



The influence of aging on biological rhythms in human - implications for the pharmacotherapy

Jarosław Woron, Ryszard Korbut

Chair of Pharmacology Jagiellonian University, Krakow

Summary

This paper reviews the effects of aging on changes in hormonal circadian rhythms. The most frequent changes related to aging belong to attenuation and shortening of amplitude as well as desynchronization of rhythms. These changes may determine pathophysiological and therapeutic base for hormonal therapy.

(Pol J Endocrinol 2005; 6(56): 956-959)

Key words: hormones, circadian rhythm, aging



Prof. dr hab. Ryszard Korbut
Dr Jarosław Woron
Chair of Pharmacology Jagiellonian University
Grzegorzeczka Str 16, 31-531 Krakow

Wpływ starzenia na rytmy biologiczne człowieka - implikacje terapeutyczne

Jarosław Woron, Ryszard Korbut

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii CM UJ Kraków

Streszczenie

Praca dotyczy wpływu starzenia na zmiany w rytmach okołodobowych układów hormonalnych. Do najczęstszych zmian jakie obserwujemy zaliczamy zmiany amplitudy rytmu, jego skrócenie oraz desynchronizację rytmu. Indukują one implikacje patofizjologiczne i terapeutyczne w zakresie terapii hormonalnej.

(Endokrynol Pol 2005; 6(56): 956-959)

Słowa kluczowe: hormony, rytmy okołodobowe, starzenie



Prof. dr hab. Ryszard Korbut
Dr Jarosław Woron
Katedra Farmakologii CM UJ Kraków
Ul. Grzegorzeczka 16, 31-531 Kraków

Prawie wszystkie zjawiska biologiczne, które mogą być fizycznie i chemicznie określone ilościowo nie są stałe, ale zmieniają się okresowo jako funkcja zmiennej niezależnej jaką jest czas. Odnosi się to do wszystkich organizmów żywych począwszy od jednokomórkowych aż do człowieka.

Rytmy biologiczne są zwykle opisywane i oceniane ilościowo poprzez podanie czterech wartości liczbowych, którymi są:

1. okres t – czas trwania jednego pełnego cyklu wyrażony w jednostkach czasu (sekundy, godziny, dni),
2. mesor (midline estimating statistic of rhythm) – jest to wartość średnia krzywej rytmu dopasowana do danych otrzymanych z pomiarów, wyrażona w tych samych jednostkach co dane,

3. amplituda – różnica pomiędzy wartością minimalną a maksymalną krzywej rytmu,
4. akrofaza – odstęp czasu pomiędzy punktem odniesienia np. północą, a punktem czasowym którym występuje najwyższa wartość krzywej rytmu.

Rytmy biologiczne są uwarunkowane genetycznie, co oznacza, że utrzymują się nawet w sztucznie wywołanych i podtrzymywanych stałych warunkach otoczenia. Są one sterowane przez układy oscylatorów tzw. zegary biologiczne lub nadawców rytmu (pacemakers). Wydaje się, że w ośrodkowym układzie nerwowym u człowieka rolę pełni jądro nadwzrokowe podwzgórza.

Rozkład czasowy występowania akrofaz rytmów biologicznych nie jest przypadkowy i stanowi charakterystyczną strukturę czasową (temporal distribution).

Organizm ludzki otrzymuje ze środowiska zewnętrznego okresowe sygnały informacyjne takie jak rytm światło/ciemność wynikający z obrotu Ziemi wokół własnej osi w ciągu 24 godzin oraz sygnały o zmianach pór roku spowodowane obrotem wokół Słońca. Te i inne cyklicznie powtarzające się sygnały nazywane są dawcami czasu (*zeitgebers*) i pełnią rolę synchronizatorów rytmu co oznacza, że same nie tworzą rytmu, ale regulują jego przebieg poprzez wpływ na długość okresu t lub przesunięcie akrofazy.

Rytmu biologiczne stanowią wyraz przystosowania się osobników do powtarzających się cyklicznie zjawisk w otaczającym je środowisku.

