

# *Alimentation, horloges biologiques et santé : le triangle fatal ?*

*J. R. Rapin, N. Wiernsperger*



Nos horloges biologiques interviennent sur l'ensemble des régulations. La prise de nourriture doit être réglée sur ces horloges. A défaut, une modification générale des métabolismes est observée avec l'apparition d'obésité et des risques associés que sont le syndrome métabolique et le diabète.

De plus des facteurs externes peuvent modifier la régulation des horloges. C'est en particulier les stress répétés ou continus qui provoquent un déficit de tyrosine, l'acide aminé précurseur des neuromédiateurs : dopamine et noradrénaline.

En pratique :

- Il faut respecter les heures de prise des repas.
- Eviter les repas copieux le soir qui génèrent une synthèse des triglycérides la nuit.
- Eviter de manger la nuit, ce qui induit une insulino-résistance le matin, sans compter avec la prise de poids généralement observée.
- Prendre un petit déjeuner copieux le matin.
- Savoir choisir les corps gras en particulier les acides mono-insaturés (huile d'olive) et les acides en oméga 3 (huile de colza, huiles de poissons).
- En cas de stress, on observe un taux de cortisol élevé dans la soirée et une grande partie de la nuit ce qui entraîne des difficultés d'endormissement d'autant que la synthèse de mélatonine est retardée. Par ailleurs, le déficit en tyrosine, utilisée pour la synthèse de l'adrénaline, entraîne une diminution de la synthèse de noradrénaline et de dopamine avec comme conséquence une fatigue matinale et une diminution de la vigilance et de la motivation.

## D'après : **Food, Biological Clocks and Health : the Deadly Triangle?**

*Jean Robert Rapin, Nicolas Wiernsperger*

**J. Endocrinol. metab. 2011 ; 1 (5) 209-214**

### Résumé

Les recherches récentes ont révélé l'extrême importance des horloges biologiques dans l'homéostasie métabolique chez l'homme et leur régulation. La vie moderne a apporté un paradigme nouveau, à savoir la collision entre l'extrême stabilité des paramètres régulant ces horloges - et établi au fil de l'évolution - avec les changements alimentaires (type et rythme des repas). Malgré le fait que cette science en soit à ses débuts, il apparaît déjà clairement que la désynchronisation des rythmes engendre des effets évidents sur la santé, ne laissant aucun doute quant aux conséquences que ces notions auront bientôt sur la pratique médicale pour la prévention et l'aggravation de l'obésité et du syndrome métabolique. La composition des repas et le rythme quotidien de leur prise seront des candidats prioritaires à prendre en considération. Cet article se propose de résumer nos connaissances dans ce domaine très innovant de la recherche médicale, afin de familiariser les médecins avec les aspects pratiques qui vont concerner la gestion de la santé publique dans les toutes prochaines années.

*Mots clé : circadien, horloge, nutrition, métabolisme, mode de vie*

### Introduction

Les publications récentes montrent que la plupart des paramètres physiologiques et biochimiques sont sujets à des variations circadiennes. Dans le secteur cardiométabolique, le glucose, l'insuline, le cortisol, les adipokines et de nombreuses autres substances impliquées dans la régulation métabolique montrent un rythme circadien. La tolérance au glucose, en particulier, est diminuée en fin de soirée et les Triglycérides saturés (TGs) augmentent la nuit [1]. Le rythme physiologique de la tolérance glucidique est modifié chez les enfants de diabétiques [2]. La comparaison de repas identiques pris à des moments différents de la journée montre que la sensibilité à l'insuline est plus grande après, le déjeuner [3]. Il existe une influence mutuelle des repas, qui a conduit à la notion « d'effet du second repas » : par exemple, comment le dîner influence la métabolisation du petit-déjeuner ou comment le petit-déjeuner influe sur celle du déjeuner. Cette idée est basée sur l'avantage potentiel engendré par une « pré-insulinisation » qui favoriserait la gestion métabolique du repas suivant. Ainsi a-t-on montré que la consommation d'un yaourt au soja 2h avant le petit-déjeuner permettait de réduire l'excursion glycémique postprandiale de près de 40% [4]. Une autre étude, réalisée chez des diabétiques de type 1, a montré que l'administration de carbohydrates (glucides) avant le coucher améliorerait la tolérance glucidique après le petit-déjeuner en raison d'une baisse des AGL (Acides Gras Libres) par l'insuline; cependant aucun effet bénéfique ne fut trouvé sur l'HbA1c et la sensibilité à l'insuline à long terme [5].

