

Laboratorinė medicina.
2017, t. 19, Nr. 4(76), p. 228–233.

Cirkadinio ritmo įtaka mažinant antro tipo cukrinio diabeto klinikinę raišką

Edvard Grišin¹
Edita Gavelienė^{1,2}
Žydrūnė Visockienė^{3,4}

Santrauka

Įvadas. Antro tipo cukrinis diabetas (CD) – multietiotologinė, daugelį organų pažeidžianti liga, dažniausiai diagnozuojama vyresnio amžiaus, rizikos veiksnių (nutukimas, dislipidemija, hipodinamija, gretutinės širdies ir kraujagyslių sistemos ligos) turintiems asmenims. Remiantis Sveikatos apsaugos ministerijos rekomendacijomis, ligos gydymui būtinas suderintas gyvensenos įpročių formavimas bei farmakoterapija. Nepaisant farmakologinio gydymo efektyvumo pastebėta, kad ligos progresavimas gali būti sėkmingai sustabdytas keičiant mitybos pobūdį ir atkuriant žmogaus cirkadinio ritmo kontroliuojamus metabolinius procesus. Pateikiame pagal žmogaus gyvenimo ritmą suderintos mitybos pavyzdį, kad būtų galima sumažinti ligos progresavimo apraiškas.

Tiriamieji ir metodai. Keturi mėnesius devynios antro tipo CD sergančios moterys laikėsi trijų sumažinto kalorizingumo (1200–1300 kcal) mitybos planų, kurie skyrėsi kalorijų paskirstymu per dieną: M1 (rytinis) – didesnis kalorijų kiekis dienos pradžioje; M2 (tolygus) – tolygus kalorijų paskirstymas; M3 (vakarinis) – didesnis kalorijų kiekis dienos pabaigoje. Kiekvieno mėnesio pabaigoje buvo keičiami mitybos planai bei atliekami antropometriniai kūno analizės tyrimai, matuojant netektą riebalinio ir raumeninio audinio kiekį bei siekiant nustatyti kiekvienai dalyvei tinkamiausią valgymo režimą.

Rezultatai. Pacientės, laikydamosi hipokalorinės dietos, sėkmingai neteko kūno svorio. Vyravo riebalinio audinio netekimas ir minimaliai netekta raumeninio audinio. Visos dalyvės pabrėžė pagerėjusią savijautą. Naktinį darbą dirbančiai dalyvei fiziologiškai tinkamiausias bei sveikatą išsaugantis buvo M3 valgiaraštis. Mūsų žiniomis, tai yra vienas pirmųjų darbų, mėginančių pagrįsti sinchronizuotos mitybos svarbą ligos kontrolei.

Išvados. Tikimės, kad mūsų duomenys leis patvirtinti sėkmingą mitybos korekcijos pagal gyvenimo būdo ritmus taikymą mažinant antro tipo cukrinio diabeto simptomus, pabrėžiant cirkadinio ritmo svarbą lėtinių ligų gydymui.

Reikšminiai žodžiai: antro tipo cukrinis diabetas, mitybos korekcija, biologinis laikrodis, klinikos remisija, naujos gydymo galimybės.

ĮVADAS

Paskutiniaisiais Lietuvoje atliktais EUROSTAT tyrimo duomenimis, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu (CD) lietuvių ligotumas (78,3 atvejo 1000-iui

gyventojų) buvo didesnis už Europos vidurkį: 65,1 atvejo 1000 gyventojų. Tarptautinės diabeto federacijos 2015 metų epidemiologinių tyrimų duomenimis, sergamumas šia liga vis didėja: 2015 m. sergamumas CD buvo

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika
Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery, Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: edvard.grisin@gmail.com

²Hepatologijos, gastroenterologijos ir dietologijos centras, Vilniaus universitetinė ligoninė Santaros klinikos, Vilnius
Centre of Hepatology, Gastroenterology and Dietetics, Vilnius University Hospital Santaros klinikos, Vilnius

³Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Vilnius University Faculty of Medicine

⁴Vilniaus universiteto ligoninės Santaros Klinikos, Vilnius
Vilnius University Hospital Santaros klinikos, Vilnius

34,9 atvejo, 2014 m. – 33,9 atvejo 1000-iui gyventojų. Palyginti su 2001 metais (11 atvejo 1000 gyventojų), ligos dažnis padidėjo daugiau nei tris kartus. Dažniausiai 2 tipo CD diagnozuojamas vyresnio amžiaus nutukusiems žmonėms. Heianza ir kt. duomenimis, didesnę riziką susirgti 2 tipo cukriniu diabetu turi moterys pomenopauzės laikotarpiu [1]. Ši liga siejama ne tik su hiperglikemija, bet ir su sisteminiu uždegimu, oksidaciniu stresu, jautrumo insulinui sumažėjimu ar nutukimu [2, 3]. Manoma, kad didelę svarbą metaboliniams 2 tipo CD pakitimams vystyti turi žmogaus mitybos įpročiai. Nepriklausomai nuo to, ką valgo, labai svarbu, kokiu laiku tai darome. Tyrimais įrodyta, kad maisto vartojimo laikas turi tokią pačią svarbą medžiagų apykaitos sutrikimams išsivystyti, kaip ir maisto mikro- ir makroelementų sudėtis [4, 5]. Valgymo įpročiai nėra susiję vien su organizmo energijos poreikiais, nes tokiais atvejais daugiausiai valgytume rytais po ilgo naktinio „badavimo“ laiko. Didelę reikšmę mūsų įpročių formavimuisi turi žmogaus biologiniai ciklai, kurie priklauso nuo daugelio išorės veiksnių bei dienosritmų [6]. Yra žinoma, kad kiekviena gyva būtybė, pradedant augalais ir baigiant stuburiniais, turi cirkadinio ritmo biomechanizmus, atsakingus už gausybę vidinių procesų. Daugelis žmogaus organizmo fiziologinių pokyčių (širdies susitraukimo dažnis, temperatūros pokyčiai, hormonų sekrecija), sinchronizuojamų cirkadinio laikrodžio, vyksta 24 valandas cikliškai besikartojančiu ritmu, prisitaikydami prie efektyviausio laiko žmonių kasdienes veiklas vykdyti. Metabolinių pokyčių pavyzdžiais galėtų būti: gliukozės homeostazė, jautrumo insulinui pokyčiai bei oreksigeninių (grelino) / anoreksigeninių (neuropeptido YY) hormonų koncentracijos pokyčiai plazmoje priklauso nuo paros laiko. Šių biologinių ritmų sutrikimai gali skatinti 2 tipo cukrinio diabeto ligos progresavimą [3].

Tikslinga mitybos įpročių korekcija yra vienas svarbiausių aspektų siekiant sustabdyti ligos progresavimą. Viena sunkiausių problemų, su kuria susiduria 2 tipo cukriniu diabetu sergantys žmonės, yra nuolatinis klausimas: „Ką galima valgyti?“. Amerikos diabeto asociacija (*American Diabetes Association*, ADA) 2017 metais išleido universalias mitybos rekomendacijas, kuriomis privalėjo vadovautis bendrosios praktikos gydytojai bei kiti specialistai, gydantys 2 tipo CD sergančius ligonius.

Šių rekomendacijų tikslai (atsižvelgiant į paciento amžių, ligos serga-

mumo laiką, bendrą būklę – individualizuotas gydymas):

1) AKS (arterinis kraujo spaudimas) <140/80 mmHg;

2) HB1AC (gliukuotas hemoglobinas) <7 %;

3) lipidų rodikliai: MTL-cholesterolis <3,5 mmol/l; TAG <1,8 mmol/l; DTL-cholesterolis (vyrai) >1 mmol/l; DTL-cholesterolis (moterų) >1,3 mmol/l.