Występowanie rytmów okołodobowych stwierdzono już u płodu. Ich występowanie związane jest z rytmicznym przechodzeniem od matki przez barierę łożyskową hormonów i ich metabolitów. W rytmie okołodobowym zmienia się narażenie płodu na czynniki teratogenne i embriotoksyczne w tym leki. Wynika to z rytmiczności procesów farmakokinetycznych występujących u człowieka [1].

Stwierdzono, że występowanie niektórych wad wrodzonych wykazuje zmienność okołoroczną. Wykazano, że zarośnięcie przelyku stwierdza się częściej u dzieci urodzonych zimą, natomiast fokomelia występuje częściej u dzieci urodzonych latem.

Obecnie wiadomo, że parametry fizjologiczne organizmu ludzkiego, objawy chorobowe i efekty terapeutyczne wykazują nierównomierną dystrybucję czasową.

Podejście chronobiologiczne i chronoterapeutyczne znajduje coraz szersze zrozumienie, gdyż przynosi korzyści diagnostyczne i umożliwia skuteczniejsze leczenie wielu chorób.

Klasycznym przykładem takiego podejścia są okołodobowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi u większości ludzi, zarówno z normotensją jak i u hipertoniców.

W czasie snu ciśnienie jest niższe o około 15-20 mm Hg i podnosi się w godzinach porannych.

Porannemu wzrostowi ciśnienia towarzyszy szybsza niż w nocy akcja serca, zwiększenie tonusu mięśniówki gładkiej, nasilenie oporu obwodowego.

Dodatkowo wzrasta aktywność proagregacyjna płytek krwi.

Ten okołodobowy rytm zmian ciśnienia tętniczego jest spowodowany rytmicznie zmieniającym się wydzielaniem amin katecholowych do układu krążenia oraz okołodobowym rytmem aktywności reninowej osocza.

Dlatego nawet kilkakrotny pomiar ciśnienia tętniczego w ciągu krótkiego czasu nie daje pełnego obrazu i nie pozwala na podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej.

Określenie zakresu normy ciśnienia krwi dla danej osoby wymaga wielokrotnego pomiaru ciśnienia i sporządzenia wykresu przebiegu zmian w cyklu dobowym [2].

Od dawna wiadomo, że ilość ostrych epizodów wieńcowych oraz udarów mózgu wzrasta w godzinach porannych. Indukuje to konieczność chronofarmakologicznego podejścia do leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, co oznacza konieczność dawkowania leków w oparciu o ich parametry farmakokinetyczne, tak aby zapewnić ich optymalną skuteczność terapeutyczną podczas godzin wczesnoporannych.

Poznanie wartości dobowego rytmu ciśnienia tętniczego ma szczególne znaczenia u kobiet, u których schorzenia układu sercowo-naczyniowego występują o około 7-8 lat później niż u mężczyzn, jednak są statystycznie częstszą przyczyną zgonów niż rak piersi.

Wraz ze starzeniem się organizmu mniej widoczny jest poranny wzrost ciśnienia tętniczego krwi co tłumaczy się nie tylko zmniejszeniem wczesnoporannego piku amin katecholowych, ale także zmianami w strukturze naczyń krwionośnych. U pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia u których występuje znaczny wzrost stężenia katecholamin w surowicy krwi jeszcze mniej zaznaczony jest rytm okołodobowy wydzielania amin katecholowych, co związane jest bezpośrednio z osłabieniem funkcji serca jako pompy.

Wiele układów hormonalnych wykazuje rytmy okołodobowe w zakresie wydzielania hormonów, przedstawiono je w tabeli 1.

Tabela 1. Rytmu okołodobowe wydzielania hormonów

| | |
|-------------------|--|
| HORMON WZROSTU | Szczyt stężenia występuje w fazie snu wolnofalowego, dochodzi również do nasilonego wydzielania podczas ekspozycji na ból, zimno, uraz, podczas hipoglikemii oraz stosowania dopaminy i alfa- adrenergików |
| PROLAKTYNA | Wykazuje rytm okołodobowy ze szczytem wydzielania podczas snu |
| AMINY KATECHOLOWE | Wydzielanie wykazuje rytm okołodobowy ze szczytem w godzinach wczesnoporannych |
| KORTYKOSTERYDY | Wydzielanie wykazuje rytm okołodobowy ze szczytem w godzinach wczesnoporannych |
| TRH, TSH | Wykazują wahania sezonowe, więcej wydziela się w zimie mniej w lecie |
| INSULINA | Wydzielanie wykazuje rytm okołodobowy, szczyt stężenia występuje w godzinach porannych, spadek stężenia w godzinach wieczornych |

