



Κιρκάδιοι ρυθμοί και ενδοκρινικό σύστημα

ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Ενδοκρινολογικό τμήμα-Διαβητολογικό κέντρο

Μαργαριτόπουλος Δημήτρης

Ενδοκρινολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Αθήνα 21/2/2019





Jean-Jacques d'Ortous de Mairan

L E T T R E
D E
M. DE MAIRAN
SECRETAIRE PERPETUEL
DEL'ACADEMIE ROYALE
DES SCIENCES, &c.

A MADAME * * *.

SUR la Question des Forces
Vives, en réponse aux Ob-
jections qu'elle lui fait sur ce
sujet dans ses *Institutions de
Physique*.



A P A R I S,

Chez CHARLES-ANTOINE JOMBERT, Libraire du Roi
pour l'Artillerie & le Génie, rue S. Jacques,
à l'Image Notre-Dame.

M. DCC. XLI.

AVEC APPROBATION ET PRIVILEGE DU ROI.



Mimosa pudica

Sur la question des forces vives, 1741



Εισαγωγή

- ✓ Ύπαρξη στους ανώτερους οργανισμούς μιας «εσωτερικής περιοδικότητας», διάρκειας ~24h, ανεξάρτητης των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων (κιρκάδιοι ρυθμοί)
- ✓ Το φως ως εξωτερικό ερέθισμα (διάρκεια ημέρας-νύχτας) μόνο συγχρονίζει το εσωτερικό ρολόι
- ✓ Η ομοιοστασία των ορμονών παρουσιάζει και αυτή περιοδικές διακυμάνσεις
- ✓ Στενή αλληλεπίδραση μεταξύ κιρκάδιων και ενδοκρινικών ρυθμών



Κεντρική Ρύθμιση

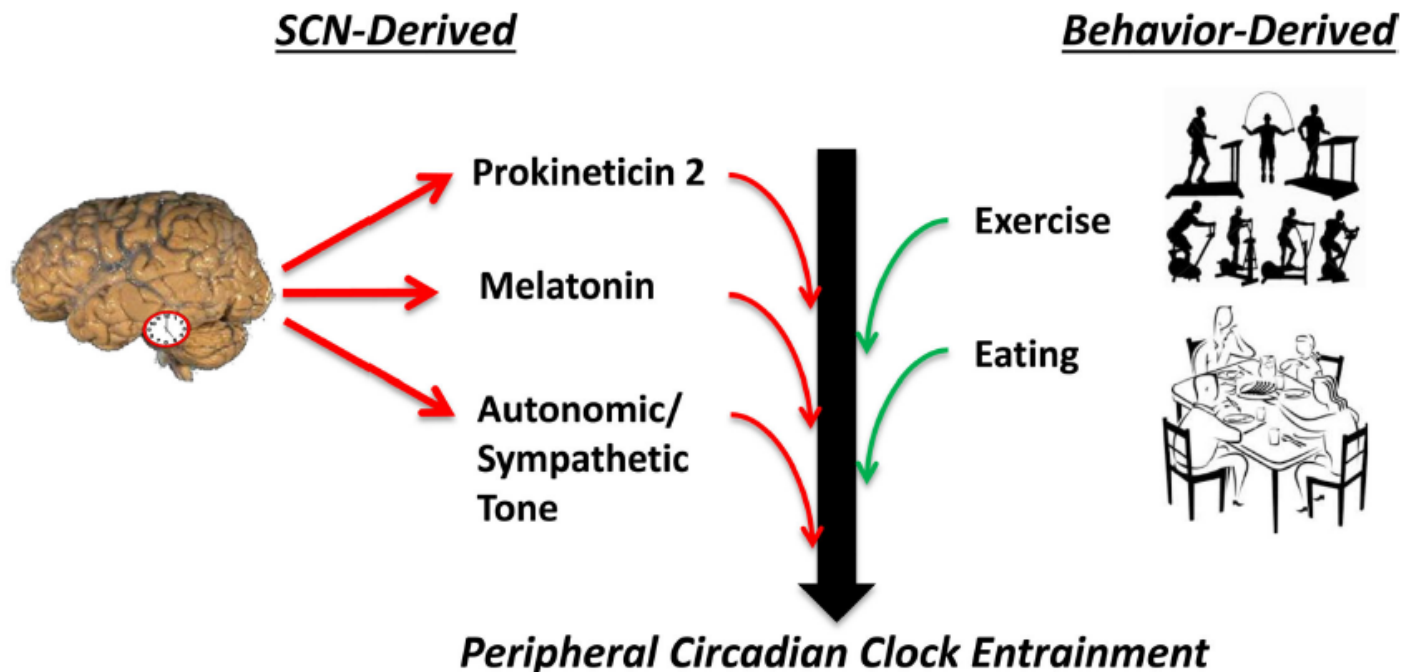
Ο υπερχιασματικός πυρήνας του υποθαλάμου είναι η έδρα του εσωτερικού ρολογιού → δέχεται ώσεις από γαγγλιακούς νευρώνες του οφθαλμού → παραγωγή κirkάδιας ηλεκτρικής δραστηριότητας και μετάδοσή της σε άλλες περιοχές του σώματος

- Νευρωνικές συνδέσεις με άλλες περιοχές του εγκεφάλου
- Χημικά, με μόρια-αγγελιοφόρους
- Έμμεσα, ρυθμίζοντας τους ρυθμούς ηρεμίας-δράσης που ενεργοποιούν και τους ρυθμούς σίτισης-νηστείας