## Effets métaboliques des nutriments

### *Carbohydrates versus lipides versus protéines : notions de base*

D'une manière générale, les carbohydrates (glucides) entraînent une sécrétion insulinique supérieure à celle des lipides ou des protéines [3, 6, 7]. Alors que les graisses augmentent les AGL circulant, les carbohydrates (glucides) augmentent plutôt les Triglycérides saturés (TGs). Les protéines induisent une sécrétion insulinique faible mais les dîners riches en protéines augmentent la glycémie et le glucagon à jeun (8), alors que le contenu du dîner en carbohydrates (glucides) et lipides ne modifie pas l'index glycémique du petit-déjeuner [9].

### *Effet de l'horaire*

La prise d'un petit-déjeuner diminue la prise alimentaire journalière, alors que la consommation de nourriture la nuit l'augmente. Cet effet semble dépendre du type de nutriment :

La consommation de CH (glucides) le matin réduit celle des CH (glucides) pendant la journée, comme celle des lipides réduit celle des lipides dans la journée [10]. A l'inverse, l'absence de petit-déjeuner conduit à l'obésité [11] et la consommation de nourriture à des heures décalées du rythme circadien se termine par une résistance à l'insuline [2]. Un dîner tardif favorise l'obésité chez l'adolescent [12] et, inversement, il est connu que les obèses mangent tard le soir [13]. Ceci a récemment conduit au concept selon lequel l'obésité est une maladie de la chronobiologie [14]. En effet le changement d'horaire d'un repas modifie la sécrétion hormonale (insuline, glucagon, ghréline, leptine, mélatonine, corticostéroïdes) [15]. En comparant un même repas pris à des moments différents, on observe qu'un repas riche en lipides pris à 4, 8 ou 12 h augmente le cortisol, alors que ce repas pris l'après-midi n'a aucun effet [16]. Chez le rongeur la flexibilité métabolique est conservée si le repas riche en lipides est ingéré en début de période locomotrice active, au contraire d'une alimentation riche en CH (glucides) qui entraîne une résistance à l'insuline, une intolérance au glucose, une hypertriglycéridémie et une prise de poids [17]. Ces quelques éléments montrent clairement que l'organisme gère un repas de façon différente selon le moment de sa prise.

## **Influence du type de repas et de sa composition**

### *Lipides : de la théorie à la pratique*

D'une manière générale un repas combinant lipides et CH (glucides) est davantage susceptible d'induire l'insulinorésistance et l'intolérance au glucose qu'un repas simplement riche en lipides, indépendamment du contenu calorique. Par ailleurs des CH (glucides) élevés entraînent une insulinémie élevée mais pas d'intolérance au glucose [18]. Ces résultats soulignent le rôle crucial que joue la composition alimentaire dans la tolérance au glucose. Cependant, le taux de graisses n'est qu'un facteur déterminant ; on admet à présent que les lipides sont sans danger tant que leur taux ne dépasse pas 30% [19]. Une autre étude a montré que cette limite pouvait atteindre 40% [20]. En réalité la dangerosité des lipides est liée au type de graisse : certains AG (Acides Gras) sont délétères, certains neutres et d'autres hautement bénéfiques. De ce fait il existe un débat animé au sujet des effets délétères des lipides dans la recherche nutritionnelle et particulièrement sur la relation entre ingestion de lipides et résistance à l'insuline.

