

일주기 리듬 장애와 대사증후군

연세대학교 의과대학 생화학-분자생물학교실¹, 연세대학교 의과대학 내과학교실²
김다함¹, 조영석²

Circadian Rhythm Disruption and Metabolic Syndrome

Daham Kim¹, Young Suk Jo²

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology,

²Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Metabolic syndrome is a complex disorder and an emerging clinical challenge. It is induced by the interplay of genetic and environmental factors. Recently, evidence has emerged to suggest that circadian rhythm disruption is a new risk factor to explain the increased incidence of metabolic syndrome. This review summarizes circadian rhythm biology and the evidence linking circadian rhythm disruptions to metabolic syndrome, as related to lipid metabolism, glucose homeostasis, and cardiovascular function. Further understanding of circadian rhythm will aid the development of novel therapeutic strategies for metabolic syndrome. [J Korean Diabetes 2014;15:216-220]

Keywords: Circadian rhythm, Metabolic syndrome, Obesity, Diabetes mellitus, Cardiovascular disease

서론

대사증후군(metabolic syndrome)은 각종 심혈관질환과 제2형 당뇨병의 위험 요인들이 서로 군집을 이루는 현상을 한가지 질환군으로 개념화시킨 것으로 복부비만, 고중성지방혈증, 낮은 고밀도콜레스테롤혈증, 높은 혈압, 혈당 장애 등이 진단 기준에 포함된다[1]. 대사증후군은 전세계적으로 유병률이 급증하고 있는데, 우리나라의 경우에도 국민건강영양조사('07~'10) 분석 결과 30세 이상 남성 31.9%, 여성 25.6%가 대사증후군으로 나타났다. 대사증후군의 위험요인으로는 연령, 폐경, 높은 BMI지수, 흡연, 저소득, 고탄수화물식이, 신체활동부족 등이 있다[2].

일주기 리듬은 생명체에서 생화학적, 생리학적, 또는 행동학적 흐름이 거의 24시간의 주기로 나타나는 현상을 말하며, 인간을 포함한 동물들에서 수면과 섭식에 관여한다. 이러한 일주기 리듬은 체내에서 발생하지만 외부의 요인들에 의해 환경에 알맞게 동기화되어야 한

다. 빠른 산업화와 경제적 세계화로 인해 밤샘 일을 하는 사람이나 야간 교대 근무를 하는 사람이 늘어나고 있고 일주기 리듬을 무시해야 하는 환경에 놓이는 사람들이 많아지고 있어 일주기 리듬과 대사증후군의 관련성이 대두되고 있다. 본 연구에서는 이와 관련된 다양한 연구들에 대하여 간략히 살펴보고자 한다.

본론

1. 일주기 리듬

일주기 리듬은 24시간 낮과 밤 주기에 적응하고자 식물, 동물, 균류, 심지어 박테리아까지 포함하는 지구 상의 생명체들에서 만들어졌다[3]. 일주기 시계는 중심성과 말초성으로 두가지 종류가 있는데, 중심성 시계(central clock)는 뇌하수체의 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN)에 위치하며 주로 빛에 의해 조절된다. 말초성 시계(peripheral clock)는

간, 콩팥, 지방조직 등의 말초조직에 위치하며 영양소나 호르몬, 그리고 중심성 시계로부터 생성된 신호에 의해 조절된다[4].

분자수준에서 살펴보면, 일주기 리듬은 시간조절유전자(clock gene)의 전사(transcription)와 번역(translation)을 통해서 일차적으로 조절된다[5]. Clock (circadian locomotor output cycles kaput)과 Bmal1 (brain and muscle aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1)은 이형이량체(heterodimer)를 형성하여 Per (Period)와 Cry (cryptochrome)의 전사를 활성화시키고, 이것은 다시 핵에서 Clock과 Bmal1에 의한 전사를 억제한다. 억제 효소인 Per와 Cry의 분해는 Clock과 Bmal1 전사의 억제를 회복시키고 매 24시간마다 새로운 주기를 시작하도록 하는데 이러한 과정은 체내 거의 모든 세포에서 일어난다(Fig. 1). 시간조절 유전자의 전사 조절과 더불어, 인슐린과 코티솔 등 대사와 관련된 호르몬도 일주기 리듬을 보이며, Rev-erba (= NR1D1, nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1)와 Rora (RAR-related orphan receptor α) 등 모든 유전자의 10~15% 가량이 일주기 리듬에 따라 변화하는 것으로 알려져 있다[6].