Περιφερική Ρύθμιση

- ✓ Κιρκάδια ρυθμικότητα και στα περιφερικά όργανα (ήπαρ, πνεύμονες, καρδιά, νεφροί) που συντονίζεται από τον υπερχιασματικό πυρήνα και επηρεάζεται από τις εναλλαγές σίτισης-νηστείας, τη θερμοκρασία του σώματος και το στρες
- ✓ Η ρυθμικότητα αυτή καθορίζεται από την περιοδική/κιρκάδια μεταγραφή αρκετών γονιδίων, τόσο στον ΥΧΠ όσο και στα περιφερικά όργανα





Το μοριακό ρολόι

- ✓ Το ενδογενές κιρκάδιο σύστημα στα θηλαστικά είναι το «κιρκάδιο ρολόι». Τα κιρκάδια ρολόγια είναι κυτταρικοί αυτόνομοι μοριακοί μηχανισμοί που επιτρέπουν στο κύτταρο να αντιλαμβάνεται την ώρα της ημέρας
- ✓ Έτσι τα μοριακά ρολόγια μπορούν να μεταβάλλουν τις βιολογικές διεργασίες κατά τη διάρκεια της ημέρας, ανεξάρτητα των εξωτερικών ερεθισμάτων



Το μοριακό ρολόι

- ✓ Οι πιο γνωστοί ρυθμιστικοί μεταγραφικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων που έχουν σχέση με το κιρκάδιο ρολόι είναι το CLOCK και BMAL1.
- ✓ Εκτιμάται ότι 7-13% του γονιδιώματος βρίσκεται υπό κιρκάδιο έλεγχο (πχ PER1/2/3, CRY1/2)



The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 2017

Jeffrey C. Hall
Michael Rosbash
Michael W. Young

Share this



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017



© Nobel Media AB. Photo:
A.Mahmoud

Jeffrey C. Hall

Prize share: 1/3



© Nobel Media AB. Photo:
A.Mahmoud

Michael Rosbash

Prize share: 1/3



© Nobel Media AB. Photo:
A.Mahmoud

Michael W. Young

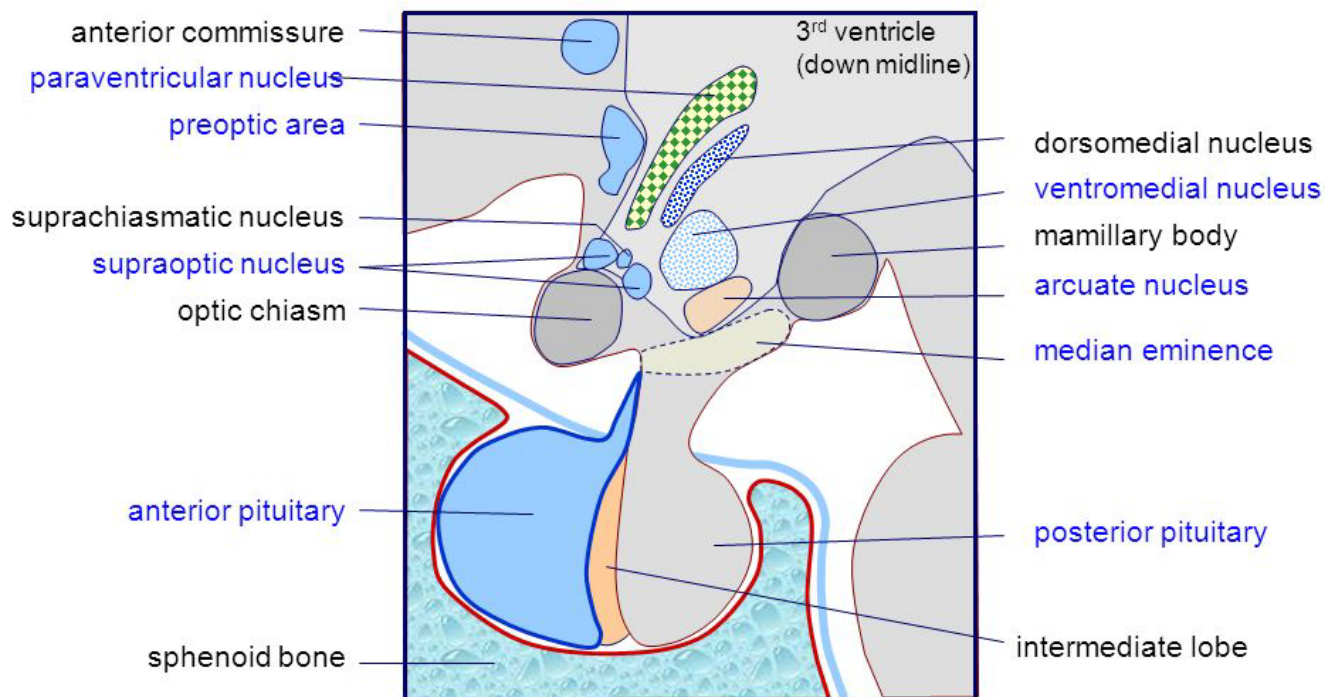
Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 was awarded jointly to Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young "for their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm."