Un contenu élevé en AG (Acides Gras) monoinsaturés améliore la sensibilité à l'insuline, à condition que le contenu total en lipides ne dépasse pas 38% [20]. En effet ces AG (Acides Gras) (huile d'olive) entraînent moins de production de facteurs d'inflammation que les AG (Acides Gras) à chaîne courte (huile de coco) ou que les polyinsaturés (huile de tournesol) [21]. Une forte teneur en lipides conduit à l'obésité s'il s'agit de lipides saturés [22]. La sensibilité à l'insuline est partiellement déterminée par la composition des membranes en phospholipides [23]; Les AG (Acides Gras)  $\Omega 3$  et  $\Omega 6$  sont supposés bénéfiques, alors que ceux à courte chaîne sont délétères: un régime riche en AG (Acides Gras) chaîne courte entraîne une diminution de la captation de glucose par le muscle au travers d'une augmentation des lipides intracellulaires [24]. Toutefois la composition membranaire en AG (Acides Gras) dépend aussi de leur transformation en lieu et place par les élongases et les désaturases. Une diminution des delta-5-désaturases et des élongases entraîne une insulinorésistance et l'obésité [22]. Les souris déficientes dans le gène Elov16 encodant l'élongase, qui transforme le palmitate en stéarate, deviennent obèses et développent une stéatose hépatique sous régime hyper lipidique [25]. La résistance à l'insuline est corrélée avec la réduction en delta-5-désaturase ainsi qu'avec une augmentation des  $\Omega 6$  et  $\Omega 9$  désaturases [26, 27]. Par ailleurs, l'efficacité des enzymes dépend de la présence ou de l'absence d'autres AG (Acides Gras) [28]. Enfin, un autre facteur important est la présence d'AG (Acides Gras) trans : chez les rats un régime contenant 10% d'AG (Acides Gras) trans augmente la graisse hépatique et viscérale (mais pas musculaire) et diminue la captation de glucose [24]. Les AG (Acides Gras) trans réduisent l'activité des désaturases [22]. Leur nocivité est illustrée par l'augmentation des maladies coronariennes et du syndrome métabolique dès que leur taux atteint une quantité aussi faible que 2% [29].

Ces données, basées largement sur la « biochimie prédictive » ne sont toutefois pas corroborées par les études à long terme chez l'homme : alors que les études à court terme réalisées avec des AG (Acides Gras) monoinsaturés sont positives, celles menées sur le long terme ne le sont pas et, après ajustement pour l'IMC, on n'a pas trouvé de corrélation entre l'ingestion de graisses et la résistance à l'insuline [22]. Alors qu'il n'y a que peu ou pas d'effet des  $\Omega 3$  chez le sujet sain [30, 31], l'effet ne semble pas meilleur chez le diabétique [32]. Très récemment, et contrairement aux attentes, une méta-analyse a montré que 12 sur 15 études cliniques n'ont pas montré de relation entre la nature des lipides et la résistance à l'insuline [33].

## Carbohydrates

Une prise aigüe de CH (glucides) provoque une hyperglycémie postprandiale, une hyperinsulinémie et une hypertriglycéridémie [20]. Une hyperglycémie chronique entraîne une hypertriglycéridémie et l'augmentation des cytokines, l'insulinorésistance et le diabète. De manière générale, les repas présentant un index glycémique élevé entraînent des taux glycémiques plus élevés que ceux avec faible index glycémique [34].

Là aussi, la composition des aliments est un facteur déterminant : par exemple, on sait que le fructose (ou le sucrose) sont plus dangereux que le glucose [35]. Par ailleurs la consommation d'aliments riches en fibres et avec index glycémique faible entraîne moins d'anomalies métaboliques [20]. Des recherches récentes ont aussi montré que des dîners riches en CH (glucides) non-digestibles, tels que des graines d'orge, augmentent la sensibilité à l'insuline et réduisent la glycémie postprandiale après le petit-déjeuner [36], comparativement au pain blanc [37]. L'effet bénéfique des grains d'orge est attribué à l'acide propionique généré par la fermentation colique. Des expériences spécifiques montrent en effet que le propionate diminue l'hyperglycémie à jeun. On admet à présent que les AG (Acides Gras) à courte chaîne (propionate, butyrate, acétate) ont des effets bénéfiques notamment sur la réduction des cytokines [36]. Il paraît recommandable d'administrer des CH (glucides) non-digestibles aux patients diabétiques [39].