2. 일주기 리듬 장애와 대사증후군과의 관계

1) 일주기 리듬과 지질대사

일주기 리듬은 지질 대사에 많은 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데, 시간조절 유전자의 변이는 지방세포

와 지질의 항상성에 변화를 야기한다. 일주기 리듬의 주요 조절장치인 Bmal1유전자는 지방세포 분화 시 증가하고 분화된 지방세포에서 많이 발현되는 것으로 알려져 있다. Bmal1 유전자를 억제한 연구에서는 섬유아세포가 지방세포로 분화하지 않았으며, 과발현시켰을 때 지방세포에서 지방합성이 증가하였다[7]. 지방분해 속도, 지방산과 글리세롤의 혈중분비도 일주기 리듬을 보이는 것으로 알려져 있는데, Clock^{Δ19} 마우스(exon 19 제거)와 Bmal1^{-/-} 마우스의 혈액과 지방조직을 분석했을 때 일반 마우스보다 지방분해속도가 감소하고 지방산과 글리세롤의 혈중 분비의 주기적 조절이 둔화되어 있었다[8]. 지방세포에서만 Bmal1을 제거한 마우스(adipocyte specific KO mouse) 연구에서는 지방세포-시상하부 축을 통하여 식이를 조절하는 시상하부에 변화를 일으켜 식습관의 일주기가 변화되어 낮 시간동안의 섭취량이 증가하고 비만해졌다[9]. 또한, Clock 유전자 연구에서는 새벽에 증가한 Clock이 Shp (small heterodimer partner)를 증가시키고 이것이 HNF-4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α)와 같은 전사인자와 결합하여 MTP (microsomal triglyceride transfer protein)를 감소시켜 낮 시간 동안의 지방흡수를 감소시켰다[10].

최근 각광받고 있는 유전자인 Rev-erba는 Clock과 Bmal1에 의해 증가하고 Per와 Cry에 의해 감소하며, Rev-erba는 다시 Bmal1의 발현을 감소시켜 일주기 리듬에서도 중요한 역할을 한다. 이 Rev-erba는 지질 대사와 관련하여 ApoA1, ApoCIII, 그리고 hydratase dehydrogenase 등의 유전자 발현을 조절한다고 알려

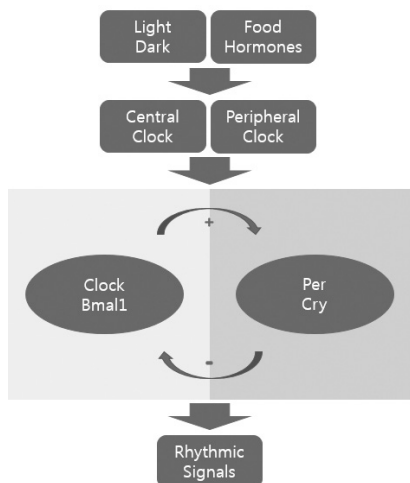


Fig. 1.

Schematic summary of the core molecular clock related to circadian rhythm. Adapted from Sheikh-Ali M et al. Postgrad Med J 2014;90:461-6 [38].

져 있고, Rev-erba가 Insig2 (insulin-induced gene 2)의 전사를 억제하여 SREBP (sterol regulatory element-binding protein)가 핵에 많이 축적되어서 콜레스테롤과 지방산의 합성이 증가한다는 연구도 있다[11].

일주기 리듬과 지질대사와 관련된 임상연구에서 537명을 대상으로 Clock 유전자의 단일 염기다형성 (Single-nucleotide polymorphism, SNP)을 분석했을 때 흔한 3가지 SNPs, 즉, CAT, TGT 그리고 CGC (rs4864548-rs3736544-rs1801260) 중 CGC는 대사 증후군의 유병률이 낮았으며 CAT는 비만 성향을 보였다[12]. 454명의 비만환자를 대상으로 한 연구에서도 시간조절 유전자인 Per2의 다형성(rs2304672C > G와 rs4663302C > T)이 복부비만과 관련이 있었다[13]. 유전자 연구 외에 역학연구에서는 27,485명을 대상으로 한 단면연구에서 야간근무자가 주간근무자에 비해 중성지방이 높고 고밀도콜레스테롤이 낮고 비만하였다[14]. 665명의 주간근무자와 659명의 야간근무자를 비교한 연구에서도 이와 비슷하게 야간근무자에서 중성지방이 높고 고밀도콜레스테롤이 낮았으며 비만하였다[15]. 반면, 424명의 철도원을 대상으로 한 연구에서는 총콜레스테롤과 저밀도콜레스테롤이 야간근무자에서 높게 측정되었으나 중성지방과 고밀도콜레스테롤에는 차이가 없었다[16].