4) „sveiko“ kūno svorio palaikymas dietologine ir (ar) fizinio aktyvumo terapija;

5) komplikacijų prevencija;

6) visapusiškos informacijos apie taisyklingos mitybos principus suteikimas.

Nėra tiesioginių įrodymų, grindžiančių kokio nors vieno gydymo būdo veiksmingumą, tačiau ADA bei Europos diabeto klinikinių tyrimų asociacijos (*European Association for the Study of Diabetes*, EASD) teigimu, farmakoterapinio gydymo papildymas taisyklinga mityba yra neatsiejama ligos gydymo progreso dalis [12].

CIRKADINIS RITMAS IR ANTRO TIPO CUKRINIS DIABETAS

Remdamiesi ADA siūlomomis 2017 metų rekomendacijomis galime teigti, kad gyvenimo būdo korekcija yra vienas pirmųjų žingsnių, kurių turėtų imtis gydytojas, gydydamas 2 tipo cukriniu diabetu sergantį ligonį. Yra žinoma laiko atžvilgiu netaisyklingos mitybos žala žmogaus cirkadinio ritmo kontroliuojamiems vidiniams procesams bei su jų sutrikimais susijusiam cukrinio diabeto progresavimui. Tyrimai su dienos ir nakties ciklo kaitomis parodė galimą sąsają tarp neadekvačios insulino sekrecijos išsivystymo rizikos ir cirkadinio ritmo, nutukimo bei kasos beta ląstelių disfunkcijos. Pakanka 10 dienų, kad būtų sutrikdyta medžiagų apykaita bei sukelta diabetinio lygio hiperglikemija. Vis dėlto būtini nuodugnesni bei tikslesni tyrimai ieškant šių pokyčių pasireiškimo priežasčių [7]. Dabar yra žinoma, kad cirkadinis ritmas turi didelę svarbą reguliuojant ryšį tarp 2 tipo CD išsivystymo patogenezės veiksnių: lipidų apykaitos procesų, gliukozės koncentracijos svyravimų, leptino bei grelino koncentracijų kraujo plazmoje [8]. Medžiagų apykaitos sutrikimai yra viena iš pagrindinių 2 tipo CD pasireiškimo priežasčių. Taigi sinchronizuodami bei atkurdami reguliarią žmogaus bioritmų veiklą galime pasiekti 2 tipo CD požymių remisiją.

Nepaisant žinomų cukrinio diabeto gydymo būdų, ligos mastai vis didė-

ja, todėl tai skatina ieškoti naujų gydymo alternatyvų. Gautais tyrimo rezultatais norime pagrįsti galimą valgymo laiko svarbą prielaidą: žmonės, dirbantys dieninį darbą bei turintys nesutrikusią dienos ir nakties ciklą, privalėtų valgyti sotesnius pusryčius, o naktinį darbą dirbantys – sotesnę vakarienę. Toks mitybos režimas turėtų sutapti su jų biologinio laikrodžio ritmu bei užkirsti kelią medžiagų apykaitos sutrikimams išsivystyti. Taigi, norime pabrėžti tinkamos gyvensenos bei mitybos svarbą asmenims, sergantiems 2 tipo CD, bei parodyti galimą sinchronizuotos žmogaus gyvensenos atžvilgiu mitybos efektyvumą mažinant ligos klinikinius reiškinius.

