

Horloges Biologiques : nature, organisation et interactions

Nicolas Wiernsperger^{1,3} - Jean Robert Rapin^{2,3}



1. Laboratoire CaRmen, INSERM U1060, INSA Lyon, Bld Jean Capelle, F-69621 Villeurbanne, France

2. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Bourgogne, 7 Bld. Jeanne d'Arc, F-21000 Dijon (France)

3. REMEDES, 920 route du Paradis, F-69530 Orléans, France

D'après Biological Clock : Nature, organization and interactions*Nicolas Wiernsperger, Jean Robert Rapin***J. Endocrinol. Metab. 2011;1(4):159-165****Résumé**

Peu de domaines de recherche ont récemment fait l'objet d'autant d'intérêt que l'identification et la compréhension du fonctionnement des horloges biologiques. Alors que l'horloge circadienne était assez bien connue, on a montré que de nombreuses autres horloges biologiques existent, qu'elles interagissent et, surtout, qu'elles ont une origine très ancienne dans l'évolution. Tandis que la coordination globale se fait par l'horloge située dans le noyau suprachiasmatique essentiellement sensible aux variations de lumière, les horloges périphériques sont sensibles à la nourriture et au métabolisme local et sont impliquées aussi bien dans la physiologie métabolique que vasculaire. L'ensemble fonctionne de manière remarquablement coordonnée, bien que les systèmes périphériques soient capables de fonctionner de manière autonome. On observe des variations physiologiques des profils hormonaux sur 24h et comment des troubles dans ces processus peuvent dérégler le système et l'homéostasie métabolique. De nombreux gènes viennent d'être identifiés, permettant de comprendre le fonctionnement et les effets délétères de leur désynchronisation par les habitudes des nouveaux modes de vie. Le fait que quasiment tous les facteurs impliqués dans le syndrome cardiometabolique (résistance à l'insuline, dysfonction vasculaire) soient concernés par ce sujet suggère fortement que les horloges et leur dysfonctionnement jouent un rôle prépondérant dans la véritable explosion de cette pathologie au niveau mondial. Il est tout particulièrement remarquable de noter combien de simples modifications de la synchronisation des horloges peuvent générer ces pathologies, sans invoquer les arguments traditionnels de l'excès alimentaire ou de la sédentarité.

Mots clé : syndrome (cardio)métabolique, rythme circadien, horloge biologique, gène, hormones

Abréviation : SCM (syndrome cardiometabolique)

Introduction

La pandémie que représente à présent l'incidence du syndrome cardiometabolique (SCM) et du diabète est généralement attribuée aux changements de mode de vie, en particulier les mauvaises habitudes alimentaires et la sédentarité. Il faut noter que celles-ci sont directement liées à l'évolution de la vie sociale et de la technologie depuis 4-5 décennies, notamment l'augmentation des loisirs et l'utilisation massive de l'électricité. De ce fait, les populations ont modifié leur mode de vie quotidien, décalant leur rythme activité/sommeil de plusieurs heures, dînant tard le soir et se couchant beaucoup plus tard que leurs ancêtres.

Est-ce un hasard si l'explosion de troubles métaboliques évolue parallèlement à ces changements de rythme ? Certainement pas ! La maladaptation ou l'absence d'adaptation de nombreux gènes à ces nouveaux comportements est fort probablement directement liée au développement des maladies métaboliques.

Il existe plus particulièrement deux observations majeures supportant ce concept : tout d'abord, les problèmes de santé rencontrés chez les gens travaillant en horaire décalé (le "3/8") aussi bien sur le plan métabolique (1,2) que vasculaire (3,4). Ensuite la démonstration que les divers troubles du sommeil (durée, décalage, interruptions) sont impliqués de façon causale dans les troubles métaboliques (5)(6). Ces changements pathologiques se rencontrent dans beaucoup d'autres affections associées à des modifications de rythme biologique, comme on va le voir. La compréhension, sur un plan médical, des conséquences de la dérégulation des rythmes biologiques a fait des progrès énormes dans les dernières années. Le but de cet article est donc d'exposer aux médecins : *a)* la nature et base pathophysiologique des différents rythmes ainsi que leurs interactions, et *b)* leur implication dans les maladies cardiometaboliques et les conséquences possibles sur les conduites alimentaires à tenir. Le but de cette revue n'est pas d'entrer dans le détail mais d'alerter le corps médical sur l'extrême importance de paramètres dont l'implication dans les troubles cardiometaboliques était jusqu'ici essentiellement ignorée. En conséquence, le lecteur sera régulièrement renvoyé vers d'excellents articles de revue récents pour approfondir ses informations.

