Cirkadiánny rytmus a nutričná podpora

Doc. MUDr. Jozef Firment, PhD., Košice

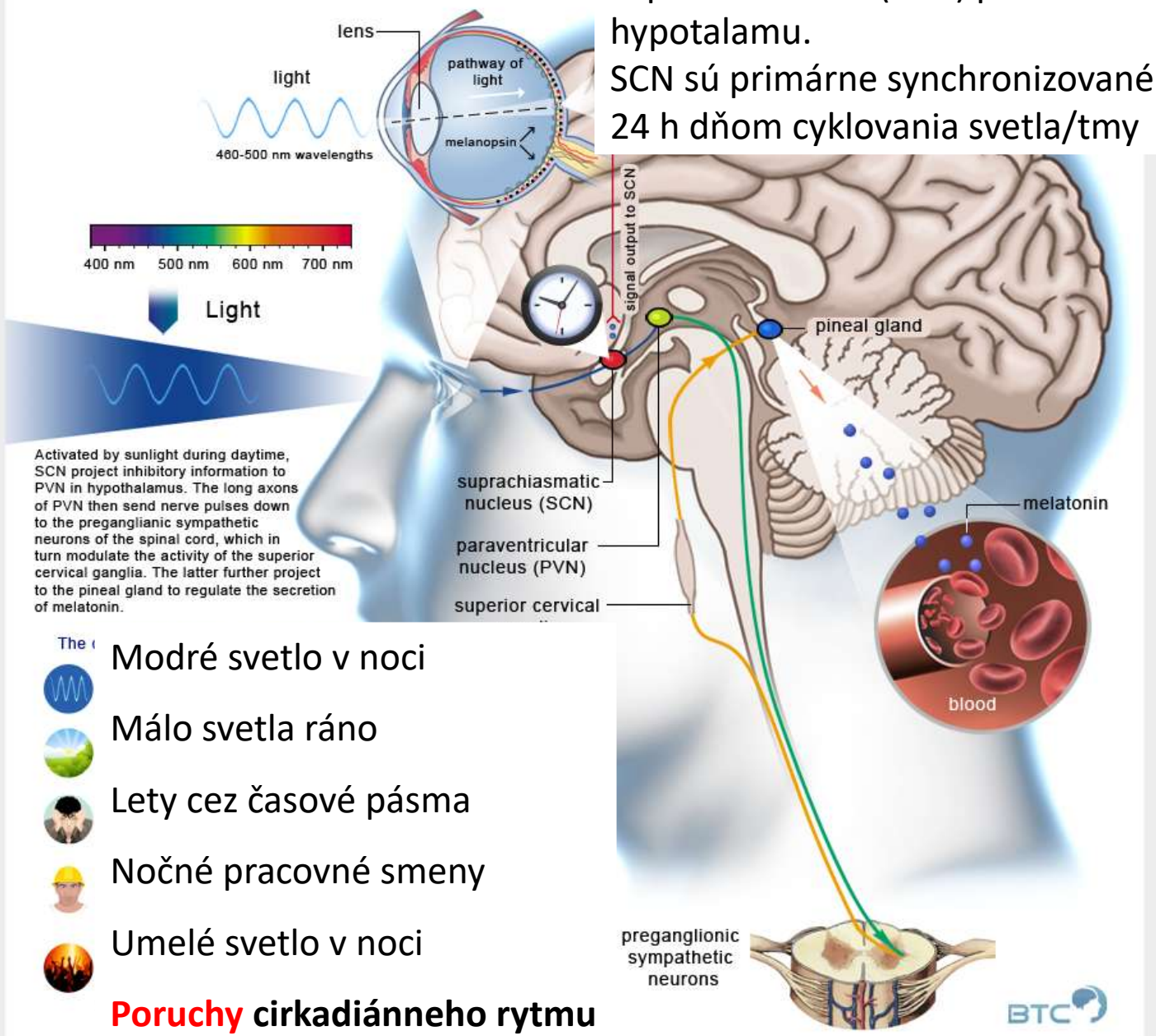
Colours of Sepsis, Ostrava

UTOROK, 30.01.2018

SAPHIRE blok 08:30 - 10:00

KLINIKA ANESTÉZIOLÓGIE A INTENZÍVNEJ MEDICÍNY
UPJŠ LF A UNLP KOŠICE

Riadiace hodiny sú v n. suprachiasmatic (SCN) predného hypotalamu.
SCN sú primárne synchronizované s 24 h dňom cyklovania svetla/tmy

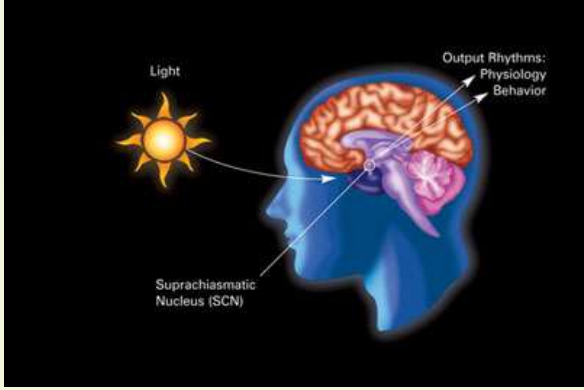


- Modré svetlo v noci
- Málo svetla ráno
- Lety cez časové pásma
- Nočné pracovné smeny
- Umelé svetlo v noci