TIRIAMIEJI IR METODAI

2016 metų gruodžio mėnesį dietologijos klinikoje „Dietos sistema“ pradėtas klinikinis 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų tyrimas, kuriame sutiko dalyvauti dešimt 2 tipo cukriniu diabetu sergančių moterų po menopauzės. Įtraukimo kriterijai: moteris; >45 metų amžiaus; serganti 2 tipo CD; vartojanti geriamuosius vaistus nuo diabeto. Devynios iš jų dirbo dieninį darbą, o viena moteris – naktinį / pamininį. Pagal žmogaus bioritmų ypatumus taikytas 3 tipų sumažinto kalorringumo mitybos režimas, atsižvelgiant į valgymų energinės vertės paskirstymą dienos metu: M1 (rytinis) – didesnis kalorijų kiekis dienos pradžioje; M2 (tolygus) – tolygus kalorijų pasiskirstymas per dieną; M3 (vakarinis) – didesnis kalorijų kiekis dienos pabaigoje. Pacienčių savijauta vertinta naudojant apklausos rezultatus, gautus joms užpildžius klausimyną (pagal 10 balų skalę vertinant savijautą buvusį mėnesį bei vaistų vartojimo kiekio pokyčius) kiekvieno etapo (po 4 savaitių) pabaigoje. Kūno sudėties tyrimas atliktas bioelektrinio impedanso „Tanita MC-780MA“ aparatu tyrimo pradžioje ir kartotas kiekvieno tyrimo etapo (4-os savaitės) pabaigoje. Tiriamieji rodikliai: amžius, svoris (kg), kūno masės indeksas (KMI kg/m²), poodinis riebalų sluoksnis (*Body fat* (BF) %), visceralinių riebalų sluoksnis (*Visceral fat* (VF) %), raumėnų svoris (kg), vartojamų vaistų kiekis, alkio jausmas naktį (vertinamas pacientų subjektyvus atsakymas į anketos klausimus). Bendra tyrimo trukmė – 4 mėnesiai. Tarpinių rezultatų analizė atlikta po 2 mėnesių. Wilkoxono (Wilcoxon) bei suporintas Stjudento testas (*paired Student's t-test*) naudoti pradiniais rodikliais lyginti su gautais rezultatais, praėjus kiekvie-

nam tyrimo etapui. Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS 17.0 programa.

TYRIMO EIGA

Tyrimas yra suskirstytas į 4 mėnesius (ciklus), ir tiriamieji privalo laikytis nurodytų, gydytojo dietologo sukurto hipokalinės mitybos valgiaraščių. Pirmus tris mėnesius laikomasi skirtingo kalorijų išdėstymo per dieną valgiaraščių, paskutinis mėnuo skiriamas 3 mėnesių rezultatams įvertinti bei galutinai nustatyti, koks kaloringumo paskirstymo per dieną planas geriausiai atitinka kiekvieno tyrimo dalyvausio žmogaus bioritmus. Prieš pradedant tyrimą buvo surinkti pradiniai dalyvių antropometriniai duomenys bei atliktas kūno sudėties tyrimas. Praėjus vienam tyrimo ciklui (1 mėnuo), tiriamosios privalėjo pakartotinai apsilankyti dietologijos klinikoje, kad užpildytų trumpą klausimyną (įvertinti savo savijautą laikantis nurodyto mitybos plano) bei atliktų kūno sudėties analizės tyrimą siekiant įvertinti rodiklių (svoris, riebalinio audinio kiekis, KMI, raumeninės masės kiekis) pokyčius. Tokios procedūros buvo atliekamos kiekvieno etapo pabaigoje. Šiuo metu yra įvykdyti du iš planuojamų keturių tyrimo etapų. Kiekviena tiriamoji prieš pradėdama tyrimą davė rašytinį sutikimą, buvo supažindinta su visa tyrimo eiga ir būsimois procedūromis. Buvo užtikrintas tyrimo dalyvių anonimiškumas ir konfidencialumas.

Valgiaraščių tipai

Tiriamosios laikėsi trijų sumažinto kaloringumo mitybos planų (1 lentelė), esant skirtingam kalorijų kiekio paskirstymui per dieną.