L'homéostasie métabolique : “un orchestre symphonique”

Les variations du métabolisme et leur régulation physiologique peuvent se comparer à un orchestre symphonique : la beauté d'une pièce symphonique implique que tous les musiciens jouent exactement en même temps ce qu'ils ont chacun à jouer, aussi bien à l'intérieur d'un groupe d'instruments qu'entre groupes composant l'orchestre. Cependant ces groupes jouent des rythmes différents et les erreurs entraînent la cacophonie. C'est le rôle crucial du chef d'orchestre de parfaitement coordonner tout ceci. Comme on le verra, ceci est exactement ce qui se passe lorsqu'on considère les rythmes périphériques et leur contrôle par le système nerveux central.

Multiplicité des rythmes biologiques

On constate différents rythmes biologiques, aussi bien sur le long terme (rythmes saisonniers), le moyen terme (circadien, 24h) ou à très court terme. Cependant même à l'intérieur du rythme circadien, on observe des subdivisions dits rythmes ultradiens, qui peuvent être de fréquence lente (période de plusieurs minutes) ou rapide (1-10Hz). Il est important ici de noter que la majorité des variables impliquées dans la régulation métabolique montrent des variations rythmiques (Tableau 1). Ceci requiert un contrôle de synchronisation, situé dans l'hypothalamus, plus précisément dans le noyau suprachiasmatique (NSC) dans lequel même certains neurones individuels fonctionnent comme oscillateurs (7,8). Des gènes spécifiques font actuellement l'objet de recherches, dont les détails peuvent être trouvés dans des articles dédiés (7, 9). Les plus connus sont appelés CLOCK, BMal1, PER 1-3 et Cryptochrome 1 et 2. On admet qu'au moins 10% de nos gènes sont sous le contrôle d'horloges. La plupart des organismes fonctionnent avec un rythme circadien pour s'adapter et anticiper les changements de rythme saisonniers et quotidiens. La notion de “clock genes” (gènes des horloges biologiques) n'a guère qu'une dizaine d'années et a largement permis de comprendre et de distinguer les rôles des deux principaux groupes d'horloges biologiques, la centrale et les périphériques. Alors que l'horloge centrale est essentiellement régulée par la lumière et l'obscurité, les horloges périphériques sont sensibles à la nourriture et leur fonctionnement oscillatoire requiert des stimulations par le métabolisme (10), pour davantage de détails voir la référence (11). Le fait que le système nerveux central contrôle le timing adéquat des horloges n'exclut cependant pas l'existence d'horloges totalement autonomes dans des organes périphériques comme le foie, le pancréas ou les vaisseaux (10-13). Il est intéressant de noter que certains rythmes sont remarquablement conservés depuis les organismes primitifs tels que le ver *C. elegans* (14). Encore plus surprenante est la découverte que des cellules sans noyau telles que les globules rouges montrent des variations rythmiques des antioxydants peroxyrédoxines, avec des conséquences directes sur l'oxygénation du sang (15).

Table 1. Some Selected Parameters of the Cardiometabolic Syndrome With Demonstrated Circadian Variation

No.	Selected parameters
1	GLYCAEMIA
2	GLUCOSE UPTAKE
3	GLUCOSE TOLERANCE
4	INSULINAEMIA
5	CORTISOL
6	CORTISOL-RELATED GENES
7	LEPTIN
8	ADIPONECTIN
9	MELATONIN
10	NOCTURNIN
11	CYTOKINES
12	LIPOPROTEIN LIPASE
13	LIPID SYNTHESIS
14	GASTRIC EMPTYING
15	HEPATIC GLUCONEOGENESIS
16	HDL / LDL
17	PAI-1
18	FIBRINOGEN
19	NITRIC OXIDE
20	PEROXIREDOXINS
21	IMMUNE FACTORS

1A. Variations des rythmes biologiques : focus sur certains facteurs-clé de l'homéostasie métabolique

Les tissus périphériques exhibent des comportements rythmiques contrôlés soit par des facteurs centraux (nerveux) soit locaux (métaboliques, hormonaux) ainsi que par des pacemakers intrinsèques générateurs de rythmes. S'il paraît logique que des facteurs du métabolisme local péricellulaire influent directement le métabolisme, les rythmes intrinsèques (oscillateurs) sont mal connus. En effet ceux-ci peuvent même être observés pendant plusieurs heures *ex vivo* sur des îlots pancréatiques (16), des adipocytes (17) ou des cultures de cellules musculaires (18).