Κιρκάδιοι ρυθμοί και ορμόνες

- ✓ Ο ΥΧΠ επηρεάζει με τη δραστηριότητά του την έκκριση από τον υποθάλαμο των ευοδοτικών ή ανασταλτικών πεπτιδίων που ρυθμίζουν τη λειτουργία των ορμονών της υπόφυσης και εν τέλει των περιφερικών ενδοκρινών αδένων





Ημερήσιες διακυμάνσεις ορμονών

- ✓ Κιρκάδιοι (~24h) και ουλτράδιοι (<24h) ρυθμοί
- ✓ Οι εκκριτικοί ρυθμοί παρουσιάζουν ώσεις, συνήθως κάθε 1-2 ώρες. Η συχνότητα και το εύρος/ύψος των ώσεων μεταβάλλονται εντός του 24ώρου → μεγάλη διακύμανση των επιπέδων των ορμονών μεταξύ διαφορετικών ατόμων, αλλά και στο ίδιο άτομο από ημέρα σε μέρα
- ✓ Άρα το κεντρικό ρολόι αλληλεπιδρά με περιβαλλοντικά /συστημικά σήματα και δημιουργεί τους ουλτράδιους ρυθμούς
- ✓ Ως αποτέλεσμα οι τιμές αναφοράς των εργαστηρίων αποτυγχάνουν να αποτυπώσουν αυτές τις ημερήσιες διακυμάνσεις των ορμονών
- ✓ Τα εργαστήρια πρέπει να έχουν τιμές αναφοράς ανάλογα με την ώρα συλλογής του δείγματος



Ημερήσιες διακυμάνσεις ορμονών

- ✓ Μελατονίνη, κορτιζόλη, αλδοστερόνη, στεροειδή των γονάδων, προλακτίνη, θυρεοειδικές ορμόνες και αυξητική ορμόνη
- ✓ Αλλά και οι τροφο-εξαρτώμενες ορμόνες ινσουλίνη, λεπτίνη, γκρελίνη, αδιπονεκτίνη αυξομειώνονται σε κιρκάδια βάση και η απελευθέρωσή τους εξαρτάται, τουλάχιστον εν μέρει, από περιβαλλοντικά ερεθίσματα όπως η ώρα σίτισης και οι κύκλοι φωτός-σκότους

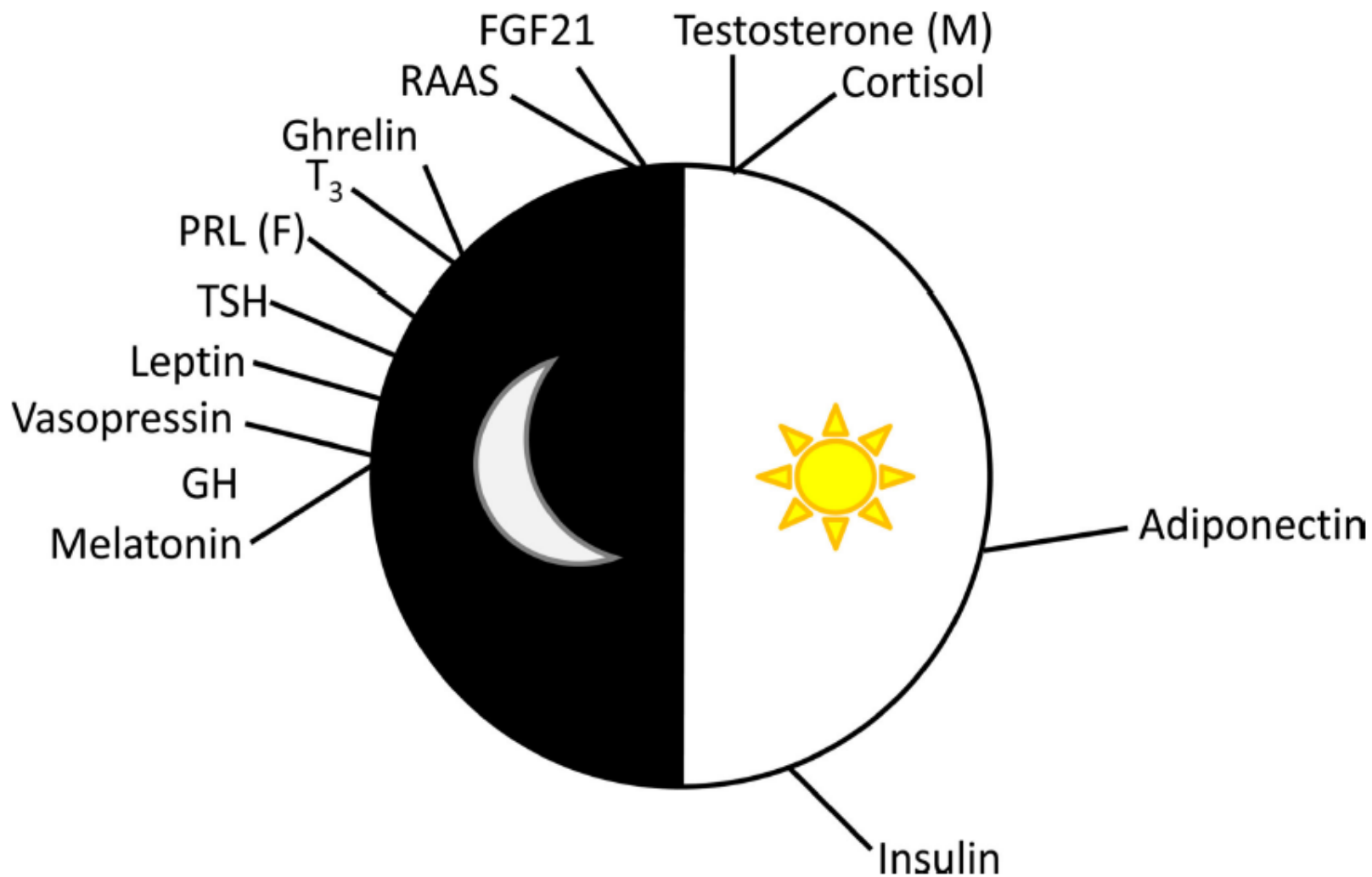


Figure 1.

