

# Cirkadijalni ritem in kronomedicina

## Circadian rhythm and chronomedicine

Klemen Španinger, Martina Fink

**Povzetek** Cirkadijalni ritem je vpleten v številne fiziološke procese. Sodeluje pri uravnavanju telesne temperature, krvnega tlaka, izočanju hormonov, itd.. Motnje v sinhronizaciji cirkadijalnega ritma preko inhibicije sinteze melatonina vplivajo na razvoj raka. Poznavanje cirkadijalnega ritma je pomembno tudi pri kronomedicini, katere namen je zagotoviti uspešno zdravljenje bolezni s kar najmanjšimi možnimi stranskimi učinki in s prilagajanjem časa aplikacije zdravila.

**Ključne besede:** cirkadijalni ritem, kronomedicina, rak, melatonin, fiziologija

**Abstract** Circadian rhythm participates in numerous physiological processes. It is involved in regulation of body temperature, blood pressure, secretion of hormones ect.. Disorders in synchronisation of circadian rhythm directly influences growth of cancer cells through inhibition of melatonin synthesis. Knowledge of circadian rhythm is important also in chronomedicine, which purpose is to assure successfulness of disease treatment with minimum side effects.

**Key words:** circadian rhythm, chronomedicine, cancer, melatonin, physiology

## 1 Biološki ritmi

Biološki ritmi so prisotni v večini živih organizmov ter jim zagotavljajo prilagajanja na vedno spreminjajoče se okolje. Te spremembe so: cirkadijalno nihanje svetlobe, temperature in drugih bioloških faktorjev, kot so dostopnost do hrane in odsotnost/prisotnost plenilcev (1). Biološki ritmi so zelo podobni ciklom narave, tako npr. menstrualni cikel sledi ciklu lune, ritem spanja, budnosti, lokomotorna aktivnost, nihanje telesne temperature, izločanje adrenokortikalnih hormonov sledijo 24-urnemu ritmu dneva in noči. Izločanje rastnih hormonov in cikel spanja se uravnava urno. Dihanje, srčni utrip in peristaltika imajo še hitreje frekvence (sekunde in minute), možganski valovi in živčni impulzi pa delujejo v območju stotink oziroma desetink sekunde (1). V rastlinah podobna notranja ura uravnava dnevno nihanje fotosinteze (2).

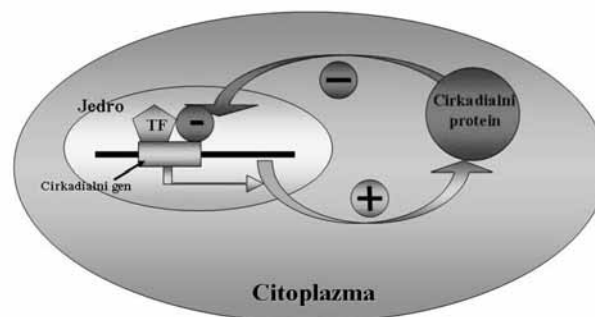
### 1.1 Cirkadijalni ritem

Od vseh bioloških ritmov je najbolj raziskan cirkadijalni ritem, ki ima periodo dolgo približno 1 dan in ima zelo velik vpliv na življenje skoraj vseh živih organizmov. Že ime *circa diem* (lat.) nam v prevodu pove, da perioda traja približno 24 ur. Cirkadijalni ritem je visoko evoliucijsko ohranjen in ga najdemo v že zelo preprostih organizmih, kot je gliva *Neurospora*, pri rastlinah in vinski mušici (*Drosophila melanogaster*), ter tudi pri evoliucijsko višje razvitih organizmih kot so sesalci.

Cirkadijalni ritem je fiziološko zelo pomemben, saj omogoča organizmu, da je podnevi v aktivni fazi, ponoči pa v stanju obnavljanja. To velja pri organizmih, ki so aktivni podnevi, pri nočnih pa je ritem obrnjen (3).