Wraz z wiekiem dochodzi do zmian w rytmach okołodobowych układów hormonalnych, spośród których do najczęściej obserwowanych zaliczamy:

- redukcję amplitudy rytmu,
- zwiększenie zmienności akrofazy,
- zmianę częstotliwości rytmu,
- desynchronizację rytmu.

Tabele 2 i 3 przedstawiają zmiany rytmów okołodobowych poszczególnych hormonów, związane z procesem starzenia się organizmu [3].

Tabela 2. Związane z wiekiem zmiany amplitudy rytmów okołodobowych układów hormonalnych

| ZMNIJSZENIE AMPLITUDY RYTMU | ZWIĘKSZENIE AMPLITUDY RYTMU |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Kortyzol | LH |
| 18-OH DOC | FSH |
| DHEA i DHEA-S | Insulina |
| Aldosteron | |
| Estron | |
| Estradiol | |
| 17-OH Progesteron | |
| Melatonina | |
| Aminy katecholowe | |
| TSH | |
| Prolaktyna | |

Tabela 3. Związane z wiekiem zmiany akrofazy rytmów okołodobowych układów hormonalnych

| PRZYSPIESZENIE AKROFAZY RYTMU | OPÓŹNIENIE AKROFAZY RYTMU |
|----------------------------------|------------------------------|
| Kortyzol | GH |
| 18-OH DOC | T3 |
| DHEA i DHEA-S | T4 |
| Aldosteron | |
| Melatonina | |
| TSH | |

Opisywane zmiany w zakresie rytmów okołodobowych są ściśle skorelowane ze związanymi ze starzeniem zmianami biochemicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym oraz postępującymi wraz z wiekiem zaburzeniami snu.

W starszym wieku dochodzi do spadku ilości snu wolnofalowego, zmniejszenia ilości faz snu REM oraz zwiększenia częstotliwości wybudzeń, które to zmiany mają istotny wpływ na strukturę rytmów okołodobowych wydzielania hormonów. Dodatkowo na zmiany zachodzące w rytmach okołodobowych wpływa zmniejszona aktywność fizyczna, stosowanie melatoniny, nierzadko niezgodne z jej rytmem okołodobowym oraz częstsze w wieku starszym nadużywanie leków nasennych, głównie benzodiazepin i barbituranów, które w istotny sposób zaburzają strukturę snu. W tym właśnie mechanizmie mogą wpływać na zmiany w okołodobowym wydzielaniu hormonów.

Istotną rolę w regulacji rytmów okołodobowych odgrywa melatonina. Jest ona syntetyzowana

w szyszynce z tryptofanu i jest wydzielana w porze nocnej, ze szczytem stężenia pomiędzy godziną 0.00 a 2.00. Wyraźne okołodobowe wahania stężeń melatoniny pojawiają się pomiędzy 3 a 8 miesiącem życia, natomiast od 40 roku życia obserwujemy znaczący spadek stężenia melatoniny w surowicy krwi. Konsekwencją tego stanu rzeczy jest występowanie zaburzeń snu, a co za tym idzie wpływ na rytmy okołodobowe innych układów hormonalnych.

Wraz ze starzeniem się organizmu obserwujemy zmiany rytmów biologicznych steroidów płciowych. U kobiet obserwujemy spadek amplitudy rytmu wydzielania estronu, estradiolu oraz 17-hydroksyprogesteronu.

U starszych mężczyzn z kolei w porównaniu do grupy młodych mężczyzn w rytmie okołodobowym testosteronu brak jest porannego wzrostu stężenia tego hormonu w surowicy krwi [4].