Time-of-day at which circulating levels of key endocrine factors peak in humans.

Abbreviations utilized include: GH, growth hormone; TSH, thyroid stimulating hormone; PRL, prolactin; T₃, triiodothyronine; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; FGF21, fibroblast growth factor 21; (F), females only; (M), males only.



Μελατονίνη

- ✓ Παράγεται από την επίφυση
- ✓ Κάνει peak μεταξύ 24:00 και 03:00 και επάγει στα νυχτόβια ζώα δραστηριοποίηση ενώ στα ημερόβια ξεκούραση/ύπνο
- ✓ Αλληλεπίδραση με τον ΥΧΠ - συσχέτιση με τη διάρκεια της ημέρας
- ✓ Απαραίτητη και για τη ρύθμιση της αναπαραγωγικής συμπεριφοράς και τον ύπνο
- ✓ Επίδραση στην έκκριση των GnRH, LH, FSH αλλά και της κορτιζόλης



Κορτιζόλη

- ✓ Η κirkάδια δραστηριότητα του ΥΧΠ επηρεάζει τη ρυθμική έκκριση και άλλων ορμονών: ADH, ACh, ACTH, κορτιζόλη
- ✓ Η κορτιζόλη παρουσιάζει peak στις 7:00-8:00, προετοιμάζοντας τον οργανισμό για το στρες του ξυπνήματος και ναδύρ τα μεσάνυχτα
- ✓ Εξάλλου, η κορτιζόλη μπορεί να αποσυγχρονίσει το εσωτερικό ρολόι (jet lag, στέρηση ύπνου)



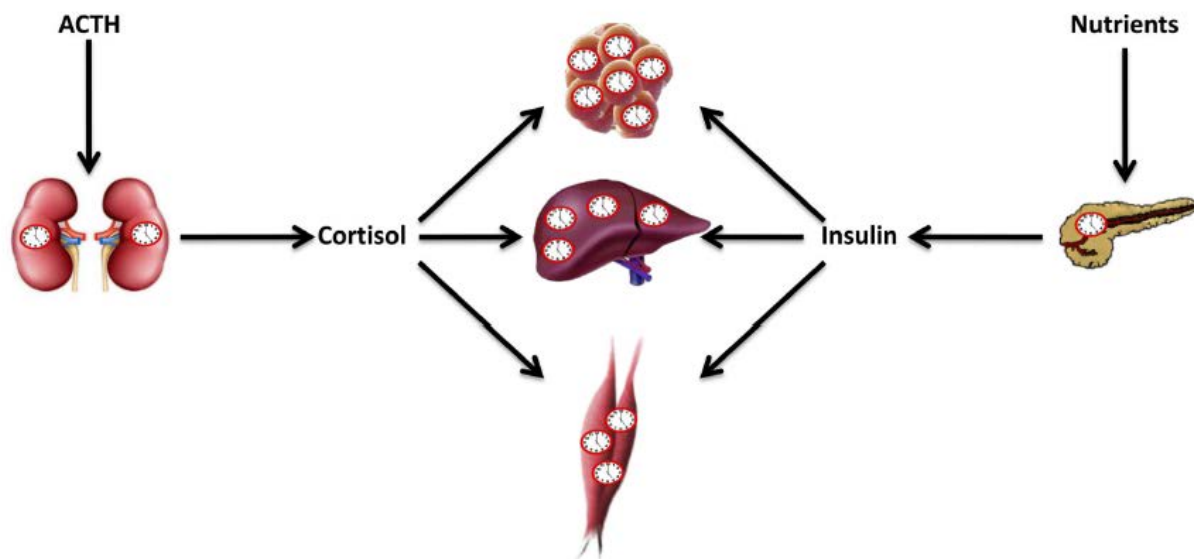
Τροφο-εξαρτώμενες ορμόνες

- ✓ Η ινσουλίνη παρουσιάζει peak στις 17:00 και ναδίν στις 04:00, προάγοντας την αποθήκευση ενέργειας κατά την φάση της εγρήγορσης/σίτισης και την κινητοποίηση ενέργειας κατά τη φάση ύπνου/νηστείας
- ✓ Αντίστοιχη ρυθμικότητα και σε άλλες ορμόνες που σχετίζονται με το μεταβολισμό: γρελίνη, αδιπονεκτίνη, λεπτίνη



Ευαισθησία των οργάνων-στόχων

- ✓ Η ευαισθησία των οργάνων-στόχων στα επίπεδα των κυκλοφορούντων ορμονών είναι λιγότερο διευκρινισμένη
- ✓ Φαίνεται όμως ότι τόσο οι περιφερικοί ενδοκρινείς αδένες όσο και τα υπόλοιπα όργανα του σώματος παρουσιάζουν και αυτά κιρκάδια ευαισθησία στα «σήματα» που δέχονται
- ✓ Πιο καλά μελετημένες οι ACTH και ινσουλίνη
- ✓ Οι μηχανισμοί εμπλέκουν την ενεργότητα του συστήματος μετάδοσης του σήματος μετά την πρόσδεση της ορμόνης στον υποδοχέα