Danes je pri sesalcih znanih že več genov npr. *Clock*, *Bmal*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *ROR-α*, *Rev-α* in *Rev-β*, *DBP*, *Npas2...*, ki

sodelujejo pri uravnavanju cirkadijalnega ritma in so udeleženi v negativni povratni zanki regulacije cirkadijalnega ritma (slika 1). (4)



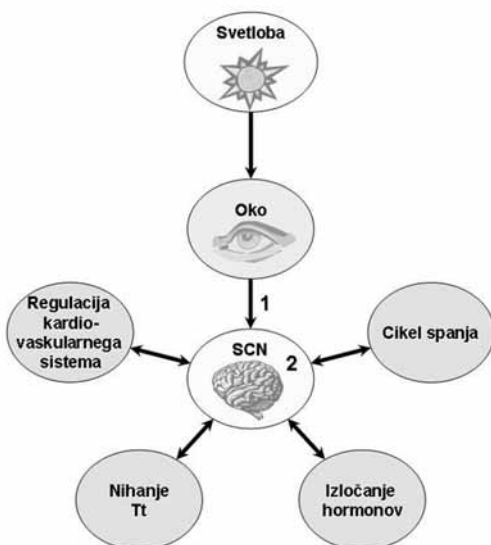
**Slika 1:** Osnovna shema cirkadijalne negativne povratne zanke. Ko pride do prepisovanja cirkadijalnih genov, se nastali cirkadijalni proteini iz citoplazme prenesejo v jedro, kjer se vežejo na promotorje ali pa vstopajo v interakcijo s transkripcijskimi faktorji (TF) in preprečijo njihovo vezavo na promotorje. S tem je prekinjeno prepisovanje genov in posledično sinteza cirkadijalnih proteinov. Prirejeno po Okamura, Yamaguchi.

**Figure 1:** Fundamental scheme of circadian negative feedback loop. Transcription of circadian genes leads to the circadian proteins, which are transferred into nuclei. In nuclei the circadian proteins bind to the promoters or interact with transcription factors and by this way prevent their binding to the promoter regions and by either way represses transcription of genes and consequently the synthesis of circadian proteins. Adapted by Okamura, Yamaguchi.



Slika 2: Glavne komponente molekularne ure. Ko zunanji dražljaji, ki predstavljajo vnos, po različnih poteh pripotujejo do centralnega vzpodbujevalca, v našem primeru suprakiazmalnega jedra v možganih SCN, ta povzroči učinek, ki se kaže kot cirkadialno nihanje.

Figure 2: Main components of molecular clock. External stimuli, representing input, are by different ways transferred to the central pacemaker in the brain (in our case suprachiasmatic nuclei) leading to the effect or output, which is circadian oscillation.



Slika 3: Sesalski cirkadialni sistem; Cikel dneva in noči uravnava aktivnost glavnega vzpodbujevalca, ki je v suprakiazmalnem jedru (SCN). Signal se prenaša v SCN preko očesne mrežnice in retino-hipotalamičnega trakta. SCN obdela vnešene signale in preko humoralnih in nevronskih poti uravnava periferne ure v perifernih tkivih (jetra, srce, itd.). Motnje se lahko pojavijo zaradi slepote (prekinjen je prenos signala z mrežnice v SCN - 1) ali pa zaradi mutacij cirkadialnih genov - 2. Tt-telesna temperatura .

Figure 3: Mammalian circadian system; Day and night cycles regulate activity of main pacemaker which is located in suprachiasmatic nuclei in the brain (SCN). Signal is transferred into SCN from retina by the retinal-hypothalamic system. SCN processes input signals and through humoral and neural paths regulates peripheral clocks in peripheral tissues. Disturbances can be caused because of blindness (there is no signal from retina into SCN - 1) or because of mutations in circadian genes - 2. Tt-body temperature.

## 1.2 Mehanizem cirkadialnega ritma

Molekularna ura je sestavljena iz treh komponent. Prva komponenta je vnos oziroma *input*. Ta povezuje notranji cikel z zunanjimi spremembami, kot so nihanja dneva in noči in nihanja v temperaturi. Druga je avtonomni *vzpodbujevalec*. To je skupek celic, ki ohranjajo cirkadialno nihanje. Pri sesalcih je to suprakiazmalno jedro v možganih (SCN). Zadnja, tretja komponenta pa je učinek oziroma *output*. Ta komponenta prenese nihanje (*vzpodbujevalca*) do perifernih tkiv preko sekundarnih oscilatorjev (slika 2). (2)

Najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na delovanje SCN v živalih, je svetloba (slika 3). (3)

## 1.3 Pomen cirkadialnega ritma za življenje ljudi

Statistično se spontani porodi najpogosteje pričnejo po polnoči, sami porodi pa so najpogostejši dopoldne ali zgodaj popoldne. Kardiovaskularne, nevrološke in respiratorne težave imajo maksimum pojavljanja zjutraj. Popoldne pa je največ nesreč in zastrupitev. Če opravljamo nočno delo, imamo težave s spanjem, prebavili, plodnostjo in kardiovaskularnim sistemom. (5)