2) 일주기 리듬과 혈당

내당능(glucose tolerance)과 인슐린의 작용 또한 일주기 리듬의 영향을 받는다. Clock과 Bmal1 유전자 변이 마우스 연구에서는 혈당과 중성지방의 일변화 (diurnal variation)가 소실되어 있었으며, 또 다른 연구에서는 이들의 변이로 인해 내당능 장애가 점차 생기고 인슐린 분비가 감소하며 랑게르한스섬의 크기와 분화에 장애가 생겼다[17,18]. Clock 유전자 변이로 인한 Clock 기능의 소실은 식사의 일주기 리듬을 파괴하여 과식과 비만으로 고지혈증, 지방간과 함께 고혈당과 고인슐린혈증이 발생하였다[19]. 췌장의 베타세포에서만 Bmal1을 제거한 마우스 연구에서는 Bmal1에 의해 조절되는 항산화 조절인자인 Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2)가 감소하여 활성산소의 축적으로 미토콘드리아 호흡이상(mitochondrial uncoupling)이 일어나고, 이로 인해 포도당 자극 인슐린 분비(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)가 감소하여 당뇨가 발생하였다[20]. 간에서만 Bmal1을 제거한 연구에서는 간에서 당을 조절하는 유전자들(glucose-6-phosphate translocase 1, glucokinase, pyruvate kinase, glucose transporter 2등)의 리듬조절이 소실되었으며 간에서

의 당 생성에 결함이 생겼다[21]. Clock과 Bmal1에 의해 조절되는 Cry1의 증가는 cAMP의 증가를 억제하고 이어서 Creb (cAMP response element-binding protein)의 인산화를 억제하여 포도당신생합성에 관여하는 유전자들의 발현을 줄이며, Cry1^{-/-}과 Cry2^{-/-} 마우스에서 시상하부-뇌하수체-부신축의 억제 줄여 순환성 코티코스테론의 증가를 통해 내당능 장애가 발생한다는 연구도 있다[22,23].

시간조절 유전자의 유전적 변이와 혈당이 관계가 있다는 임상연구도 몇가지 있는데, 46,186명의 비당노인을 대상으로 한 GWAS (genome-wide association studies) 메타분석 연구에서는 Cry2 (rs11605924)가 혈당과의 상관관계를 보였고, 517명을 대상으로 한 SNP (single-nucleotide polymorphisms) 연구에서는 Per2 (rs10870)가 높은 공복혈당을 보였다[24]. 제2형 당뇨병 환자에서는 정상인에 비해 시간조절 유전자의 주기적인 mRNA 발현이 감소해있었으며, 최근 연구에서는 수면시간과 무관하게 수면주기가 불규칙한 야간근무자에서 인슐린 저항성이 더 높아졌다는 결과가 나왔다[25,26]. 위 내용은 불규칙한 식사와 수면이 시간조절 유전자를 통해 혈당의 항상성에 변화를 줄 수 있다는 것을 의미한다.