DARBO REZULTATAI

Sumažinto kaloringumo mitybos įtaka kūno masės mažėjimui

Vidutinis pacienčių amžius (vidurkis $\pm$ SN): 51 $\pm$ 9 metų; poodynis riebalų sluoksnis (BF) – 43,5 $\pm$ 7 %. Pradinis vi-

1 lentelė. Mitybos planų kalorijų paskirstymas per dieną
Table 1. Meal plans and their calorie distribution

Mitybos plano tipas	Kalorijų paskirstymas
M1 (1200–1300 kcal) kaloringumas didesnis dienos pradžioje	• Pusryčiai – 330 kcal • Užkandis – 150 kcal • Pietūs – 350 kcal • Užkandis – 250 kcal • Vakarienė – 170 kcal
M2 (1200–1300 kcal) kaloringumas tolygus	• Pusryčiai – 350 kcal • Užkandis – 150 kcal • Pietūs – 350 kcal • Užkandis – 100 kcal • Vakarienė – 350 kcal
M3 (1200–1300 kcal) kaloringumas didesnis dienos pabaigoje	• Pusryčiai – 200 kcal • Užkandis – 100–150 kcal • Pietūs – 350 kcal • Užkandis – 150 kcal • Vakarienė – 450 kcal

dutinis pacienčių svoris siekė 110,9 $\pm$ 26,2 kg, didžiausias – 149,9 kg, mažiausias – 59,3 kg. Pradinis vidutinis KMI – 39,8 $\pm$ 8,2, didžiausias – 50,1, mažiausias – 23,9 kg/m². Po dviejų tyrimo etapų (2 mėnesiai) nustatytas statistiškai reikšmingas ($p<0,05$) pacienčių kūno parametrų sumažėjimas (2 lentelė). Laikantis skirtingų mitybos planų, svoris mažėjo nevienodai. Labiausiai svoris mažėjo taikant M2 planą (3 lentelė). Taip pat visos pacientės nurodė geresnę bendrą savijautą, sumažėjusį gliukozę mažinančių vaistų poreikį.

Skirtingo kalorijų išdėstymo per dieną įtaka raumeninio audinio išlaikymui bei riebalinio audinio mažėjimui

Laikantis rytinio mitybos režimo nustatytas vidutinis raumeninio audinio netekimas 0,4 kg ($\pm$ 2,1) bei vidutinis riebalinio audinio netekimas 1,2 % $\pm$ 1,36 %. Kitų planų rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

Naktinį / pamaininį darbą dirbusios pacientės rezultatai laikantis M3 mitybos plano

Iš devynių tyrimo sutikusiu dalyvauti pacienčių būtina išskirti vieną tiriamąją, kurios dienos tvarkė skyrėsi nuo kitų (5 lentelė).

Kritiškai vertindami rezultatus galime daryti prielaidą, kad svorio

mažinimo tikslais efektyvesnis buvo M3 mitybos planas, palyginti su M2 planu. Šie rezultatai rodo galimas cukrinio diabeto kontrolės baigtis pacientams, dirbantiems naktinį darbą. Visgi dėl tyrimo kontrolės, laiko bei tirtų rodiklių stokos negalime be atodairos jais pasitikėti. Būtina atlikti tikslesnius bei ilgesnės trukmės atsitiktinių imčių tyrimus, kad būtų galima pagrįsti naujų 2 tipo cukrinio diabeto gydymo būdų bei kontrolės veiksmingumą.

DISKUSIJA

Atliktame tyrimo teigiamas dienos pamainos darbuotojų atsakas į didesnio kalorijų suvartojimo pirmoje dienos pusėje mitybos režimą galbūt patvirtina mūsų pirminės prielaidas apie kalorijų paskirstymo per visą dieną svarbą žmogaus mitybos racione. Sinchronizuodami energijos suvartojimą su žmogaus organizmo fiziologiškai bei metaboliškai aktyviausiu laiku, pasiekėme riebalinio audinio masės sumažėjimą maksimaliai išsaugodami raumeninio audinio kiekį bei sumažiname vartojamų 2 tipo CD gydymui būtinų vaistų poreikį. Šių procesų ritmiškumo sutrikimai gali daryti neigiamą įtaką kūno masės kontrolei. Cirkadinio ritmo funkcionavimo ypatybės yra žinomos nuo XX a., kai buvo pradėti tyrimai bei nustatyta molekulinė biologinio laikrodžio prigimtis [9]. Rosbash ir kt. įrodė biologinio ritmo panašumą visiems stuburiniams, kas