Ker je zjutraj krvni tlak najvišji, prav tako pa tudi koncentracije adrenalina, kortizona in testosterona, se večina kardiovaskularnih težav pojavi zjutraj. Ponoči se, zaradi zmanjšanega izločanja noradrenalina ter povečanega izločanja citokinov ter posledično povečanja odziva zračnih poti, stanje astme poslabša. Zaradi povečane koncentracije citokinov so bolečine v sklepih najhujše zjutraj. Količine glukoze, insulina in leptina so visoke zjutraj, ponoči pa so zaradi nehranjenja nizke. Potenje in povišana telesna temperatura sta pri bolnikih obolelih za AIDS-om najvišji zvečer. (6)

Pomembno je tudi vedenje, da se naše psihofizične sposobnosti spreminjajo v teku dneva. Poznavanje optimalnega dnevnega časa, ko so naše psihofizične sposobnosti najvišje, je pomembno tudi pri načrtovanju delovnega časa, pri načrtovanju študija, preverjanja znanja, pa tudi pri načrtovanju športnih tekmovanj in treningov in ne samo pri aplikaciji zdravilnih učinkovin.

## 1.4 Motnje v cirkadialnem ritmu

Do motenj cirkadialnega ritma pride pri dolgih transmeridialnih letih (jet lag) in pri delavcih, ki delajo ponoči. Prav tako pa imajo porušen cirkadialni ritem tudi starostniki. Cirkadialni ritem je moten tudi pri nekaterih boleznih, kot so motnje spanja, Alzheimerjeva bolezen in različne oblike rakavih obolenj.

Mutacije v nekaterih cirkadialnih genih se izražajo kot različna bolezenska stanja. Posledično lahko mutacije genov povzročijo težave spanja, metabolizma in razvoj raka. Na nivoju celice so pomembne mutacije genov, ki sodelujejo pri cirkadialnem nihanju npr. *Clock* in *Per*. Polimorfizem v genu *Per3* je bil povezan z zgodnjo pojavnostjo raka na dojkah, zasvojenostjo z alkoholom, kokainom in drugimi poživili. Motnje v uravnavanju genov *Per1*, *Per2* in *Per3* so ugotovili v rakavih celicah. Homozigotne miši z izničnim genom *Clock* razvijejo metabolični sindrom (debelost, hiperlipidemija, hipoinzulemija, hiperglicemija). Mutacije cirkadialnih genov se povezujejo tudi z depresijo in nespečnostjo. Mutacija gena *Per2* je

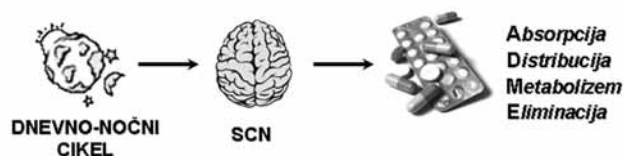
povezana z zmanjšanim izražanjem glutamatnega transporterja, kar lahko povzroči povečan vnos alkohola ter manično depresijo. (6)

## 2 Kronoterapija

Kronoterapija temelji na opažanju, da je metabolizem zdravilnih učinkovin podvržen cirkadijalnemu ritmu. Znano je, da se jedrna receptorja CAR (konstitutivni androstenski receptor) in PPAR $\alpha$  (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor  $\alpha$ ) izražata cirkadijalno (7). CAR in PPAR $\alpha$  sta transkripcijska faktorja, ki uravnavata tudi izražanje citokromov P450. Večina zdravilnih učinkovin je podvržena učinku prvega prehoda, pri kateri ima pomembno vlogo razgradnja zdravilnih učinkovin. To pa večinoma poteče preko citokromov P450 v jetrih. Zato naj bi se zdravilne učinkovine aplicirale takrat, ko je izražanje citokromov P450 najnižje. Pri predzdravilih (ang. prodrug), pa ko je izražanje največje, saj se njihova aktivna oblika sprosti s pomočjo metabolizma. Podobno se že sedaj aplicirajo zdravilne učinkovine za zmanjševanje koncentracije holesterola zvečer, ker je sinteza holesterola dokazano podvržena cirkadijalnemu ritmu in je delovanje statinov najučinkovitejše ponoči. (8)