Chez les rongeurs, l'activité locomotrice augmente avant la prise de nourriture, il s'agit d'une activité d'anticipation. Ce comportement est considéré comme indépendant du système nerveux central (19, 20). Chez l'homme, des observations du même type existent chez les sujets ayant un comportement alimentaire régulier : il s'agit par exemple de la “phase céphalique” de sécrétion d'insuline, qui se déclenche lors de la stimulation visuelle ou olfactive que représente la présentation du repas. Ce processus est très important pour la digestion et détermine partiellement la régulation glycémique postprandiale (21). La faible augmentation d'insulinémie qui accompagne la phase céphalique peut ouvrir le lit capillaire dans les tissus-cibles tel que le muscle squelettique afin de stocker en glycogène le glucose issu de l'alimentation (22). Il a été montré que la phase céphalique était un processus conditionné (23) et on conçoit que sa dérégulation est susceptible de compromettre la tolérance glucidique postprandiale.

L'insuline et le glucose montrent des oscillations dans leurs valeurs plasmatiques durant la journée (24, 25). L'insuline est amenée au foie de façon pulsatile, avec des intervalles de 5-15min (24, 26-28), régulant l'extraction de l'hormone par le foie et, par conséquent, son apport en périphérie (29). Une oscillation beaucoup plus lente, de type ultradien, a aussi été montrée pour l'hormone (30). On notera que les rythmes de l'insuline persistent même pendant des périodes de jeûne prolongé, donc quand les taux de glucose sont bas (31). Les mécanismes précis des oscillations insuliniques font actuellement l'objet de recherches (32). Le pancréas, lui, est équipé de pacemakers intrinsèques qui sont néanmoins sous le contrôle d'une modulation d'origine centrale. On a montré que l'absence d'horloge pancréatique chez des souris mutantes entraînait l'intolérance au glucose et une déficience de sécrétion insulinaire, soulignant l'importance de cette horloge intrinsèque dans la régulation de la glycémie (14). Chez les diabétiques (33), mais également leurs descendants (34), on constate un défaut de pulsativité de la sécrétion insulinaire. Une constatation importante est que la tolérance au glucose, essentiellement dictée par la sensibilité à l'insuline, varie également sur 24h, montrant une diminution le soir et en début de nuit (35) ; ce rythme ne se rencontre plus chez les obèses (36) et les diabétiques (13). Ainsi, bien que faibles en amplitude, ces variations circadiennes apparaissent importantes du point de vue physiologique et méritent d'être l'objet de recherches plus approfondies.

Le foie joue un rôle éminent dans la régulation de la glycémie : on a montré que la suppression de Bmal1 chez la souris conduit à différents défauts de l'homéostasie glucidique (37). De fait, sensibilité à l'insuline et glucose sont tous deux sujets à des rythmes circadiens (38). La suppression de "clock genes" dans le foie et le muscle chez les souris entraînait l'intolérance au glucose et des changements en partie contradictoires de la sensibilité à l'insuline (39). On a également constaté une obésité, une hyperleptinémie, une hyperglycémie et une stéatose hépatique dans ce modèle (40). Chez l'homme les polymorphismes des "gene clocks" sont associés à l'obésité et au SCM (41). Les variantes du gène Per2 sont liées à une hyperglycémie (42).

Les adipocytes jouent un rôle prépondérant dans le SCM. Les perturbations du sommeil sont associées à une augmentation du tissu adipeux (43) et il est suggéré que les horloges moléculaires adipocytaires sont perturbées dans ces situations (44). A l'inverse, l'obésité modifie l'expression des gènes circadiens (45).