2 lentelė. Dviejų etapų rezultatų apibendrinimas
Table 2. Summary of results after 2 study phases

Etapas	Vidutinis kūno svoris (kg)	Didžiausias kūno svoris (kg)	Mažiausias kūno svoris (kg)	Vidutinis KMI kg/m ²	Didžiausias KMI kg/m ²	Mažiausias KMI kg/m ²
Tyrimo pradžia	110,9 $\pm$ 26,2	149,9	59,3	39,8 $\pm$ 8,2	50,1	23,9
Po 2 etapų (2 mėn.)	102,4 $\pm$ 23,25	139,7	58,5	36,9 $\pm$ 7,33	47,6	23,6

3 lentelė. Kūno masės pokyčiai laikantis skirtingų mitybos planų

Table 3. Body mass changes achieved with different meal plans

Mitybos planas	Vidutiniškai netekta svorio (kg)	Daugiausiai netekta svorio (kg)	Mažiausiai netekta svorio (kg)
M1	4,38±4,65	11,7	0
M2	6,28±3,45	9,7	1,6
M3	2,44±1,57	4,6	0,2

4 lentelė. Vidutinis riebalinio bei raumeninio audinio netekimas laikantis trijų mitybos planų

Table 4. Rates of fat and muscle mass loss achieved with different meal plans

Mitybos planas	Vidutinis raumeninio audinio netekimas, kg	Vidutinis riebalinio audinio netekimas, %
M1	0,4±2,1	1,2±1,36
M2	2,7±1,63	1±1,37
M3	0,6±1,1	0,6±0,82

leido nuodugniau suprasti laikrodžio svarbą vidiniams žmogaus organizmo procesams [10]. Antunes ir kt. įrodė, kad naktinės pamainos darbuotojai, dirbantys žmogaus organizmo fiziškai neefektyviausiu laiku, buvo labiau linkę į nutukimą nei dienos pamainos darbuotojai, o tai reiškia, kad maisto valgymo laikas yra svarbus nutukimo bei metabolinių sutrikimų rodiklis [11].

Tinkamo mitybos režimo pritaikymas naktinės pamainos darbuotojams

Remiantis pastarųjų metų epidemiologiniais tyrimais buvo įrodyta naktinės pamainos darbo sąsaja su darbuotojų kūno masės prieaugiu bei 2 tipo cukrinio diabeto pasireiškimu. Nustatyta, kad naktinių pamainų darbuotojai yra labiau linkę į nutukimą – rasta tiesioginė priklausomybė tarp naktinio darbo ir kūno masės (kg), kūno masės indekso (KMI), poodinio kūno riebalų sluoksnio (%) [12]. Iš mūsų tyrimo duomenų viena dirba naktimis. Mūsų tikslas buvo nustatyti galimą atvirkštinės mitybos (M3 – valgant didesnės energinės vertės maistą antroje dienos pusėje) naudą atsižvelgiant į naktimis dirbančio žmogaus biologinius ritmus.