Kronofarmakokinetika raziskuje A(absorpcijo), D(distribucijo), M(metabolizem) in E(eliminacijo) kronoterapevtikov. Učinek zdravilne učinkovine se pogosto spreminja glede na časovne spremembe organizma na celičnem nivoju. Poleg poznavanja učinkov zdravilnih učinkovin, ki se čez dan lahko razlikujejo, je pomembno tudi poznavanje vpliva zdravilne učinkovine na biološke ritme organizma. (9)

Celotni sistem ADME je pod vplivom cirkadijalnega nihanja. Absorpcija je odvisna od pH-ja v želodcu in dvanajstniku, pretoka krvi, izločanja žolča, itd., ki nihajo cirkadijalno. Želodčni pH se spreminja tekom dneva, zjutraj je pH manj kisel, zvečer pa bolj kisel, s čimer se lahko spremeni raztapljanje gastrozistentnih farmacevtskih oblik. Metabolizem v jetrih je prav tako podvržen cirkadijalnemu nihanju. Sekretacija zdravilnih učinkovin z urinom, je



Slika 4: Vpliv cirkadijalnega ritma na sistem ADME; zaradi dnevno-nočnega nihanja, niha tudi centralni vzpodbujevalec (SCN). Ta prenaša signale do perifernih tkiv, kot so želodec, jetra, ledvica ter tako vpliva na stopnjo absorpcije, distribucije, metabolizma in eliminacije.

Figure 4: Influence of circadian rhythm to the ADME system. Oscillations of day and night lead to the oscillations of central pacemaker (SCN). SCN transfers circadian signals to the peripheral tissues (liver, stomach, kidney...) and by this way affect the level of drug absorption, distribution, metabolism and elimination.

odvisna od perfuzije ledvic, glomerularne filtracije in pH urina, ki tudi cirkadijalno nihajo. (5)

Pri kronomedicini je potrebno upoštevati tudi individualne razlike cirkadijalnega ritma med bolniki. Tako pri "nočnih ljudeh" lahko aplikacija zjutraj pomeni ob 9 uri zjutraj, pri "jutranjih ljudeh" pa ob 6 uri zjutraj. (5)

### 2.1 Zdravljenje bolezni in cirkadijalni ritem

Biološki ritmi vplivajo na razvoj bolezni. Pomembno pa je tudi vedeti, da aplikacija zdravila ob določenem času vpliva na učinkovitost zdravilnih učinkovin.

Če zdravilno učinkovino apliciramo v najbolj primernem času, je potrebna za doseg optimalnega terapevtskega učinka manjši

Tabela 1: Prikaz bolezenskih stanj in zapletov ter priporočljivi intervali zdravljenja glede na pojavnost simptomov

Tabele 1: Diseases and diseases complications and recommended intervals of treatment.

PATOLOGIJA	CIRKADIALNO OBNAŠANJE	ZDRAVILNA UČINKOVINA	APLIKACIJA
Agregacija trombocitov	Povečana zgodaj zjutraj	Antitrombotiki	Zjutraj
Alergijski rinitis	Simptomi se poslabšajo zjutraj	H1 antagonisti	Zvečer
Arterijski krvni tlak	Maksimum zjutraj	Antihipertenzivi	S podaljšanim sproščanjem zvečer
Astma	Simptomi imajo maksimum zjutraj, največja obstrukcija dihal ponoči	$\beta$ -agonisti Kortikosteroidi	Zvečer Zjutraj
Rak	Proliferacija rakavih celic, ko je mitotična normalnih celic majhna		Odvisno od zdravila
Kardiovaskularni zapleti	Incidence angine pektoris, miokardnega infarkta in trombotične kapi so največje takoj po zburjanju	Nitro glicerinski obliži	Aplikacija zvečer in odstranitev zjutraj
Gastrični sistem, težave z želodcem	Izločanje želodčne kisline je največje zgodaj zjutraj	H2 antagonisti	Zvečer
Osteoartritis	Močnejše bolečine zjutraj	NSAID	Opoldne
Revmatoidni artritis	Močnejše bolečine zvečer	NSAID	Zvečer
Diabetes	Maksimum zvečer	Inzulini	Zvečer

odmerek. S tem se zmanjša verjetnost neželenih stranskih učinkov, prav tako pa se zmanjša tudi poraba zdravilnih učinkovin in s tem cena terapije. (5)