3) 일주기 리듬과 심혈관 기능

대사증후군과 연관된 뇌졸중이나 심근경색은 주로 이른 아침에 일어난다. 그리고 당질코르티코이드, 카테콜라민, 알도스테론, 엔지오텐신 등의 변화는 혈압의 일주기 변화에 영향을 준다[27]. Clock^{mut}와 Bmal1^{-/-} 마우스 연구에서는 혈압과 심박수의 일주기 리듬이 파괴되는 것을 보여주었으며, 이러한 변화는 카테콜라민의 일주기 리듬 변화와 관련이 있었다[28]. 심근세포특이 Clock^{Δ19} 마우스를 이용한 연구에서는 시간조절 유전자의 변이로 심박수 일주기 리듬의 파괴, 서맥의 발생, 심근 효율의 감소가 나타났다. 이 결과는 정상적으로 심근세포가 기능을 하기 위해서 시간조절 유전자의 작용이 필요하다는 것을 의미한다[29]. Clock^{-/-} 마우스 연구에서는 신장에서 나트륨의 재흡수 장애로 혈압이 낮아지는 것을 보여주었으며, Per1 연구에서는 Per1 감소 시 나트륨 재흡수에 관여하는 신장의 상피 세포 나트륨 통로(renal epithelial sodium channel)의 발현이 감소하였다[30,31].

혈액응고도 일주기 리듬과 관련이 있다. PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1)은 일주기 리듬에 따라 변화하고 임상적으로 PAI-1이 지속적으로 높은 것은 인슐린 저항성과 죽상동맥혈전과 연관이 있는 것으로 알려져 있는데, Clock 유전자 변이 마우스에서

PAI-1의 일주기 리듬이 소실되어 있어 시간조절 유전자가 섬유소 용해기전을 조절함을 알 수 있다[32]. 혈관 이완인자인 일산화질소(nitric oxide, NO)도 일주기 리듬을 따르는데, Per2 변이 마우스 연구에서는 내피기능 장애가 발생하고 일산화질소의 생성이 감소하였다[33].

인간연구에서는 1,304명을 대상으로 한 연구에서 Bmal1 SNPs 중 rs6486121, rs3789327, rs969485가 고혈압과 연관이 있고 rs7950226, rs11022775가 제2형 당뇨병과 연관이 있다는 결과가 나왔다[34]. 504명의 제지공장 직원을 15년간 추적한 연구에서는 야간근무자에서 심장질환 위험이 더 높았으며, 79,109명의 간호사를 대상으로 추적한 연구에서는 6년 이상 야간근무를 하였을 때 심장질환 위험이 더 높게 나왔다[35,36]. 또한, 하루 주기를 28시간으로 변화시켜 일주기 리듬을 파괴한 연구에서는 코티솔 리듬이 완전히 바뀌고 혈압이 증가하였다[37]. 지금까지의 결과들을 통해 일주기 리듬이 심혈관 기능에도 영향을 끼친다는 것을 알 수 있다.

결론

본 원고에서는 여러 기초 및 동물연구와 임상연구를 통해 일주기 리듬 장애와 시간조절 유전자 이상이 대사증후군에 미치는 영향에 대해서 지질대사, 혈당, 심혈관 기능을 중심으로 간략히 알아보았다. 살펴본 바와 같이, 일주기 리듬 장애는 체내 에너지 대사에 다양한 영향을 미치므로 대사증후군을 이해하는데 있어서 기존의 위험요인과 함께 일주기 리듬 장애가 고려되어야 할 것이다. 하지만, 일주기 리듬 장애에 의해 대사증후군이 발생하는 분자 수준의 모델이 제시되어 있지 않고, 이에 기반한 약물의 표적 설정도 이루어지지 않은 상태이다. 향후, 일주기 리듬에 대한 추시연구를 통하여, 대사증후군의 예방 및 치료에 활용할 수 있는 기반을 확보할 수 있기를 기대하며 맺음말에 대신하고자 한다.