L'ensemble de ces résultats suggère que rythmes et troubles métaboliques sont liés d'une façon bidirectionnelle (46). Le même phénomène concerne le lien entre les troubles du sommeil et le SCM (47)(48). On a montré qu'un décalage des heures de sommeil (sommeil diurne) augmente l'IGFBP1 et le cortisol comparativement à un sommeil nocturne (49). Cet aspect important a récemment fait l'objet d'une revue (50).

1B. Variations de rythmes biologiques cardiovasculaires

La variabilité des rythmes est bien connue en physiologie cardiovasculaire (51) ; il s'agit d'un aspect intéressant si on se souvient du lien très étroit entre troubles métaboliques et événements cardiovasculaires, conduisant au SCM. Un exemple bien connu en pratique médicale est la survenue préférentielle des infarctus du myocarde en fin de nuit. L'observation selon laquelle la plupart des paramètres physiologiques cardiovasculaires (pression artérielle, fréquence cardiaque, etc) sont soumis à un rythme circadien a conduit à la notion récente de chronocardiologie (52). Le diamètre vasculaire et la réactivité vasculaire montrent une variation diurne (53). La pression tissulaire en oxygène, reflétant la perfusion microvasculaire, montre typiquement un comportement oscillatoire dans le cerveau (54). L'agrégation plaquettaire et les taux de PAI-1, deux éléments déterminants de l'hémostase, sont plus importants aux heures matinales (55, 56). De telles notions devraient avoir un impact direct sur les protocoles d'études thérapeutiques (chronothérapie) (57-59).

L'apport en nutriments est finement régulé par la microcirculation, permettant une adaptation permanente et précise du flux sanguin aux besoins locaux en énergie ou, dans le cas de l'homéostasie glucidique, de stocker le glucose dans le muscle en période postprandiale. Cette régulation inclut un phénomène connu sous le nom de vasomotion précapillaire, consistant en une variation cyclique du diamètre des petites artéioles terminales (<50µm), qui alimentent en sang des unités capillaires(60). Ce phénomène représente une forme vasculaire de rythme biologique oscillatoire.

Exemples de troubles des rythmes dans la régulation cardiométabolique

Un des aspects majeurs des rythmes biologiques est sans conteste le cycle jour/nuit. Comme indiqué plus haut, un argument fort provient des études médicales réalisées chez les sujets travaillant en horaire décalé et chez les patients présentant des troubles du sommeil. Il a été montré de plus en plus nettement que les troubles du sommeil sont liés dans les deux sens avec le SCM et la pathologie vasculaire (6, 22, 61). Dans ce domaine, la mélatonine semble être un bon candidat pour illustrer comment les modifications de style de vie impactent sur la santé. Bien que la mélatonine soit d'abord connue comme hormone du sommeil, on a récemment montré son rôle crucial dans la physiologie vasculaire et métabolique. Elle est impliquée dans la synchronisation de différents organes participant à la régulation de la glycémie et de la sécrétion insulinaire (62). L'absence de mélatonine conduit à une insulino-résistance hépatique nocturne et une augmentation de la gluconéogenèse (63). Les différences physiologiques normales jour/nuit ne s'observent pas chez les sujets SCM et sont négativement corrélées avec la glycémie à jeun (64). Les récepteurs à la mélatonine sont exprimés dans le pancréas (65) et l'absence de récepteurs-1 à la mélatonine conduit à l'insulino-résistance (66).

La sécrétion circadienne de l'insuline est liée aux variations de la mélatonine et on a montré que les polymorphismes du récepteur-2 à la mélatonine sont liés à un risque accru de diabète de type 2 (67). Inversement, l'administration de mélatonine (ou un agoniste) prévient l'obésité provoquée par régime chez le rat (68, 69). Notons que la mélatonine est aussi impliquée dans des fonctions cardiovasculaires (70) et que ses récepteurs sont présents dans les cardiomyocytes (71). Là aussi le traitement de rats obèses par la mélatonine améliore les lésions cardiaques postischémiques (68). Ainsi la mélatonine apparaît-elle comme une cible attractive pour prévenir ou améliorer le diabète.