Poruchy cirkadiánneho rytmu

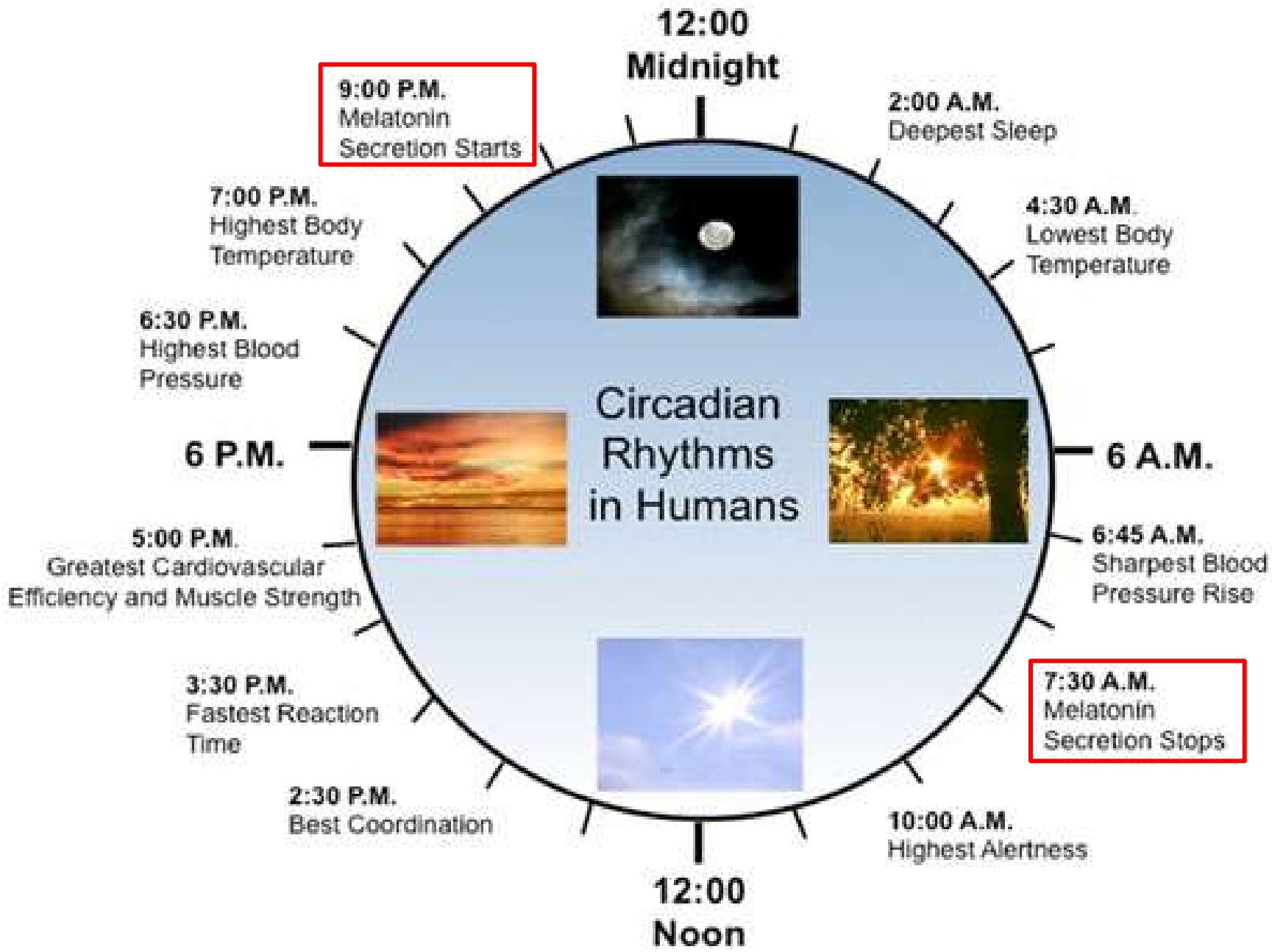
http://therapywave.eu/articles/health-news/circadian-clock-governs-highs-and-lows-of-immune-response.html#.WkpWRtiWzMU

Circadian pacemakers



- U **cicavcov** je primárna circadiánna časomiera umiestnená v **n. suprachiasmaticus** na báze **hypotalamu**.
- Cirkadiánne hodiny však boli objavené aj v **periférnych tkanivách!**
- Genetické a biochemické technológie identifikovali niekoľko génov, ktoré sú zapojené do vytvárania cirkadiánnych rytmov, preto sa nazývajú **časové gény** (clock genes).

https://en.wikipedia.org/wiki/Suprachiasmatic_nucleus
Bienert A. et al.: Assessing circadian rhythms in propofol PK and PD during prolonged infusion in ICU patients. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2010, 37, 289–304.


12:00
Midnight
9:00 P.M.
Melatonin
Secretion Starts
2:00 A.M.
Deepest Sleep
7:00 P.M.
Highest Body
Temperature
4:30 A.M.
Lowest Body
Temperature
6:30 P.M.
Highest Blood
Pressure
Circadian
Rhythms
in Humans
6 P.M.
6 A.M.
5:00 P.M.
Greatest Cardiovascular
Efficiency and Muscle Strength
6:45 A.M.
Sharpest Blood
Pressure Rise
3:30 P.M.
Fastest Reaction
Time
7:30 A.M.
Melatonin
Secretion Stops
2:30 P.M.
Best Coordination
10:00 A.M.
Highest Alertness
12:00
Noon

Cirkadiánny rytmus a výživa

- SCN je podľa **svetla a tmy** synchronizované s 24-h dňom.
- Cyklus striedania sa **jedenia a hladovania je však pod vplyvom hodín z periférnych tkanív**.
- **Zladenie** cyklov jedenia/hladovania s cirkadiánnym rytmom **optimalizuje metabolizmus**.