Kardiovaskularne bolezni, stabilna angina pectoris in srčni infarkti imajo izrazito cirkadialno nihanje z večjo pojavnostjo v jutranjih urah. Težave zaradi nestabilne angine pectoris se najpogosteje pojavijo ponoči med spanjem. (10) Bolniki z nestabilno angino pectoris naj bi si aplicirali nitroglicerinski obliž zvečer pred spanjem in ga zjutraj odstranili. Povišana pojavnost kardiovaskularnih zapletov v jutranjih urah, je povezana z jutranjim povišanjem koncentracij kateholaminov, simpatično aktivnostjo, srčnim utripom, agregacijo trombocitov, povečano viskoznostjo krvi, zmanjšano vagalno aktivnostjo in fibrinolitično aktivnostjo. Prav zato je priporočljivo jemati inhibitorje agregacije trombocitov (ASA) v jutranjih urah. Aplikacija dolgo delujočih beta blokatorjev zvečer pomaga zmanjšati incidenco srčne ishemije, ki se lahko pojavi v jutranjih urah. (11) Ker krvni tlak v jutranjih urah hitro naraste in s tem verjetnost kardiovaskularnih zapletov, bi bila aplikacija antihipertenzivov smiselna zvečer, vendar pa je težko zagotoviti normotenzijo med spanjem. To se poskuša zagotavljati z novo generacijo zdravil s podaljšanim sproščanjem. (5)

Cirkadialno nihanje kažejo tudi astmatični napadi ter alergijski rinitis. Najpogosteje se motnje dihanja pri pacientih z astmo pojavijo ponoči, pri pacientih z alergijskim rinitisom pa zjutraj. (12) Aplikacija večje koncentracije teofilina ponoči in manjše zjutraj ter administracija 2/3 doze kortikosteroidov zjutraj in 1/3 zvečer zmanjša verjetnost pojavljanja napadov astme pri teh bolnikih.

Izločanje želodčne kisline prav tako sledi cirkadialnemu nihanju z maksimumom zjutraj. Tako je pri bolnikih z duodenalnim ulkusom aplikacija histaminskih II antagonistov priporočljiva v jutranjih urah. (5)

Rakave celice izkazujejo cirkadialno periodičnost, ki se razlikuje od normalnih celic. Njihov cikel deljenja je manjši, zato naj bi se kemoterapevtiki aplicirali, ko je rast normalnih celic majhna, rast rakavih celic pa velika. S tem se poveča uspešnost kemoterapije in zmanjšajo neželeni učinki. (5, 13)

Kot že vsa zgoraj omenjena bolezenska stanja, tudi bolečine v sklepih pri revmatoidnem artritisu kažejo cirkadialno nihanje. Najmočnejše so v jutranjih urah, ko naj bi bila sekrecija citokinov in melatonina najvišja (proinflammatory delovanje), sekrecija kortizola, ki ima antiinflammatory delovanje, pa najnižja. (6)

### 3 Nočno delo, cirkadialni ritem in rak

Izmensko nočno delo vpliva na človeka na dveh nivojih. Prvič vpliva na zdravje in dobro počutje posameznika in drugič na zdravje drugih (družina, nesreče, itd), pa tudi delovna storilnost ponoči je manjša. Najpogostejše klinične težave pri ljudeh, ki delajo v nočni izmeni, so: nezmožnost spanja, skrajšan časovni interval spanja, prebavne motnje, kardiovaskularne težave, povečana verjetnost spontanega splava, prezgodnjega poroda in raka na dojkah. Slednji naj bi bil posledica izpostavljenosti delavk umetni svetlobi. Ljudje, ki delajo ponoči, pogosteje obiskujejo zdravnike in jemljejo zdravila, ki bodisi olajšajo spanje ali pa omogočajo budnost. (6)

Nočni delavci, ki so izpostavljeni umetni svetlobi ponoči (SP), imajo višjo incidenco raka na dojkah, na prostati in kolorektalnega raka. Eden od vzrokov je lahko zmanjšana sinteza melatonina. Samo izražanje melatonina je največje v jutranjih urah. Ob izpostavitvi mrežnice svetlobi se ta ustavi. Melatonin deluje kot supresor rasti rakavih celic. Minimalna količina svetlobe, ki ustavi sintezo melatonina pri podganah, je 0,2 lx (luks), kar je dvakratna intenziteta svetlobe polne lune. Najbolj problematična je modra svetloba, ki jo oddajajo tudi moderne žarnice v delovnih prostorih in žarnice, ki osvetljujejo objekte, reklamne panoje, itd. (14)