Διαταραχή των κιρκάδιων ρυθμών

- ✓ Προκαλεί παθολογικές καταστάσεις, όπως:
 - Υπογονιμότητα
 - Μειωμένη ανοσιακή απάντηση
 - Μείωση θερμοκρασίας του σώματος
 - Αύξηση ινσουλινοαντίστασης
 - Δημιουργία ή αύξηση όγκων



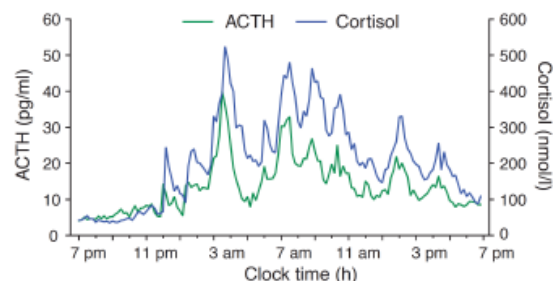
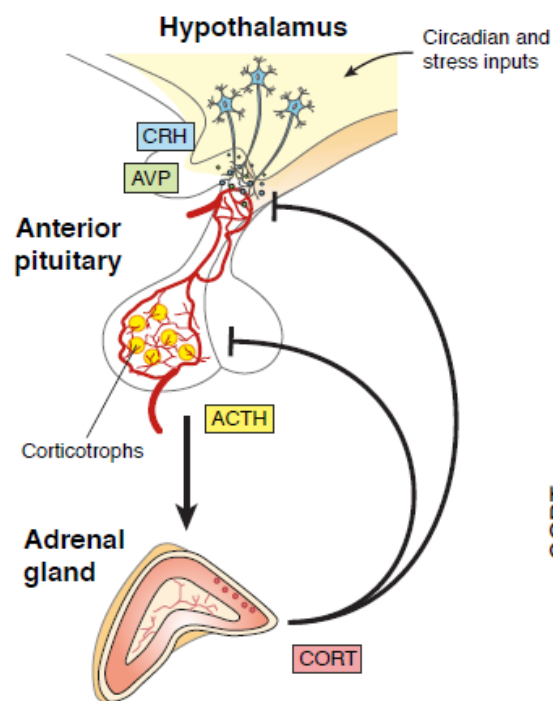
Πειραματικά δεδομένα και μελλοντικές προοπτικές

- ✓ Η προκλητή διατάραξη του κύκλου ύπνος-δραστηριότητα στους ανθρώπους προκάλεσε απρογραμματίστη έκκριση ινσουλίνης, λεπτίνης και νορεπινεφρίνης
- ✓ Η διατάραξη του κιρκάδιου ρυθμού που προκαλείται από τη στέρηση ύπνου αυξάνει τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης και φλεγμονής
- ✓ Φωτοθεραπεία και χρονοθεραπεία

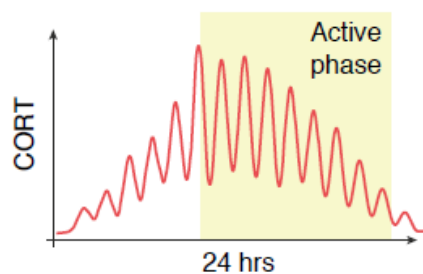


Ultradian hormone diagnostics

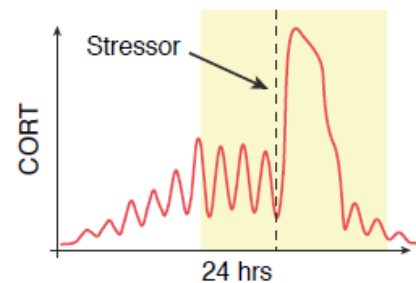
The HPA axis shows dynamic multi-scale regulation