Występowanie określonego rytmu okołodobowego w surowicy krwi odgrywa także istotne znaczenie podczas stosowania terapii suplementacyjnej testosteronem u mężczyzn w okresie andropauzy. Z punktu widzenia praktycznego należy stosować taką postać farmaceutyczną testosteronu, aby w jak najlepszym stopniu odtwarzała rytm wydzielania testosteronu [5].

Gooren i wsp. przeanalizowali osoczowe stężenia testosteronu w zależności od rodzaju preparatu jaki został zastosowany. Z przeprowadzonej analizy wynika, że jednymi z najbardziej fizjologicznych form stosowania testosteronu są doustne formy undecylanu testosteronu oraz testosteron w postaci transdermalnych systemów terapeutycznych. To właśnie podanie tych form w najbardziej zbliżony do fizjologicznego odtwarza okołodobowy rytm wydzielania testosteronu.

Wraz z wiekiem w coraz mniejszym stopniu obserwujemy nocny wzrost stężenia prolaktyny w surowicy. Amplituda rytmu okołodobowego prolaktyny może ulegać również zmianie podczas stosowania neuroleptyków.

Problem polekowej hiperprolaktynemii ma istotne znaczenie z punktu widzenia praktyki klinicznej ponieważ dotyczy ona 60% kobiet i 40% mężczyzn przyjmujących neuroleptyki. Konsekwencją polekowej hiperprolaktynemii jest występowanie ginekomastii, mlekotoku, dysfunkcji seksualnych, zaburzeń cyklu miesięczkowego oraz występowanie osteoporozy.

Do neuroleptyków indukujących hiperprolaktynemię zaliczamy: klasyczne neuroleptyki, risperidon oraz amisulpiryd, natomiast ryzyko wystąpienia tego powikłania jest niewielkie podczas stosowania aripiprazolu, klozapiny, olanzapiny, kwetiapiny i ziprasidonu.

Wraz z wiekiem dochodzi do istotnych zmian w rytmie okołodobowym wydzielania korykosteroidów [6].

Dochodzi do zmniejszenia amplitudy okołodobowych zmian stężenia kortyzolu.

Dodatkowo dochodzi do wzrostu stężenia kortyzolu w godzinach popołudniowych i późnowieczornych oraz zmniejsza się wrażliwość pętli sprzężenia zwrotnego podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Konsekwencją tych zmian jest wzrost stosunku stężeń molarnych kortyzolu w stosunku do siarczanu dihydroepiandrosteronu, w następstwie których dochodzi do wzrostu degeneracji neuronów i nasilenia neurotoksyczności aminokwasów pobudzających, co pozostaje w ścisłej korelacji ze wzrostem stężenia kortyzolu.

Związane z wiekiem obniżenie poziomu melatoniny oraz opisany powyżej wzrost stężenia kortyzolu indukuje wzmożoną ekspresję 5-lipooksygenazy, która syntetyzuje leukotrieny pogłębiające zjawisko neurodegeneracji.

Zmiana rytmów okołodobowych steroidów nadnerczowych powoduje wzrost ryzyka polekowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów. U osób powyżej 65 roku życia zwiększa się ryzyko niepożądanych działań metabolicznych glikokortykosteroidów takich jak: polekowy zespół Cushinga, cukrzyca, dyslipidemia, osteoporoza.

Jak wynika z przedstawionych faktów związane ze starzeniem zmiany w rytmach okołodobowych układów hormonalnych ma istotne znaczenie z punktu widzenia patofizjologii i terapii wielu schorzeń.

Piśmiennictwo

1. Redfern P. Chronotherapeutics. Pharmaceutical Press, London, 2003, 1-409.
 2. Touitou Y, Bogdan A, Haus E et al. Modification of circadian and circannual rhythms with aging. *Exp Gerontology* 1997; 32: 603-614.
 3. Touitou Y, Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system In humans. *Chronobiology Int* 2000; 17(3): 369-390.
 4. Otsuka K, Cornlissen G, Halberg F. Circadian rhythms and clinical chronobiology. *Biomem Pharmacother* 2001; 55: 7-18
 5. Gooren L, Bunck C. Androgen Replacement Therapy. *Drugs* 2004; 64 (17):1861- 1891.
 6. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-arenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J of Endocrinology* 2001; 144: 319-329.
-