Malgré le peu de données dans le domaine vasculaire, il a été montré que des souris porteuses de mutations sur des gènes tels que Bmal-1, Clock or Per2 présentent une réorganisation structurale et une réactivité endothéliale déficientes des gros vaisseaux (72). Chez l'homme l'hypertension accompagnant le SCM est associé à des variations du gène Npas2 (42). Dans la microcirculation, la vasomotion basale s'observe avec des fréquences entre 1 et 10 Hz, mais qui peut s'accélérer par des modifications physiologiques telles que la période postprandiale, lorsque l'insuline active le transport et le stockage de glucose dans le muscle squelettique (73). La synchronisation de la communication intercellulaire est un pré-requis pour que cette fonction s'exerce. La compréhension des mécanismes d'action sous-jacents fait toujours l'objet d'études (60). Nous et d'autres avons proposé- et partiellement démontré-qu'un défaut de la vasomotion artériolaire (=absence de synchronisation des activités oscillatoires) était lié à l'insulinorésistance et un défaut de capture du glucose (22, 73). Enfin, le rythme circadien régule aussi le métabolisme des triglycérides dans les cardiomyocytes, tel que démontré par les désordres métaboliques dans le cœur de souris mutantes (74). Chez l'homme l'accumulation de graisse viscérale qui caractérise le SCM est corrélée avec des défauts circadiens de la pression (75). Bien qu'encore limitées, ces données supportent fortement une implication des troubles des rythmes biologiques dans la physiologie vasculaire. Le lecteur intéressé est dirigé vers d'excellents articles récents sur le sujet (8, 75).

Conclusion

Tout comme un orchestre, où des groupes de petite taille jouent leur rythme dans une coordination plus globale, les mécanismes régulateurs de l'homéostasie métabolique nécessitent que l'ensemble soit en phase et soit contrôlé, pour obtenir un fonctionnement synchrone et harmonieux. Des défauts même faibles dans cette fine synchronisation conduisent à des modifications pathologiques de la régulation métabolique (46, 76-80).

Le décalage entre les habitudes de vie au quotidien et la forte stabilité ancestrale des oscillateurs circadiens entraîne des effets cardiométaboliques délétères (81). Tandis que ces données suggèrent que les troubles de rythmes circadiens sont pour une large part acquis au travers de modes de vie inadéquats, ils peuvent également avoir une origine héréditaire. En effet, les maladies métaboliques à l'âge adulte ont souvent pour origine une programmation fœtale : une malnutrition protéinique. Durant la gestation chez la souris cela conduit à des troubles des rythmes circadiens qui précèdent l'apparition de l'obésité (82).

Il est fascinant de constater qu'un SCM peut résulter en partie ou totalement d'un simple changement de nos rythmes cellulaires sans faire appel aux raisons classiques telles que la surnutrition et/ou la sédentarité. Au vu des découvertes effectuées ces 5 dernières années, il apparaît comme plausible que ces modifications soient en bonne partie responsables de l'énorme augmentation du SCM dans le monde, y compris dans des pays où les habitudes alimentaires sont encore saines. D'évidence, tous les principaux acteurs du SCM (sécrétion insulinaire, glycémie, contrôle hépatique de la glycémie, métabolisme lipidique, cortisol, adipokines) montrent des variations cycliques diurnes ou circadiennes Ceci semble s'appliquer également aux facteurs responsables des troubles cardiovasculaires typiquement liés au SCM (cf Tab1).

Les leçons à tirer de ces observations seront hautement intéressantes, pour mieux identifier les erreurs dans nos habitudes alimentaires en fonction de notre mode de vie quotidien et imaginer comment il faudra les modifier en tenant obligatoirement compte de la très faible flexibilité de certains gènes déterminant nos horloges biologiques.