Potter GDM et al: Nutrition and the Circadian System. Br J Nutr. 2016, 116, 3, 434–442.

Primárne a periférne vplyvy na cirkadiánny rytmus

- Animálne štúdie ukazujú, že **podávanie potravy v nevhodných časoch narušuje poriadok** v cirkadiánnom systéme a podieľa sa na **poruchách metabolizmu** a **rozvoji chorôb**.
  - Načasovanie príjmu potravy do určitých vymedzených hodín u skúmaných zvierat **upravuje následky podávania** vysoko-tukovej diéty.
  - Napr. **kofeín** urýchľuje synchronizáciu organizmu po príchode do iného časového pásma.

Potter GDM et al: Nutrition and the Circadian System. Br J Nutr. 2016, 116, 3, 434–442.

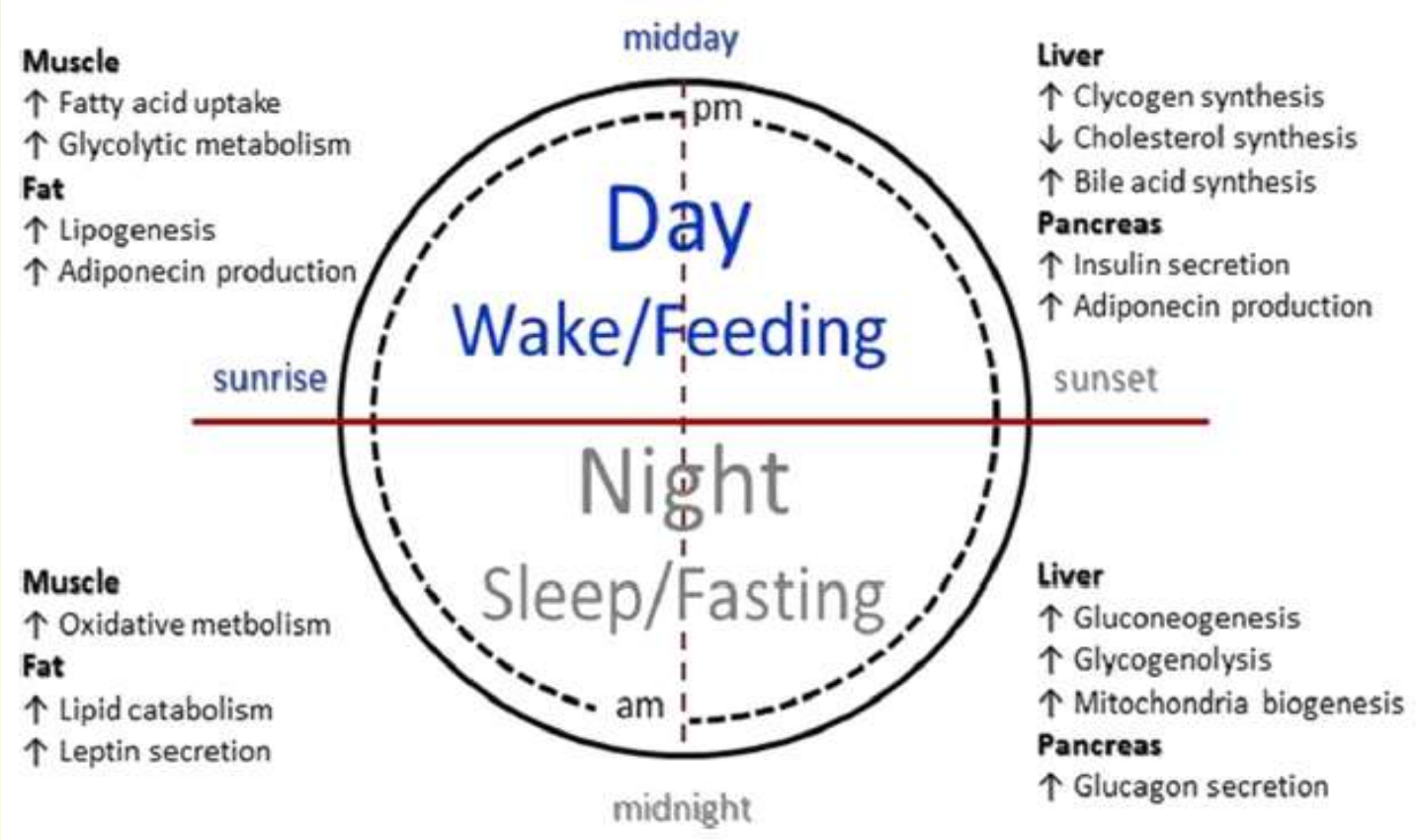
Cell

Chrono-nutrícia

- „Chrono-nutrícia" predstavuje podávanie **stravy** v súlade s telesnými **dennými rytmami**.
- Je to rozvíjajúca sa oblasť, ktorá si zakladá na tesnom **zosúladení endogénneho cirkadiánneho rytmu (24 h) a metabolizmu**.
- Cirkadiánnu reguláciu metabolických funkcií možno pozorovať od úrovne **vnútrobunkových** biochemických procesov až po **celotelovú** fyziológiu a dokonca aj pre postprandiálne pochody.