## Aliments et rythmes biologiques

Comme vu précédemment il existe une interaction entre les rythmes circadiens et le métabolisme. Alors que le noyau suprachiasmatique réagit aux variations de lumière et d'obscurité, les horloges périphériques sont également sous l'influence directe du métabolisme au travers de nombreuses voies (revue récente, cf [40]). Les deux horloges sont connectées, comme l'illustre la physiologie de la mélatonine, impliquée dans les deux domaines ; alors que la mélatonine est un « Zeitgeber » pour l'hypothalamus, son absence conduit à des augmentations nocturnes de gluconéogenèse et de la production hépatique de glucose [41]. La relation fonctionnelle entre les deux types d'horloges peut toutefois être facilement perturbée parce que, si l'horloge centrale est extrêmement stable, les horloges périphériques sont très flexibles. La vie moderne conduit à la confrontation des deux systèmes et, donc, à des dérèglements. L'horaire de prise d'un repas est une donnée importante : les rongeurs mangent dans l'obscurité (correspondant à leur période d'activité) et, lorsque la lumière reste allumée, ceci conduit à l'intolérance au glucose et la prise de poids [42]. Si les souris, sont nourries pendant le jour (leur période de repos) elles prennent du poids [43]. Une étude récente a montré que la rupture du rythme circadien par maintenance des animaux dans un cycle avec excès de lumière a des conséquences délétères sur le métabolisme mais aussi les fonctions cérébrales et comportementales [44]. Chez l'homme la tolérance au glucose diminue physiologiquement pendant les dernières heures de la journée, suggérant qu'une prise alimentaire tardive est potentiellement risquée [45].

Inversement, la nourriture influence les rythmes. Ceci a été plus particulièrement montré avec les lipides. Un régime hyperlipidique modifie l'activité locomotrice des rongeurs [46], ce qui est corroboré par les modifications d'expression des gènes des horloges biologiques [47]. Un des mécanismes proposés est la modification de la synchronisation de la lumière par les lipides [48] mais certaines études n'ont pas montré d'effet des lipides sur l'horloge centrale [49]. On a aussi montré que les lipides en grande quantité rompaient l'expression circadienne de l'adiponectine, un élément très important de la régulation de la glycémie et de la sensibilité à l'insuline. Le rythme circadien de l'adiponectine est aussi modifié par des taux élevés d'insuline chez l'homme [50]. Par contre, on n'a pas constaté de différence dans le rythme de l'expression génique dans le tissu adipeux entre des sujets sains, obèses ou diabétiques [51]. Chez les rongeurs, les AG (Acides Gras) à chaîne courte modifient les rythmes circadiens alimentaires : un régime riche en beurre décale la prise de nourriture des périodes d'obscurité vers les périodes de lumière, avec prise de poids [52]. Chez l'homme on a montré qu'un dîner riche en lipides n'était pas suivi par un réajustement de la consommation de graisses chez des jeunes filles obèses prépubères [53]. Chez les diabétiques les AGL (Acides Gras Libres) nocturnes sont supérieurs de 50% à ceux des sujets sains [54].

Des études très récentes suggèrent que, comme pour le syndrome métabolique et l'obésité, des troubles de l'expression des gènes circadiens et des rythmes peuvent résulter d'une malnutrition périnatale [55, 56]. Enfin, l'importance des rythmes circadiens est aussi illustrée par la découverte récente montrant que l'expression de l'angiotensin-like2 dans la graisse épидidymale améliore le diabète chez les souris C57BL/6J [57].

## Conclusion

L'influence réciproque des rythmes biologiques et du métabolisme ont été l'objet d'une véritable explosion de publications depuis 3-4 ans. Nos connaissances actuelles sont encore limitées et largement fondées sur des études chez l'animal. Il est à présent impératif de réaliser des études chez l'homme pour définir quel est le niveau de lien entre les deux facteurs et quelles en sont les conséquences médicales. Comme on le voit avec les lipides, les prédictions élaborées à partir des théories biochimiques ne se vérifient pas forcément chez l'homme à long terme. La relation très claire entre les complications cardiométaboliques chez les travailleurs en 3/8 ainsi que les résultats d'études effectuées chez des voyageurs en décalage horaire laissent peu de doute quant au besoin d'élucider ces questions. Ces données suggèrent aussi que des états pathologiques comme le syndrome métabolique ne sont pas simplement dus à une alimentation exagérée ou un manque d'activité physique. Il est facile de comprendre que la prise de repas à une heure incorrecte (en particulier tard le soir) conduit à la confrontation entre des facteurs ancestralement établis, le mode de vie moderne et la régulation des gènes. Cependant de telles études pourraient aussi montrer que la « nutrition chronobiologique » représente un nouveau domaine de recherche médicale de première importance pour la santé publique. En effet, la qualité de l'alimentation (plutôt que la quantité) et le moment de prise de nourriture (« manger quoi et quand ») pourraient bien se révéler comme des éléments déterminants de l'homéostasie métabolique.

