA, Hammer RE, Yanagisawa M. 2003. Distinct Narcolepsy Syndromes in Orexin Receptor-2 and Orexin Null Mice: Molecular Genetic Dissection of Non-REM and REM Sleep Regulatory Processes. *Neuron*. 38: 715–730.

88. Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD. 2000. Daily Melatonin Administration to Middle-Aged Male Rats Suppresses Body Weight, Intraabdominal Adiposity, and Plasma Leptin and Insulin Independent of Food Intake and Total Body Fat. *Endocrinology*. 141: 487–497.
89. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. 2013. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 417: 80–84.
90. Yoshida K, McCormack S, España RA, Crocker A, Scammell TE. 2006. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J Comp Neurol*. 494: 845–861.
91. Zisapel N. 2001. Pathophysiology and Potential Approaches to Management. *CNS Drugs*. 15: 311–328.

7 Seznam použitých webových zdrojů

URL 1: Obesity and overweight, World Health Organisation (WHO), ©2018.[online]. February 13, 2018 [vid 12. 3. 2018]. Dostupný z: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

URL 2: Doporučené postupy, Česká společnost pro výzkum spánku a spánkové medicíny (ČSVSSM), ©2018. [online]. [vid 12. 3. 2018]. Dostupný z: <http://www.sleep-society.cz/index.php/cs/doporucene-postupy-paticka>

8 Seznam obrázků, tabulek a rovnic

Obrázek 1: Charakteristika zdravých účastníků studie a jejich polysomnografické výsledky.	8
Obrázek 2: Lidský hypothalamus se schematickým zobrazením hypofyzárních cév. ..	9
Obrázek 3: Model intracelulárních vazebných mechanismů v populaci simulovaných buněk SCN.	12
Obrázek 4: Cirkadiánní hodiny v SCN a dalších oblastech mozku.	13
Obrázek 5: Obezitou způsobené změny v sekreci adipocytokinů a vývoj inzulinové rezistence.	19
Obrázek 6: Interakce neuronů v rámci regulace příjmu potravy.	23
Tabulka 1: Váhové kategorie podle stupnice BMI.	2
Rovnice 1: Výpočet Body Mass Index.	2