Asher G et al.: Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. Cell 2015, 161, 26, 84-92
Johnston JD et al: Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans. Adv Nutr 2016, 7, 399-406

Biologické hodiny sú schopné integrovať cykly z prostredia (spánok/bdenie – stravovanie/hladovanie) a metabolické procesy naprieč rôznymi orgánmi



Kým každé **tkanivo** si udržiava vlastnú časomieru a vnútornú rytmicitu, **vonkajšie signály** (zeitgebers) koordinujú funkcie na udržanie prijateľnej **rovnováhy**.

Sunderram J. et al. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: translational opportunities and challenges. Journal of Translational Medicine 2014, 12:79

JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE

Dávkovanie inzulínu

- Podávanie inzulínu sa optimalizuje aj v súlade s **cirkadiánnymi vplyvmi na jeho sekréciu** a **na citlivosť tkanív**.
- Sú ešte potrebné štúdie, ktoré by umožnili dosiahnuť najlepšie výsledky určením **najvhodnejšieho dávkovania inzulínu** a požadovaných hladín **glykémie** v spojitosti so zmenami **cirkadiánneho rytmu u kriticky chorých**.

MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, Roland C, Doherty J, Cohn SM, Barquist ES. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. J Trauma. 2007; 63:57–61.

Cirkadiánny rytmus a glykémia

- Hodnoty glykémie a výskyt hyperglykémie podliehajú u kriticky chorých **cirkadiánnemu rytmu**.
  - Autori hodnotili **208 362 vyšetrení glykémie** u 8 307 pacientov (5,5 vyšetrení/osobu/deň).
  - V každej nemocnici zaznamenali **cirkadiánny rytmus glykémie** ($p<0,0001$).
  - Zaznamenané boli **signifikantné** zmeny vo výskyte a trvaní **hyperglykémie** a **medzi najnižšou a najvyššou glykémiou** .
  - Vo všetkých štyroch nemocniciach bola priemerná glykémia od 5:30 do 6:30 hod **výrazne nižšia ako priemer počas 24 hodín**.
- Odporúčajú, **rannú hypoglykémiu nekorigovať tesne** podľa princípov dennej schémy.

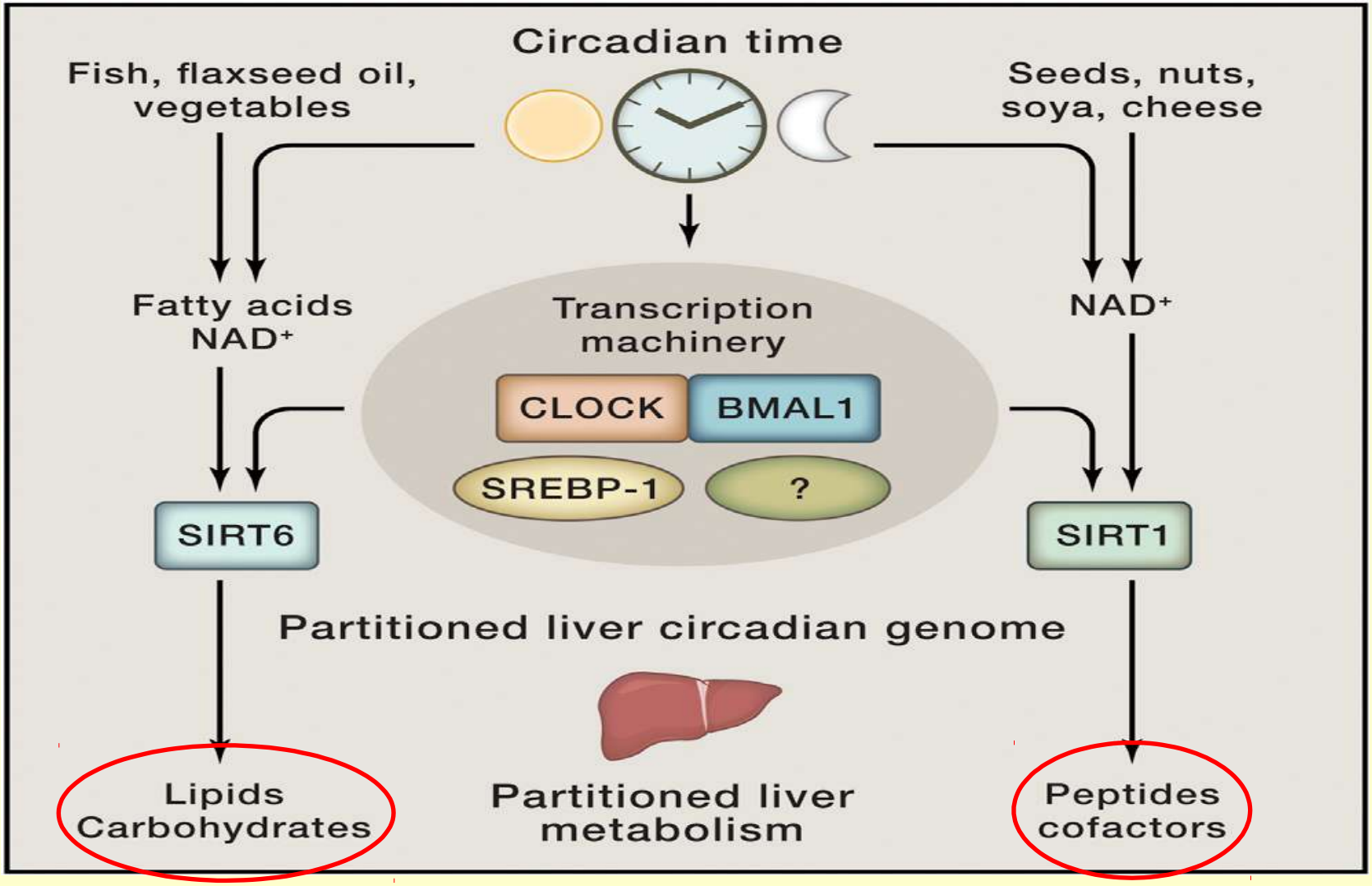
Egi M et al: Circadian rhythm of blood glucose values in critically ill patients. Critical Care Medicine. 2007, 35, 2, 416-421