References

1. Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, Jonnier B, Soulat JM, Perret B. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiol Int.* 2009 ; 26(3):544-59.
2. Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiol Int.* 2009 ; 26(5):926-41.
3. Leclerc A. Shift-work and cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol.* 2010 ; 25(5):285-6.
4. Szosland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health.* 2010; 23(3):287-91.
5. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6):2963-8.
6. Morselli L, Leproult R, Balbo M, Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(5):687-702.
7. Froy O. The circadian clock and metabolism. *Clin Sci (Lond).* 2010;120(2):65-72
8. Garaulet M, Ordovas JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2010; 34(12):1667-83.
9. Gallou-Kabani C, Vige A, Junien C. Lifelong circadian and epigenetic drifts in metabolic syndrome. *Epigenetics.* 2007 ;2(3):137-46.
10. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72:517-49.
11. Shibata S, Tahara Y, Hirao A. The adjustment and manipulation of biological rhythms by light, nutrition and abused drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62:918-927.
12. Gimble JM, Floyd ZE. Fat circadian biology. *J Appl Physiol.* 2009; 107(5): 1629-1637.
13. Sturis J, O'Meara NM, Shapiro ET, Blackman JD, Tillil H, Polonsky KS, Van Cauter E. Differential effects of glucose stimulation upon rapid pulses and ultradian oscillations of insulin secretion. *J Clin endocrinol Metab.* 1993; 76(4): 895-901.
14. Migliori ML, Simonetta SH, Romanovski A, Golombek DA. Circadian rhythms in metabolic variables in *Caenorhabditis elegans*. *Physiol Behav.* 2011; 103(3-4): 315-320.
15. O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* 2011; 469:498-504.
16. Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia.* ; 54(1):120-4.
17. Gomez-Santos C, Gomez-Abellan P, Madrid JA, Hernandez-Morante JJ, Lujan JA, Ordovas JM, et al. Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity (Silver Spring).* 2009 ;17(8):1481-5.
18. Feneberg R, Lemmer B. Circadian rhythm of glucose uptake in cultures of skeletal muscle cells and adipocytes in Wistar-Kyoto, Wistar, Goto-Kakizaki, and spontaneously hypertensive rats. *Chronobiol Int.* 2004 ; 21(4-5):521-38.
19. Mistlberger RE. Food-anticipatory circadian rhythms: concepts and methods. *Eur J Neurosci.* 2009 ; 30(9):1718-29.
20. Storch KF, Weitz CJ. Daily rhythms of food-anticipatory behavioral activity do not require the known circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 ; 106(16):6808-13.
21. Teff KL. How neural mediation of anticipatory and compensatory insulin release helps us tolerate food. *Physiol Behav.* 2011; 103(1):44-50.
22. Wiernsperger N, Nivoit P, De Aguiar LG, Bouskela E. Microcirculation and the metabolic syndrome. *Microcirculation.* 2007 ; 14(4-5):403-38.
23. Woods SC, Vasselli JR, Kaestner E, Szakmary GA, Milburn P, Vitiello MV. Conditioned insulin secretion and meal feeding in rats. *J Comp Physiol Psychol.* 1977 ; 91(1):128-33.
24. Lang DA, Matthews DR, Peto J, Turner RC. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *N Engl J Med.* 1979 ;301(19):1023-7.
25. Mejean L, Bicakova-Rocher A, Kolopp M, Villaume C, Levi F, Debry G, et al. Circadian and ultradian rhythms in blood glucose and plasma insulin of healthy adults. *Chronobiol Int.* 1988; 5(3):227-36.
26. Levy JC. Insulin signalling through ultradian oscillations. *Growth Horm IGF Res.* 2001 ; 11 Suppl A:S17-23.
27. Pedersen MG, Bertram R, Sherman A. Intra- and inter-islet synchronization of metabolically driven insulin secretion. *Biophys J.* 2005 ; 89(1):107-19.
28. Song SH, McIntyre SS, Shah H, Veldhuis JD, Hayes PC, Butler PC. Direct measurement of pulsatile insulin secretion from the portal vein in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ; 85(12):4491-9.
29. Meier JJ, Veldhuis JD, Butler PC. Pulsatile insulin secretion dictates systemic insulin delivery by regulating hepatic insulin extraction in humans. *Diabetes.* 2005 ; 54(6):1649-56.
30. Schmitz O, Rungby J, Edge L, Juhl CB. On high-frequency insulin oscillations. *Ageing Res Rev.* 2008 ; 7(4):301-5.
31. Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Hubold C, Hallschmid M, et al. Preserved circadian rhythm of serum insulin concentration at low plasma glucose during fasting in lean and overweight humans. *Metabolism.* 2004 ; 53(11):1449-53.
32. Tengholm A, Gylfe E. Oscillatory control of insulin secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 ; 297(1-2):58-72.
33. Porksen N, Hollingdal M, Juhl C, Butler P, Veldhuis JD, Schmitz O. Pulsatile insulin secretion: detection, regulation, and role in diabetes. *Diabetes.* 2002 ; 51 Suppl 1:S245-54.
34. O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med.* 1988 ; 318(19):1225-30.
35. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes.* 2001 ; 50(6):1237-43.
36. Lee A, Ader M, Bray GA, Bergman RN. Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. *Diabetes.* 1992 ; 41(6):750-9.
37. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 ; 105(39):15172-7.
38. Kalsbeek A, Yi CX, La Fleur SE, Fliers E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21(7):402-10.
39. Kennaway DJ, Owens JA, Voultsios A, Boden MJ, Varcoe TJ. Metabolic homeostasis in mice with disrupted Clock gene expression in peripheral tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 ; 293(4):R1528-37.
40. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science.* 2005 ; 308(5724):1043-5.
41. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond).* 2008 ; 32(4):658-62.
42. Englund A, Kovanen L, Saarikoski ST, Haukka J, Reunanen A, Aromaa A, et al. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms.* 2009;7:5.
43. Broussard J, Brady MJ. The impact of sleep disturbances on adipocyte function and lipid metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(5):763-73.
44. Bray MS, Tsai JY, Villegas-Montoya C, Boland BB, Blasier Z, Egbejimi O, et al. Time-of-day-dependent dietary fat consumption influences multiple cardiometabolic syndrome parameters in mice. *Int J Obes (Lond).* 2010; 34(11):1589-98.
4. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell.* 2008 ;134(5):728-42.
45. Kaneko K, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Ishigaki Y, Oka Y, et al. Obesity alters circadian expressions of molecular clock genes in the brainstem. *Brain Res.* 2009 ;1263:58-68.the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: analyses of the Quebec Family Study. *Sleep Med.* 2009 ; 10(8):919-24.
49. Rehman JU, Brismar K, Holmback U, Akerstedt T, Axelsson J. Sleeping during the day: effects on the 24-h patterns of IGF-binding protein 1, insulin, glucose, cortisol, and growth hormone. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163(3):383-90.
50. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism control by the circadian clock and vice versa. *Nat Struct Mol Biol.* 2009 ;16(5):462-7.