Normal physiological



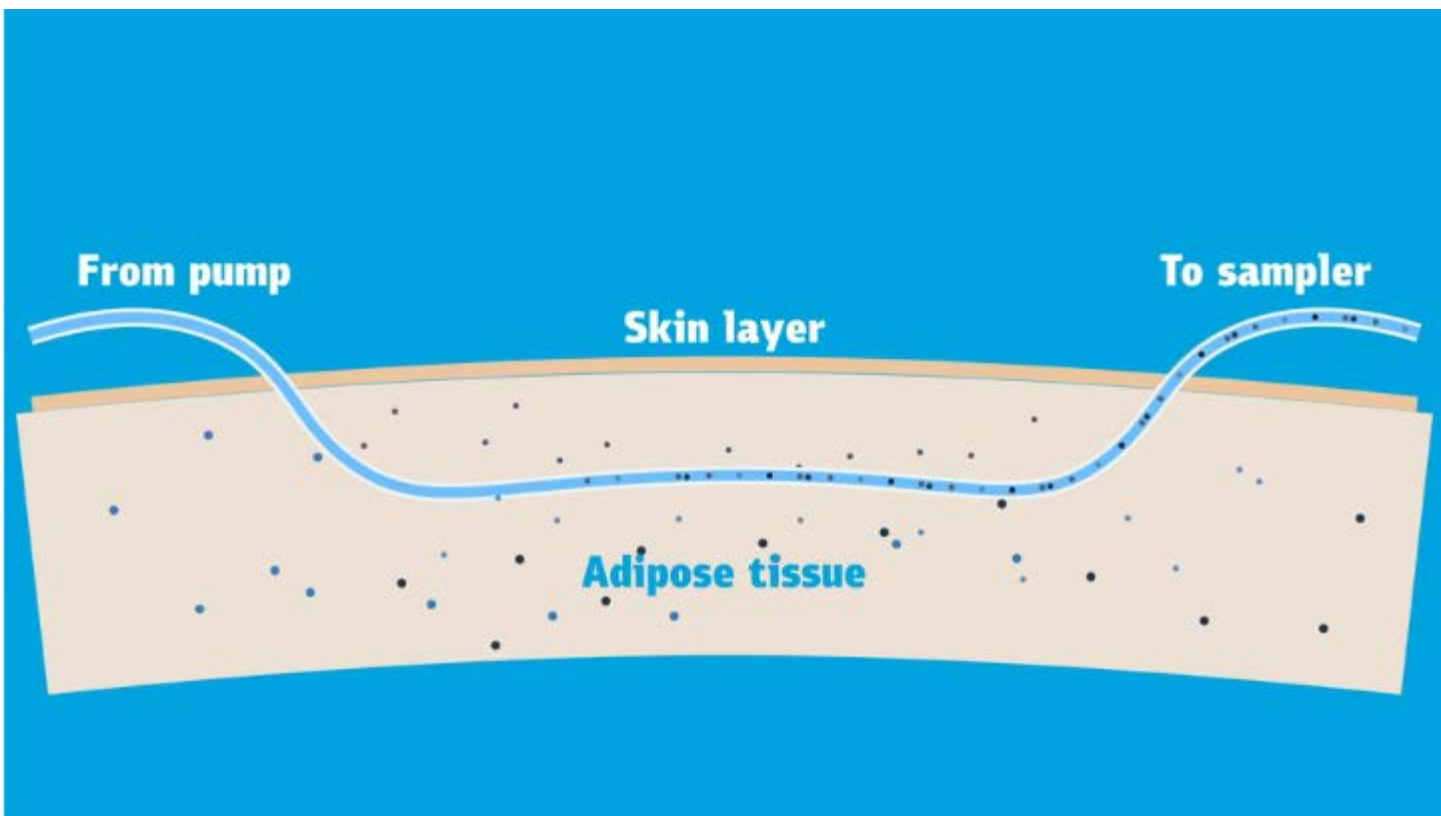
Stress response





Ultradian hormone diagnostics





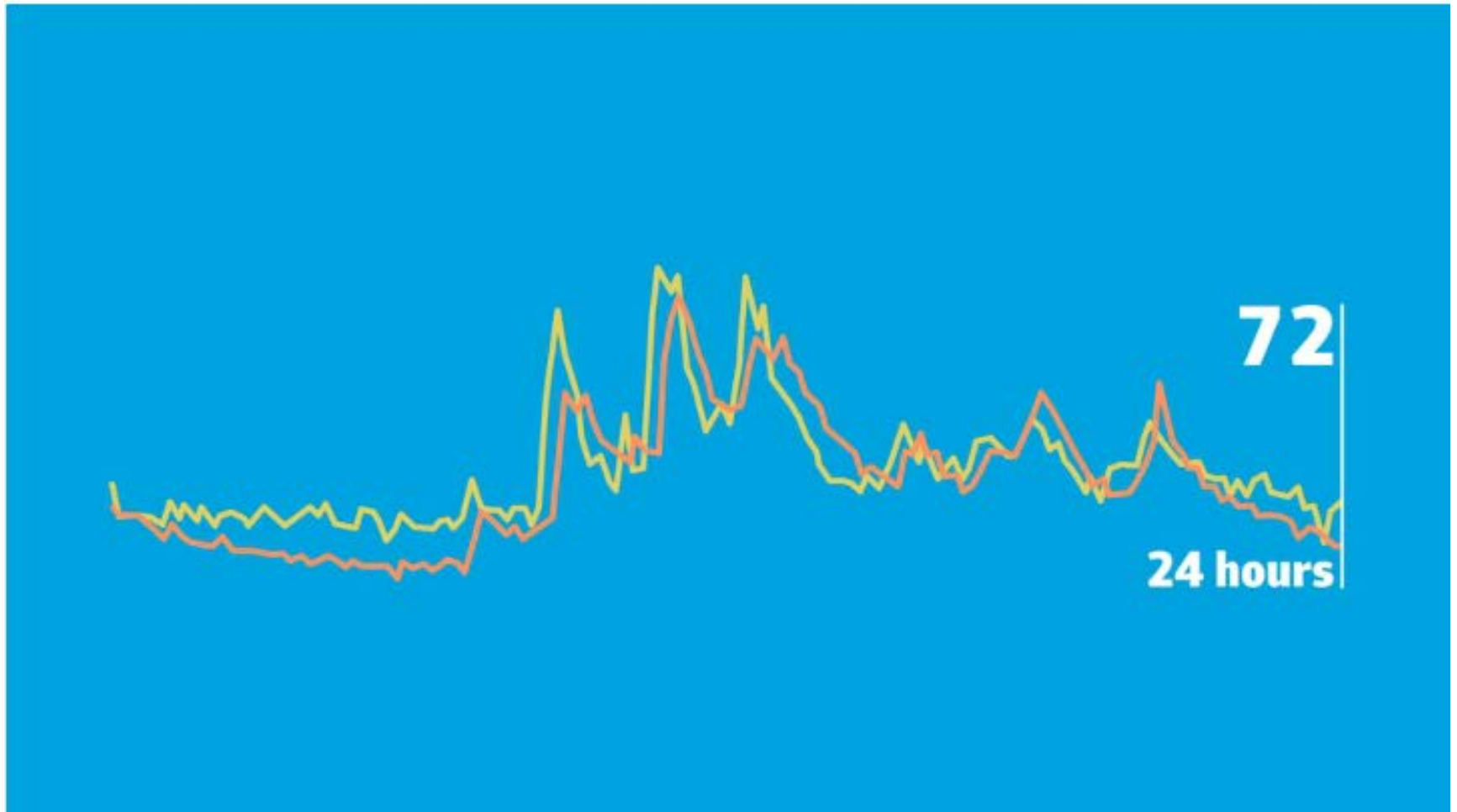


Ultradian hormone diagnostics



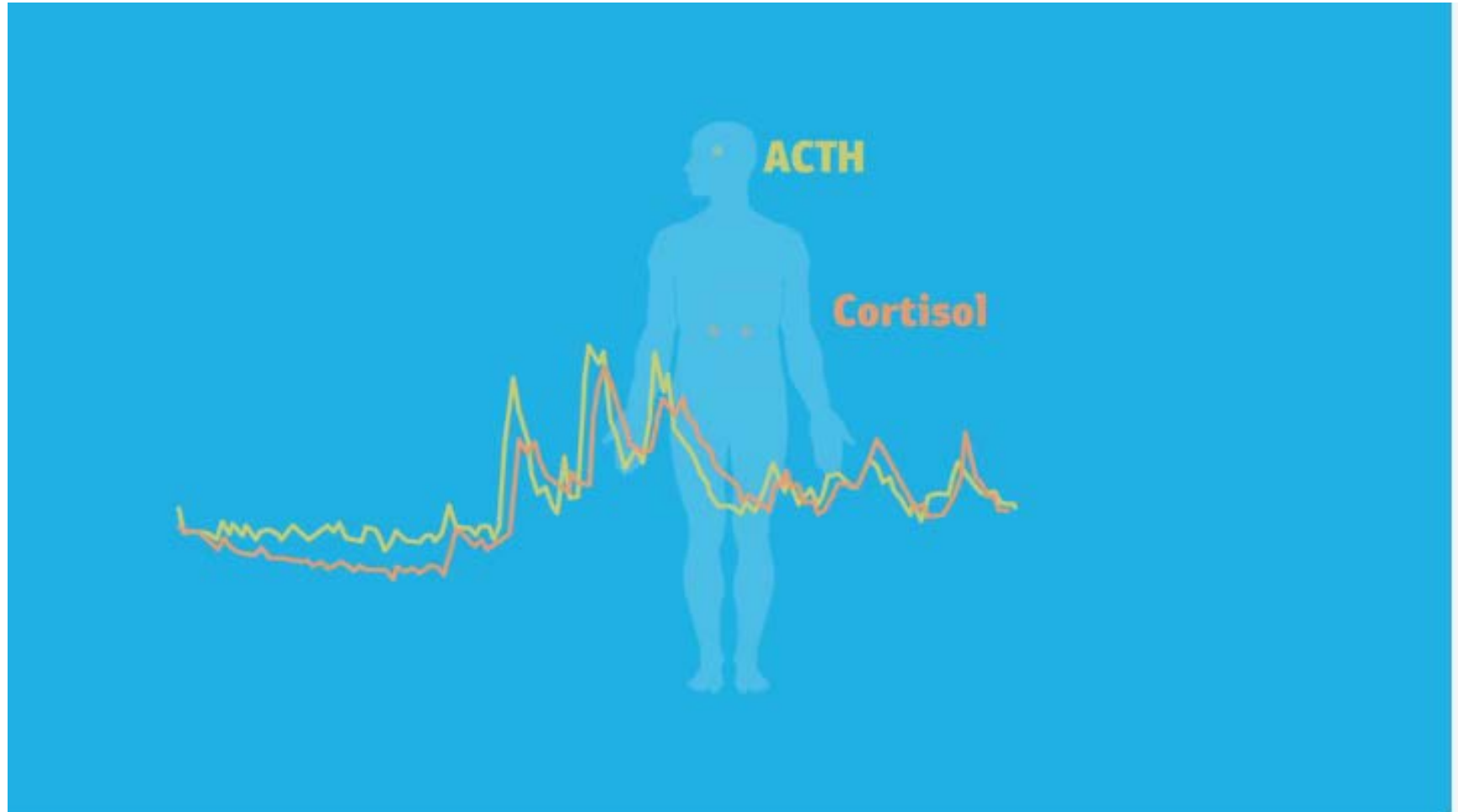


Ultradian hormone diagnostics





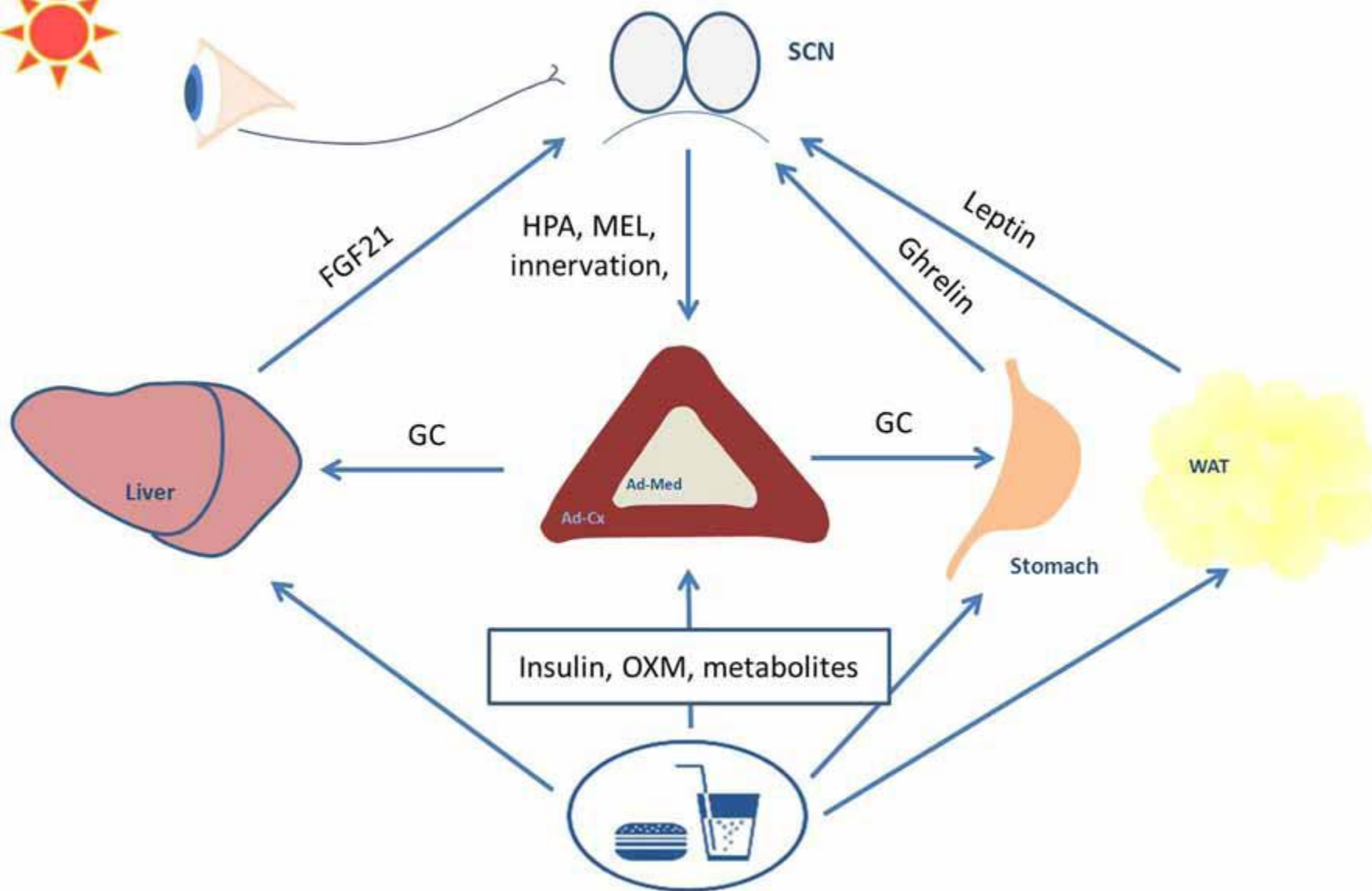
Ultradian hormone diagnostics







Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!





Endocrine factors known to oscillate with a periodicity of 24 hours in humans.

Hormone	Time-of-day-dependent Rhythm	Time of Peak	Citation