Cirkadiánne zmeny metabolizmu pečene

- Zlepšenie liečebných výsledkov zmenami dávkovania EV **na intermitentný z kontinuálneho** spôsobu sa môže vysvetľovať **cirkadiánnymi zmenami metabolizmu pečene**.
- Denné svetlo (a navodenie „skutočnej“ noci) na ICU alebo nové lieky schopné **resynchronizovať cirkadiánny systém**
  - (**Rev-Erb-agonisti**) sú sľubnými spôsobmi na obnovenie cirkadiárnych mechanizmov.

Solt LA et al.: Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. Nature. 2012; 485:62–8.

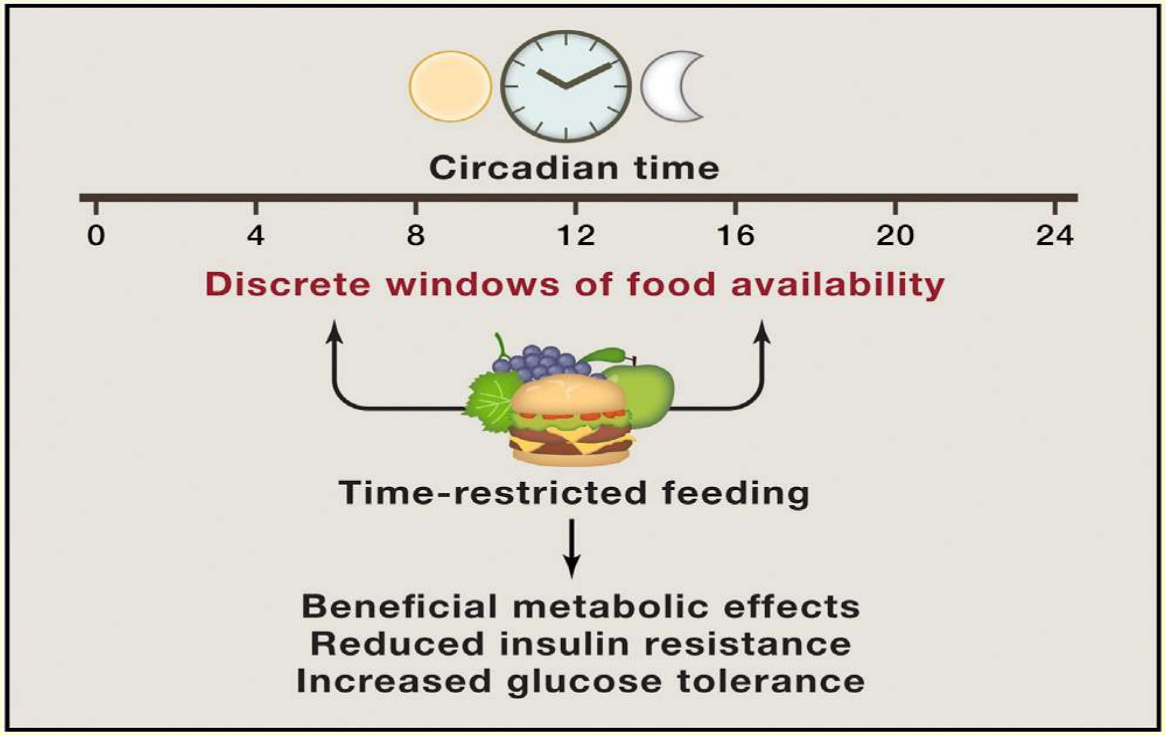
Súhra medzi výživou cirkadiánnymi hodinami a metabolizmom



Asher G et al.: Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. Cell 2015, 161, 26, 84-92

Časovo limitovaná diéta

- Myš s **časovo obmedzenou** diétou s vysokým obsahom tukov skonzumuje **rovnaké množstvo** energie ako myš s **neobmedzenou** možnosťou príjmu
- Je **chránená** pred **obezitou, hyperinzulinémiou, steatózou pečene a zápalom.**



Asher G et al.: Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. Cell 2015, 161, 26, 84-92