Najbolj občutljive za modro svetlobo so ganglijske mrežne celice (RGC), kontrolirajo človeški cirkadialni ritem tako, da pošiljajo signale po aksonih do SCN-a in s tem vplivajo na uravnavanje telesne temperature, izočasje hormonov, spanje in produkcijo melatonina. (14)

Epidemiološke študije nočnih delavk kažejo na povečan odstotek pojavnosti raka na dojkah. Študije so to pokazale pri delavkah v gostinstvu, stevardesah in bolnišničnih sestrah. Nočne delavke imajo tudi večjo verjetnost zapletov pri porodu, kot so spontani splav, premajhna teža novorojenčkov in zmanjšana plodnost. Podobno so študije pokazale povečano pojavnost raka na prostati pri pilotih, gasilcih, zdravnikih in policistih. (15)

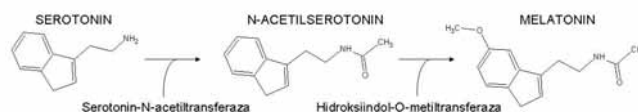
Slepe ženske, ki ne zaznavajo svetlobe, ki bi vplivala na sintezo melatonina, imajo nižjo pojavnost raka na dojkah, kot njihove vrstnice, ki zaznavajo vsaj del svetlobe (16). Stopnja pojavnosti raka je višja v industrializiranih državah, kjer je stopnja nočne osvetljenosti večja, kot v državah v razvoju. Ti dve trditvi lahko podpirata melatoninsko hipotezo, ki je opisana v nadaljevanju. (14)

### 3.1 Melatonin in rak na dojkah

Melatonin deluje antioksidativno in antikancerogeno. Njegova sinteza je cirkadialno uravnavana. Normalno se melatonin sintetizira ponoči, najvišje vrednosti so dosežene med 2 in 4 uro zjutraj. Izločanje in sinteza melatonina prenehata, ko svetloba prekine temo. (14)

Najboljši način, da je naš cirkadialni ritem uravnan in, da telo sintetizira zadostno količino vitamina D, je vsaj 15 minutna jutranja izpostavljenost sončni svetlobi, saj ima vitamin D tudi antiproliferativne učinke na rakave celice. (17) Ponoči pa naj bi spali v popolni temi. (18)

Notranja ura mora biti sinhronizirana s solarnim dnevom. To se doseže s tako imenovanimi »zeitgebrer«. "Zeitgeber" je izraz, ki pomeni dajalec časa, to je dejavnik, ki definira čas v organizmu. Za človeka je najpomembnejši dajalec časa dnevno-nočni cikel ter s tem posledično ciklično izločanje melatonina iz češerike v krvni obtok med temno fazo. Melatonin povzroči vazodilatacijo in s tem poveča oddajanje toplote. V



Slika 5: Sinteza melatonina iz serotonina v češeriki

Figure 5: Synthesis of melatonin from serotonin in the pineal gland.

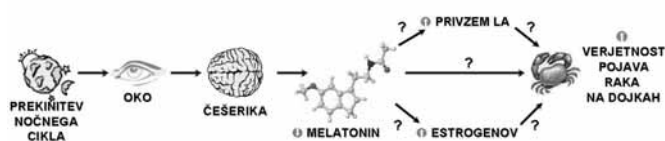


večernih urah temperatura pade zaradi povečane koncentracije melatonina, ter umirivite organizma. (19)

Melatoninska hipoteza govori o tem, da pojavnost raka na dojkah narašča v razvitih industrijskih državah zaradi umetne razsvetljave, ki povzroči zmanjšano sintezo melatonina. Zmanjšana sinteza melatonina naj bi povečala sintezo estrogenov, ki pa delujejo prokancerogeno. S tem se poveča verjetnost pojavnosti raka na dojkah.

Melatonin sodeluje v imunskem sistemu in preprečuje poškodbe DNA. Poškodovana DNA lahko mutira in s tem povzroči nastanek raka. Poleg tega melatonin sodeluje še v regulaciji cirkadialnega ritma metabolizma celic.