Cortisol	Yes	0700–0800h	Kalsbeek <i>et al</i> ¹⁶ ; Carroll <i>et al</i> ³
Growth Hormone	Yes	Pulsatile secretion, with Increased amplitude at night	Avram <i>et al</i> ¹ ; Jaffe <i>et al</i> ²⁰ ; Villadolid <i>et al</i> ²¹ ; Goji <i>et al</i> ²²
Follicle-stimulating hormone (females)	No	NA	Klingman <i>et al</i> ¹⁵³
Testosterone (males)	Yes	0700h	Walton <i>et al</i> ⁵
Prolactin	Yes	0200h (amplitude larger in females)	Freeman <i>et al</i> ⁴
Thyroid stimulating hormone	Yes	0100–0200h	Russell <i>et al</i> ²
Triiodothyronine	Yes	0230–0330h	Russell <i>et al</i> ²
Thyroxine	No	NA	Russell <i>et al</i> ²
Renin-angiotensin-aldosterone system	Yes	Early morning	White <i>et al</i> ¹⁵⁴
Fibroblast growth factor 21	Yes	0500–0800h	Lee <i>et al</i> ¹⁵⁵ ; Yu <i>et al</i> ¹⁵⁶
Ghrelin	Yes	0200–0430h (fed state) 1300h (fasted state)	Koutkia <i>et al</i> ¹⁵⁷ ; Natalucci <i>et al</i> ¹⁵⁸
Adiponectin	Yes	1200–1400h	Scheer <i>et al</i> ⁷ ; Gavrilu <i>et al</i> ²³
Leptin	Yes	0100h	Gavrilu <i>et al</i> ²³
Vasopressin	Yes	Middle of night	Forsling <i>et al</i> ¹⁵⁹
Insulin	Yes	1700h	Goel <i>et al</i> ⁶
Melatonin	Yes	Middle of night	Van Cauter <i>et al</i> ³⁶