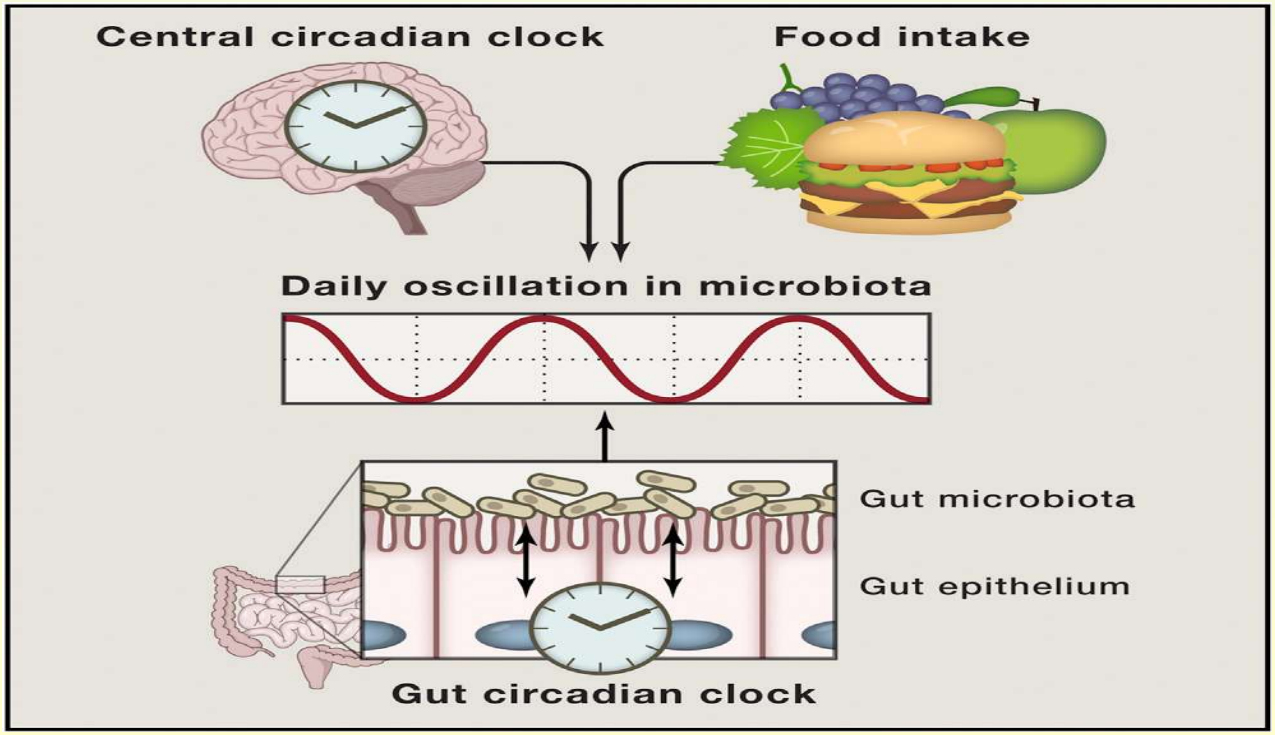
Črevný mikrobióm sa môže podpisovať na endogénnej časomiere

- U myší časomerné proteíny v **črevnom epiteli** špecifickými mutáciami črevných **mikroorganizmov spolupracujú** podobne ako iné metabolické orgány akými sú pečeň, tukové tkanivo a svalstvo.
- Je pravdepodobný **vplyv črevných mikroorganizmov na neuronálne funkcie**, ktoré vysielajú požiadavku, či centrálne hodiny alebo iné štruktúry **mozgu môžu prijať informáciu z čreva** ako dôsledok súhry medzi črevom a mikroorganizmami.
- **Lipidová homeostáza** je pravdepodobne pod cirkadiánnou reguláciou a narušenie cirkadiánnej rytmicity spôsobuje **dyslipidémiu** a **obezitu**.
- Suplementácia melatonínu má **signifikantný účinok na TG a celkový cholesterol**, výraznejšie je to pri vyššom a dlhšom dávkovaní melatonínu a pri vyšších hladinách cholesterolu.

Asher G et al.: Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. Cell 2015, 161, 26, 84-92
Mohammadi-Sartang M et al.: Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-

Súhra medzi mikrobiotami a črevnými cirkadiánnymi hodinami

- Ide o kriticky **dôležité prepojenie** medzi mikroorganizmami črevnej flóry a cirkadiánnym rytmom.