Alors que chaque repas a ses caractéristiques propres en terme de composition et de gestion par les organes-cibles, les variations physiologiques normales sur 24h semblent indiquer que le dîner nécessite une attention particulière. En effet, le dîner précède une longue période d'inactivité physique en raison du sommeil nocturne. En prenant en compte la baisse physiologique de la tolérance glucidique en soirée, les profils nocturnes de sécrétion insulinique et de métabolisme lipidique, il apparait clairement que la composition du dîner et le moment de son ingestion sont des facteurs clés devant être pris en considération. On peut par exemple proposer d'éliminer, dans le dîner, les CH (glucides) à fort index glycémique ainsi que les AG (Acides Gras) saturés et d'ajouter des CH (glucides) non digestibles. Ce type de concept devrait faire l'objet d'études dédiées pour déterminer « quoi manger quand ». Ces données fourniront alors des recommandations sûres et efficaces pour la médecine générale, en particulier chez des populations jeunes qui sont encore en mesure d'intégrer et appliquer de telles notions dans leur mode de vie. Ainsi pourront-ils lutter contre le risque croissant de troubles cardiométaboliques étroitement liés au mode de vie actuel.

## Références

1. Morgan L, Hampton S, Gibbs M, Arendt J. Circadian aspects of postprandial metabolism. *Chronobiol Int.* 2003;20(5):795-808.
2. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science.* 2010;330(6009):1349-1354.
3. Frape DL, Williams NR, Scriven AJ, Palmer CR, O'Sullivan K, Fletcher RJ. Diurnal trends in responses of blood plasma concentrations of glucose, insulin, and C-peptide following high- and low-fat meals and their relation to fat metabolism in healthy middle-aged volunteers. *Br J Nutr.* 1997;77(4):523-535.
4. Chen MJ, Jovanovic A, Taylor R. Utilizing the second-meal effect in type 2 diabetes: practical use of a soya-yogurt snack. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2552-2554.
5. Axelsen M, Lonnroth P, Lenner RA, Taskinen MR, Smith U. Suppression of nocturnal fatty acid concentrations by bedtime carbohydrate supplement in type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity, lipids, and glycemic control. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1108-1114.
6. LeBlanc J, Soucy J, Nadeau A. Early insulin and glucagon responses to different food items. *Horm Metab Res.* 1996;28(6):276-279.
7. Shishehbor F, Roche HM, Gibney MJ. The effect of low and moderate fat intakes on the postprandial lipaemic and hormonal responses in healthy volunteers. *Br J Nutr.* 1999;81(1):25-30.
8. Winiger G, Keller U, Laager R, Girard J, Berger W. Protein content of the evening meal and nocturnal plasma glucose regulation in type-I diabetic subjects. *Horm Res.* 1995;44(3):101-104.
9. Ning B, Brown RC, Venn BJ, Williams SM, Green TJ. The effect of the fat and carbohydrate contents in the evening meal preceding GI testing on GI. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(2):224-226.
10. de Castro JM. When, how much and what foods are eaten are related to total daily food intake. *Br J Nutr.* 2009;102(8):1228-1237.
11. Ma Y, Bertone ER, Stanek EJ, 3rd, Reed GW, Hebert JR, Cohen NL, Merriam PA, et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *Am J Epidemiol.* 2003;158(1):85-92.
12. Eng S, Wagstaff DA, Kranz S. Eating late in the evening is associated with childhood obesity in some age groups but not in all children: the relationship between time of consumption and body weight status in U.S. children. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2009;6(27).
13. Berteus Forslund H, Lindroos AK, Sjostrom L, Lissner L. Meal patterns and obesity in Swedish women—a simple instrument describing usual meal types, frequency and temporal distribution. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(8):740-747.
14. Garaulet M, Ordovas JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(12):1667-1683.
15. Feillet CA. Food for thoughts: feeding time and hormonal secretion. *J Neuroendocrinol.* 2010;22(6):620-628.
16. Holmback U, Forslund A, Lowden A, Forslund J, Akerstedt T, Lennernas M, Hambræus L, et al. Endocrine responses to nocturnal eating—possible implications for night work. *Eur J Nutr.* 2003;42(2):75-83.
17. Bray MS, Young ME. The role of cell-specific circadian clocks in metabolism and disease. *Obes Rev.* 2009;10 Suppl 2(6-13).
18. la Fleur SE, Luijendijk MC, van Rozen AJ, Kalsbeek A, Adan RA. A free-choice high-fat high-sugar diet induces glucose intolerance and insulin unresponsiveness to a glucose load not explained by obesity. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(4):595-604.
19. Grundy SM. What is the desirable ratio of saturated, polyunsaturated, and monounsaturated fatty acids in the diet? *Am J Clin Nutr.* 1997;66(4 Suppl):988S-990S.
20. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome—the optimal diet. *Br J Nutr.* 2000;83 Suppl 1(S143-148).
21. Garcia-Escobar E, Rodriguez-Pacheco F, Garcia-Serrano S, Gomez-Zumaquero JM, Haro-Mora JJ, Soriguer F, Rojo-Martinez G. Nutritional regulation of interleukin-6 release from adipocytes. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(8):1328-1332.
22. Storlien LH, Kriketos AD, Jenkins AB, Baur LA, Pan DA, Tapsell LC, Calvert GD. Does dietary fat influence insulin action? *Ann N Y Acad Sci.* 1997;827(287-301).

23. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med*. 1993;328(4):238-244.
24. Dorfman SE, Laurent D, Gounarides JS, Li X, Mullarkey TL, Rocheford EC, Sari-Sarraf F, et al. Metabolic implications of dietary trans-fatty acids. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1200-1207.
25. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Kato T, Atsumi A, Yamamoto T, Inoue N, et al. Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2007;13(10):1193-1202.
26. Kroger J, Zietemann V, Enzenbach C, Weikert C, Jansen EH, Doring F, Joost HG, et al. Erythrocyte membrane 0 phospholipid fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):127-142.
27. Warensjo E, Rosell M, Hellenius ML, Vessby B, De Faire U, Riserus U. Associations between estimated fat
52. Hariri N, Thibault L. Dietary obesity caused by a specific circadian eating pattern. *Chronobiol Int*. 2011;28(3):216-228.
53. Maffei C, Schutz Y, Chini L, Grezzani A, Piccoli R, Tato L. Effects of dinner composition on postprandial macronutrient oxidation in prepubertal girls. *Obes Res*. 2004;12(7):1128-1135.
54. Miles JM, Wooldridge D, Grellner WJ, Windsor S, Isley WL, Klein S, Harris WS. Nocturnal and postprandial free fatty acid kinetics in normal and type 2 diabetic subjects: effects of insulin sensitization therapy. *Diabetes*. 2003;52(3):675-681.
55. Cagampang FR, Poore KR, Hanson MA. Developmental origins of the metabolic syndrome: body clocks and stress responses. *Brain Behav Immun*. 2011;25(2):214-220.
56. Orozco-Solis R, Matos RJ, Lopes de Souza S, Grit I, Kaeffer B, Manhaes de Castro R, Bolanos-Jimenez F. Perinatal nutrient restriction induces long-lasting alterations in the circadian expression pattern of genes regulating food intake and energy metabolism. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):990-1000.
57. Kitazawa M, Nagano M, Masumoto KH, Shigeyoshi Y, Natsume T, Hashimoto S. Angiopoietin-like 2, a circadian gene, improves type 2 diabetes through potentiation of insulin sensitivity in mice adipocytes. *Endocrinology*. 2011;152(7):2558-2567.

## Quantapunch et Quantacalm

**Quantapunch**, à base de tyrosine, pris le matin permet rapidement une reprise de l'activité le matin et permet de resynchroniser la principale horloge. Ce produit peut être associé à **Quantacalm**.

**Quantacalm** à 17 heures ce qui relance la synthèse de mélatonine. Enfin la simple prise d'un petit déjeuner copieux et d'un dîner léger pauvre en graisses saturées et en glucides permet de restaurer l'activité des horloges.