51. Keaney JF, Jr., Weaver DR. Vascular rhythms and adaptation: do your arteries know what time it is? *Circulation*. 2009 ; 119(11):1463-6.
52. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. *Am Heart J*. 2003 ; 45(5):779-86.
53. Bau PF, Bau CH, Naujorks AA, Rosito GA, Fuchs FD. Diurnal variation of vascular diameter and reactivity in healthy young men. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41(6):500-3.
54. Obrig H, Neufang M, Wenzel R, Kohl M, Steinbrink J, Einhaupl K, et al. Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage*. 2000c ;12(6):623-39.
55. Cooke-Ariel H. Circadian variations in cardiovascular function and their relation to the occurrence and timing of cardiac events. *Am J Health Syst Pharm*. 1998 ;55 Suppl 3:S5-11.
56. Montagnana M, Salvagno GL, Lippi G. Circadian variation within hemostasis: an underrecognized link between biology and disease? *Semin Thromb Hemost*. 2009 ; 35(1):23-33.
57. Mandal AS, Biswas N, Karim KM, Guha A, Chatterjee S, Behera M, et al. Drug delivery system based on chronobiology--A review. *J Control Release*. 2010; 147(3):314-25.
58. Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007 ; 59(9-10):966-84.
59. Takeda N, Maemura K. Cardiovascular disease, chronopharmacotherapy, and the molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010; 62(9-10):956-66.
60. Aalkjaer C, Boedtker D, Matchkov V. Vasomotion - what is currently thought? *Acta Physiol (Oxf)*. 2011; 202(3):253-69.
61. Spiegel K. Sleep loss as a risk factor for obesity and diabetes. *Int J Pediatr Obes*. 2008 ; 3 Suppl 2:27-8.
62. Muhlbauer E, Gross E, Labucay K, Wolgast S, Peschke E. Loss of melatonin signalling and its impact on circadian rhythms in mouse organs regulating blood glucose. *Eur J Pharmacol*. 2009 ; 606(1-3):61-71.
63. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, Taneda M, Rodrigues SC, Amaral FG, et al. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology*. 2011; 152(4):1253-63.
64. Robeva R, Kirilov G, Tomova A, Kumanov P. Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res*. 2008 ; 44(1):52-6.
65. Mulder H, Nagorny CL, Lyssenko V, Groop L. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia*. 2009 ; 52(7):1240-9.
66. Contreras-Alcantara S, Baba K, Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse. *Obesity (Silver Spring)*. 2010; 18(9):1861-3.
67. Peschke E, Muhlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24(5):829-41.
68. Nduhirabandi F, Du Toit EF, Blackhurst D, Marais D, Lochner A. Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity. *J Pineal Res*. 2011; 50(2):171-82.
69. She M, Deng X, Guo Z, Laudon M, Hu Z, Liao D, et al. NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. *Pharmacol Res*. 2009 ; 59(4):248-53.
70. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Sanchez-Sanchez JJ, Kaski JC, Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J Pineal Res*. 2010 ;49(1):14-22.
71. Peliciari-Garcia RA, Zanquetta MM, Andrade-Silva J, Gomes DA, Barreto-Chaves ML, Cipolla-Neto J. Expression of circadian clock and melatonin receptors within cultured rat cardiomyocytes. *Chronobiol Int*. 2011; 28(1):21-30.
72. Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, Marecic A, Jud C, Zaugg CE, et al. Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function. *Circulation*. 2007 ; 115(16):2188-95.
73. Renaudin C, Michoud E, Rapin JR, Lagarde M, Wiernsperger N. Hyperglycaemia modifies the reaction of microvessels to insulin in rat skeletal muscle. *Diabetologia*. 1998 ; 41(1):26-33.
74. Tsai JY, Kienesberger PC, Puliniikunni T, Sailors MH, Durgan DJ, Villegas-Montoya C, Gonzalez R, Garvey ME, Boland B, Blasier Z, McElfresh TA, Nannegari V, Chow CW, Heird WC, Chandler MP, Dyck JR, Bray MS, Young ME. Direct regulation of myocardial triglyceride metabolism by the cardiomyocyte circadian clock. *J Biol Chem*. 2010; 285(5): 2918-2929.
75. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, Turek FW. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett*. 2008 ; 582(1):142-51.
76. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res*. 2010; 106(3):447-62.
77. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 ;17(11):2100-2.
78. Bechtold DA, Gibbs JE, Loudon AS. Circadian dysfunction in disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2010; 31(5):191-8.
79. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4(8):649-61.
80. Zanquetta MM, Correa-Giannella ML, Monteiro MB, Villares SM. Body weight, metabolism and clock genes. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2:53.
81. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 ; 106(11):4453-8.
82. Sutton GM, Centanni AV, Butler AA. Protein malnutrition during pregnancy in C57BL/6J mice results in offspring with altered circadian physiology before obesity. *Endocrinology*. 2010; 151(4):1570-80.