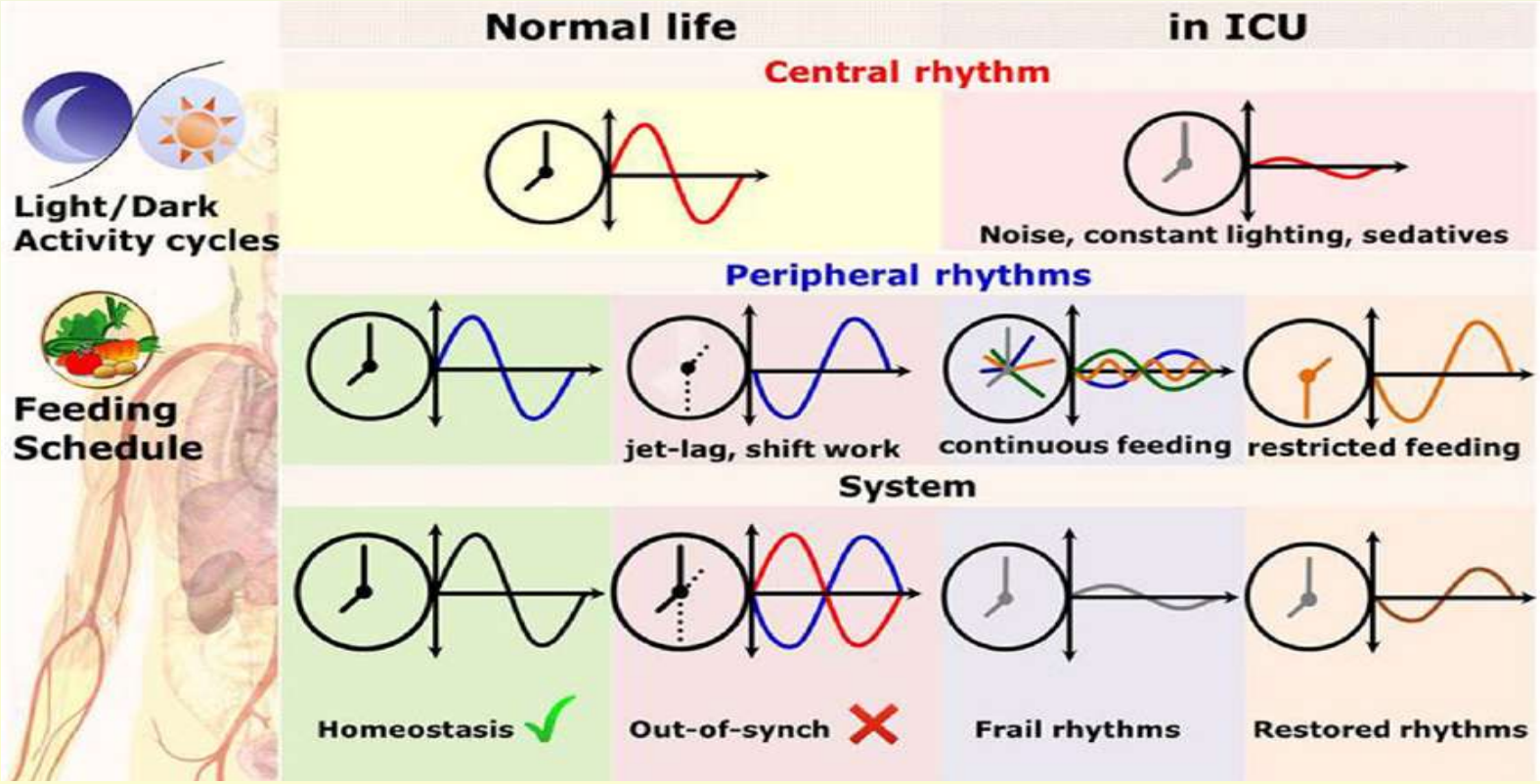


Asher G et al.: Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. Cell 2015, 161, 26, 84-92

Kontinuálna vs cyklická výživa

- **Kontinuálna výživa** predstavuje spôsob umelej výživy, kedy sa živiny podávajú až 24 hodín denne
- Pri **cyklickej výžive** sa v aplikácii živín robia viachodinové prestávky
  - (3-6 hod, alebo napr. v noci sa parenterálne podávajú len kryštaloidy, alebo sa zastaví enterálny prívod),
  - čím sa **simulujú podmienky diurnálneho rytmu**.
- Cyklická výživa sa vykonáva obyčajne u **chronickejších** stavov.

Robustné cirkadiánne mechanizmy vytvárajú homeostázu, poruchy cyklov (amplitúdy alebo fázy) vznikajú pri strese



- Cirkadiánne rytmy sú **jasne zladené a fixované** fázy, vonkajšie vplyvy ich môžu **posúvať.**
- **Úprava periférnych** rytmov, vrátane nutrične riadených metabolických rytmov prostredníctvom časovo obmedzeného kŕmenia, **obnoví systém** a poskytne vhodné systémové podnety.

Sunderram J. et al. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: translational opportunities and challenges. Journal of Translational Medicine 2014, 12:79

JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE

Vybrané fyziologické a patologické ukazovatele metabolizmu ovplyvňované cirkadiánnym rytmom

	Fyziologické zmeny pod vplyvom cirkadiánneho rytmu	Klinický význam
Pečeň	Hepatálna glukoneogenéza a metabolizmus **glukózy** Metabolizmus **liekov** (kortikoidy, ATB, chemoterapeutiká)	Umelá **výživa**? **Dávkovanie** liekov?
Obličky	Krvný prietok obličkami, GF, tubulárna resorpcia a sekrécia, tvorba erytropoetínu	Porucha renálneho cirkadiánneho rytmu je **rizikovým faktorom** pre hypertenziu, polyúriu s vplyvom na rozvoj renálnej fibrózy

Chan M-Ch et al.: Circadian rhythms: From basic mechanisms to the intensive care unit. Crit Care Med. 2012, 40, 1, 246–

Cirkadiánny rytmus a propofol

- Striedanie svetla a tmy **nevplýva na Pk & Pd** propofolu pri jeho prolongovanom podávaní u pacientov ICU.
- Pri prolongovanom podávaní propofolu **neboli** zistené signifikantné vplyvy
  - na **BIS**
  - ani nočné a denné rozdiely **sTK**, **dTK** a **oxygenácii krvi.**
- Cirkadiánne rytmy pri podávaní propofolu spôsobili zmeny pri **frekvencii srdca**, **telesnej teplote** a boli **ťažko narušené** v porovnaní so stavom zdravých ľudí.
- **Anestézia** v spojení s operačným zákrokom akútne **narušuje** normálny cirkadiánny rytmus melatonínu **oneskorením nástupu jeho nočnej sekrécie**.