참고문헌

- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-3.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
- Golombek DA, Casiraghi LP, Agostino PV, Paladino N, Duhart JM, Plano SA, Chiesa JJ. The times they're a-changing: effects of circadian desynchronization on physiology and disease. *J Physiol Paris* 2013;107:310-22.
- Challet E. Circadian clocks, food intake, and metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013;119:105-35.
- Dardente H, Cermakian N. Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiol Int* 2007;24:195-213.
- Ptitsyn AA, Zvonic S, Gimble JM. Digital signal processing reveals circadian baseline oscillation in majority of mammalian genes. *PLoS Comput Biol* 2007;3:e120.
- Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M, Wada T, Aoyagi T, Tezuka M. Brain and muscle Arntl-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12071-6.
- Shostak A, Meyer-Kovac J, Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes* 2013;62:2195-203.
- Paschos GK, Ibrahim S, Song WL, Kunieda T, Grant G, Reyes TM, Bradfield CA, Vaughan CH, Eiden M, Masoodi M, Griffin JL, Wang F, Lawson JA, Fitzgerald GA. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component Arntl. *Nat Med* 2012;18:1768-77.
- Hussain MM, Pan X. Clock regulation of dietary lipid absorption. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:336-41.
- Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G, Moschetta A, Schibler U. REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biol* 2009;7:e1000181.
- 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;32:658-62.
- Garaulet M, Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Baraza JC, Parnell LD, Lee YC, Ordovas JM. PERIOD2 variants are associated with abdominal obesity, psycho-behavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Diet Assoc* 2010;110:917-21.
- Clements M, Berry G, Shi J, Ware S, Yates D, Johnson A. Projected mesothelioma incidence in men in New South Wales. *Occup Environ Med* 2007;64:747-52.
- Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:424-30.
- Ghiasvand M, Heshmat R, Golpira R, Haghpanah V, Soleimani A, Shoushtarizadeh P, Tavangar SM, Larijani B. Shift working and risk of lipid disorders: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* 2006;5:9.
- Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, Fitzgerald GA. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2004;2:e377.
- Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su

- H, Ko CH, Ivanova G, Omura C, Mo S, Vitaterna MH, Lopez JP, Philipson LH, Bradfield CA, Crosby SD, JeBailey L, Wang X, Takahashi JS, Bass J. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature* 2010;466:627-31.
19. 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. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308:1043-5.
 20. Lee J, Moulik M, Fang Z, Saha P, Zou F, Xu Y, Nelson DL, Ma K, Moore DD, Yechoor VK. Bmal1 and β -cell clock are required for adaptation to circadian disruption, and their loss of function leads to oxidative stress-induced β -cell failure in mice. *Mol Cell Biol* 2013;33:2327-38.
 21. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:15172-7.
 22. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, Nusinow DA, Sun X, Landais S, Kodama Y, Brenner DA, Montminy M, Kay SA. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* 2010;16:1152-6.
 23. Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, Barish GD, Uhlenhaut NH, Jonker JW, Downes M, Evans RM. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature* 2011;480:552-6.
 24. Englund A, Kovanen L, Saarikoski ST, Haukka J, Reunanen A, Aromaa A, Lönnqvist J, Partonen T. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms* 2009;7:5.
 25. Ando H, Takamura T, Matsuzawa-Nagata N, Shima KR, Eto T, Misu H, Shiramoto M, Tsuru T, Irie S, Fujimura A, Kaneko S. Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:329-35.
 26. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes* 2014;63:1860-9.
 27. Durgan DJ, Young ME. The cardiomyocyte circadian clock: emerging roles in health and disease. *Circ Res* 2010;106:647-58.
 28. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, Fitzgerald GA. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:3450-5.
 29. Bray MS, Shaw CA, Moore MW, Garcia RA, Zanutta MM, Durgan DJ, Jeong WJ, Tsai JY, Bugger H, Zhang D, Rohrwasser A, Rennison JH, Dyck JR, Litwin SE, Hardin PE, Chow CW, Chandler MP, Abel ED, Young ME. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H1036-47.
 30. Zuber AM, Centeno G, Pradervand S, Nikolaeva S, Maquelin L, Cardinaux L, Bonny O, Firsov D. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:16523-8.
 31. Gumz ML, Stow LR, Lynch IJ, Greenlee MM, Rudin A, Cain BD, Weaver DR, Wingo CS. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice. *J Clin Invest* 2009;119:2423-34.
 32. Ohkura N, Oishi K, Fukushima N, Kasamatsu M, Atsumi GI, Ishida N, Horie S, Matsuda J. Circadian clock molecules CLOCK and CRYs modulate fibrinolytic activity by regulating the PAI-1 gene expression. *J Thromb Haemost* 2006;4:2478-85.
 33. Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, Marecic A, Jud C, Zaugg CE, Ming XF, Montani JP, Albrecht U, Yang Z. Mutation of the circadian clock gene Per2 alters vascular endothelial function. *Circulation* 2007;115:2188-95.
 34. Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, Gauguier D. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:14412-7.
 35. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet* 1986;2:89-92.
 36. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hennekens CH. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 1995;92:3178-82.
 37. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4453-8.
 38. Sheikh-Ali M, Maharaj J. Circadian clock desynchronisation and metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2014;90:461-6.