L'horloge biologique mélatonine : une réponse Quantacalm



Composition : Saccharose, protéines de lactosérum, maltodextrine, tryptophane, gluconate de fer, passiflore.

Tout le fonctionnement biologique des êtres vivants et plus particulièrement des êtres humains est régulé par deux horloges principales :

- l'horloge cortisol pour le métabolisme actif de la journée
- l'horloge mélatonine qui permet de s'endormir et d'avoir un bon sommeil.

De nombreux individus ont des difficultés d'endormissement et se réveillent fatigués : une fatigue qui dure plusieurs heures après le réveil.

La **Mélatonine** est synthétisée par l'épiphyse à partir de la sérotonine. Cette synthèse est maximale au milieu de la nuit et disparaît totalement le matin.

Lors de dysfonctionnement, la synthèse est retardée par des stress répétés ou par des angoisses, et se poursuit dans la matinée.

L'objectif est de rétablir un biorythme normal en administrant le précurseur de la mélatonine ; c'est à dire le tryptophane qui sera transformé en sérotonine puis en mélatonine.

L'heure d'administration du tryptophane (un acide aminé essentiel pour lequel il existe de nombreuses carences) doit être proche de 17 -18 h pour obtenir un bon sommeil. De plus en raison des saturations possibles des capacités de transport du tryptophane il est préférable d'administrer celui-ci en dose filée (dose répétée toutes les heures)

Quantacalm est un mélange de tryptophane de lactosérum riche en tryptophane et de passiflore bien connue pour ses effets relaxants.

Ce complément alimentaire peut être pris à la demande à partir de 17H jusqu'à l'endormissement.