Bienert A. et al.: Assessing circadian rhythms in propofol PK and PD during prolonged infusion in ICU patients. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2010, 37, 289–304.
Kurdi MS, Patel T. The role of melatonin in anaesthesia and critical care. Indian Journal of Anaesthesia. 2013;57(2):137-144.

V klinickej praxi asi menší význam – vieme prispôsobovať dávkovanie

- Vplyvy chronobiológie na anestéziologickú prax majú pravdepodobne **menší význam**, pretože
  - na liečbu bolesti sa využívajú pacientom kontrolované zariadenia (PCA)
  - monitoruje sa nervosvalová blokáda (TOF, ...)
  - používajú sa monitory hĺbky anestézie (BIS,...)
- Bežia viaceré chronofarmakokinetické – chronofarmakodynamické **štúdie**.

Chassard D. et al.: Chronobiology and anaesthesia. Current Opinion in Anaesthesiology 2007, 20:186–190.

Svetlo a tma zlyhávajú pri regulovaní tvorby melatonínu na ICU

- Autori sledovali **nočné uvoľňovanie melatonínu** po 1 h tmy nasledovanej 1 h jasného svetla (> 10 000 lux) u 20 ťažkých pacientov na **internistickej ICU**.
- Jedenásť bolo **starších** (medián 73r) a 9 **mladších** (38r). Plazmatické koncentrácie melatonínu sledovali á 30 min.
- U 15 pac. koncentrácia melatonínu bola **nízka** a **nereagovala na tmu či svetlo**. U 3 starších a 2 mladších koncentrácia melatonínu stúpla **bez súvislosti so svetlom**.

- Fyziologická **regulácia sekrécie melatonínu** pod vplyvom **tmy/svetla** je **u kriticky chorých zrušená.**

Perras B et al: Light and darkness fail to regulate melatonin release in critically ill humans. Intensive Care Med, 2007, 33, 11, 1954–1958.

Záver

- Vplyv chronodisrupcie u kriticky chorých je **mimoriadne intenzívny**.
- Narušenie biorytmov sa podriaďuje **agresívnej liečbe**, ktorá ma za cieľ zachovať **život pacienta**.

- Po **stabilizácii** stavu je potrebné dbať o **navodenie cirkadiánnych rytmov** = zrušiť konflikt medzi **vnútornými** hodinami (SCN) a **externými vplyvmi** chronodisrupcie.
  - či už prirodzeným spôsobom (svetlo/tma), podávaním **cyklickej výživy**,
  - alebo podávaním **melatonínu**/agonistov

Literatúra:

1. Asher G et al.: Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. Cell 2015, 161, 26, 84-92
2. Bienert A. et al.: Assessing circadian rhythms in propofol PK and PD during prolonged infusion in ICU patients. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2010, 37, 289–304.
3. Brainard J et al: Circadian Rhythms in Anesthesia and Critical Care Medicine: Potential importance of circadian disruptions. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2015, 19, 1, 49–60.
4. Egi M et al: Circadian rhythm of blood glucose values in critically ill patients. Critical Care Medicine. 2007, 35, 2, 416-421
5. Gamble KL et al: Circadian clock control of endocrine factors. Nature Reviews Endocrinology 10, 466–475 (2014)
6. http://www.lapislight.com/wp/tag/hpa-axis/
7. https://en.wikipedia.org/wiki/Ramelteon
8. https://en.wikipedia.org/wiki/Suprachiasmatic_nucleus
9. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/lists/year/index.html?year=2017&images=yes
10. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html
11. Chan M-Ch et al.: Circadian rhythms: From basic mechanisms to the intensive care unit. Crit Care Med. 2012, 40, 1, 246–253.
12. Chassard D. et al.: Chronobiology and anaesthesia. Current Opinion in Anaesthesiology 2007, 20:186–190.
13. Johnston JD et al: Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans. Adv Nutr 2016, 7, 399-406
14. Kurdi MS, Patel T. The role of melatonin in anaesthesia and critical care. Indian Journal of Anaesthesia. 2013;57(2):137-144.
15. MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, Roland C, Doherty J, Cohn SM, Barquist ES. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. J Trauma. 2007; 63:57–61.
16. Mohammadi-Sartang M et al.: Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Nutrition. In press 2018.
17. Oldham MA et al: Circadian Rhythm Disruption in the Critically Ill: An Opportunity for Improving Outcomes. Critical Care Medicine. 2016, 44, 1, 207-217,
18. Perras B et al: Light and darkness fail to regulate melatonin release in critically ill humans. Intensive Care Med, 2007, 33, 11, 1954–1958.
19. Potter GDM et al: Nutrition and the Circadian System. Br J Nutr. 2016, 116, 3, 434–442.
20. Roenneberg T Merrow M: Circadian clocks — the fall and rise of physiology. Nature Reviews Molecular Cell Biology 6, 965–971 (2005)
21. Solt LA et al.: Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. Nature. 2012; 485:62–8.
22. Sunderram J. et al. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: translational opportunities and challenges. Journal of Translational Medicine 2014, 12:79