Melatonin inhibira privzem linolne kisline, ki je povezana z rakom na dojkah. Ta funkcija je izničena, če je organizem izpostavljen svetlobi ponoči. Poleg izpostavljenosti svetlobi, bi bile lahko vzrok za večjo incidenco raka na dojkah pri delavkah, ki delajo ponoči, tudi spremenjene prehrabne navade. Te so odločilne pri povečanem vnosu linolne kisline. (20)



**Slika 6:** Melatoninska hipoteza; zaradi prekinitve nočnega cikla med spanjem, ko svetloba pade na očesno mrežnico, se sinteza melatonina v češeriki zmanjša. Posledično naj bi se povečala sinteza estrogenov, ki delujejo prokancerogeno. Prav tako se poveča privzem linolne kisline, ki je povezana z rakom na dojkah.

**Figure 6:** Melatonin hypothesis; Interruption of night cycle during sleep, when light is hitting retina, the synthesis of melatonin in pineal gland is reduced, leading to the induced synthesis of estrogens, that act pro-cancerogenic. Adoption of linolic acid is also induced. Higher levels of linolic acid are related to breast cancer.

Povečana incidenca za raka na dojkah je opažena tudi pri ženskah, ki med periodo, ko se izloča melatonin, niso redno spale. Pri delavkah, ki so delale ponoči, se je verjetnost za pojav raka na dojkah povečevala z delovno dobo. (15)

## 4 Sklep

Raziskave na področju cirkadialnega ritma postajajo vse bolj pomembne saj je dokazano, da cirkadialni ritem vpliva na razvoj bolezni (rakava obolenja), na fizično in psihično sposobnost posameznikov, kar je pomembno predvsem pri športnikih in študentih. Pomembna veja raziskav je tudi kronomedicina, s katero poizkušamo doseči optimalno zdravljenje določene bolezni pri posameznikih. S tem se pogostnost neželenih učinkov in poraba zdravilnih učinkovin zmanjša.

## Literatura

1. Moser M, Fruhwirth M, Penter R et al. Why life oscillates--from a topographical towards a functional chronobiology. *Cancer Causes Control* 2006; 17(4): 591-599.
2. Sassonecorsi P. Molecular clocks: Mastering time by gene regulation. *Nature* 1998; 392(6679): 871-874.
3. Canaple L, Kakizawa T, Laudet V. The days and nights of cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63(22): 7545-7552.
4. Okamura H, Yamaguchi S, Yagita K. Molecular machinery of the circadian clock in mammals. *Cell Tissue Res* 2002; 309(1): 47-56.
5. Turkoski BB. Medication timing for the elderly: the impact of biorhythms on effectiveness. *Geriatr Nurs* 1998; 19(3): 146-151.
6. Klerman EB. Clinical aspects of human circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 2005; 20(4): 375-386.
7. Lee SM, Hong Nga NT, Park MH et al. EPO receptor-mediated ERK kinase and NF-[kappa]B activation in erythropoietin-promoted differentiation of astrocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 320(4): 1087-1095.
8. Hollister. Diurnal variation of serum lipids. *J Atheroscler Res* 1965; 5(5): 445-450.
9. Wasielewski JA, Holloway FA. Alcohol's interactions with circadian rhythms. A focus on body temperature. *Alcohol Res Health* 2001; 25(2): 94-100.
10. Pepine CJ. Circadian variations in myocardial ischemia. Implications for management. *Jama* 1991; 265(3): 386-390.
11. Sandrone G, Mortara A, Torzillo D et al. Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74(4): 340-345.
12. Pincus DJ, Beam WR, Martin RJ. Chronobiology and chronotherapy of asthma. *Clin Chest Med* 1995; 16(4): 699-713.
13. Hrushesky WJ. Cancer chronotherapy: is there a right time in the day to treat? *J Infus Chemother* 1995; 5(1): 38-43.
14. Pauley SM. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med Hypotheses* 2004; 63(4): 588-596.
15. Davis SM, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control* 2006; 17(4): 539-545.
16. Coleman MP, Reiter RJ. Breast cancer, blindness and melatonin. *Eur J Cancer* 1992; 28(2-3): 501-503.
17. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L et al. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102(1-5): 156-162.
18. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112(8): 659-662.
19. Waterhouse J, Reilly TE, Edwards B. The stress of travel. *J Sports Sci* 2004; 22(10): 946-965; discussion 965-966.
20. Figueiro MG, Rea MS, Bullough JD. Does architectural lighting contribute to breast cancer? *J Carcinog* 2006; 5: 1-20.