Yra žinoma, kad cirkadinis ritmas gali kisti priklausomai nuo vidaus bei išorės dirgiklių. Perprogramuoti cirkadinį laikrodį pakaktų 10 dienų [13]. Taigi dirbant naktinį darbą bei valgant minėto pobūdžio ritmu tikėtasi gauti teigiamo svorio sumažėjimo. Lyginant su dienos pamainos darbuotojais, kurie laikėsi M3 dietos, naktinės pamainos darbuotoja neteko daugiau riebalinio audinio ir pabrėžė sumažėjusį alkio jausmą naktį. Kanados visuomenės sveikatos asociacija (*Public Health Agency of Canada*, PHAC) patvirtina mūsų tyrimo tikslus rekomenduodama:

- a) naktinės pamainos darbuotojams suvartoti didžiausią dienos kalorijų kiekį prieš darbo pradžią;
- b) darbo metu laikytis kuo arčiau normalaus bioritmo bei neužkandžiant tarp 24 bei 6 valandos ryto;
- c) pamainai baigiantis bei ruošiantis eiti namo miegoti rekomenduojami lengvi pusryčiai, kurie pagerins miego kokybę [14].

Visgi dėl per mažo tiriamųjų skaičiaus negalime pagrįstai teigti, kad tokia mityba yra veiksminga ir naudinga, tačiau remdamiesi mūsų vienietiniu atveju ir pateiktomis PHAC rekomendacijomis siekiame daryti prielaidas bei pabrėžti tikslesnių ir platesnių tyrimų šioje srityje svarbą. Turi būti

atlikta daugiau tyrimų, patvirtinančių naktinės pamainos darbuotojų sutrikusio cirkadinio ritmo, gyvenimo būdo bei metabolinių sutrikimų sąsajas.

Ateities vizija

Taigi remdamiesi pateiktais duomenimis galime teigti, kad cirkadinio ritmo reguliarios veiklos užtikrinimas gali padėti mažinti 2 tipo CD sergančių žmonių komplikacijų riziką bei ligos pasireišimo požymius. Vertinant bendros kūno masės netekimo rezultatus būtina atkreipti dėmesį į išsaugotą raumeninio audinio kiekį bei netekto riebalinio audinio procento santykį. Atlikta tarpinių rezultatų analizė patvirtino pirmines tyrimo prielaidas dėl M1 efektyvumo bei lankstumo geriausiai prisitaikant prie žmogaus veiklos dieną. Naktinės pamainos darbuotojams turi būti skiriamos individualios rekomendacijos. Vis dėlto vien tinkamos mitybos ar vaistų gali nepakakti. Antro tipo CD yra daugiaveiksni liga, todėl jos gydymas turi būti kompleksinis. Siekiant maksimalių gydymo rezultatų, turi būti derinamos tinkamos gyvensenos bei farmakoterapijos strategijos. Todėl svarbu nepamiršti apie fizinio aktyvumo svarbą gydant 2 tipo cukrinį diabetą. Fizinis aktyvumas yra neatsiejama gydymo grandis. Nustatyta, kad tinkama mityba kartu su fiziniu aktyvumu yra ligonio gydymo pagrindas, nes padeda mažinti gliukozės bei lipidų apykaitos, arterinio kraujo spaudimo sutrikimus, taip pat prisideda prie svorio mažinimo ir palaikymo neviršijant rekomenduojamų ribų [15].

Sinchronizuota mityba – galima nauja 2 tipo cukrinio diabeto gydymo pakraipa

Remdamiesi pirmiau pateiktais teiginiais galime pagrįstai sakyti, kad biologinis laikrodis turi sąsajų su cukrinio diabeto išsivystymo rizikos veiksniais. Tačiau kokie procesai gali lemti šiuos užprogramuoto laikrodžio veikimo trikdžius? Tyrimais nustatyta ne-

5 lentelė. Kūno sudėties rodiklių pokyčiai laikantis skirtingų mitybos planų

Table 5. Body composition changes achieved with different meal plans

	M0 pradiniai duomenys	M3 rezultatai, pasiekti laikantis vakarinio mitybos plano	M2 rezultatai, pasiekti laikantis tolygaus mitybos plano
Svoris (kg)	98,1	93,5	91
Kūno riebalinio audinio kiekis (kg)	39,4	35,8	32
KMI (kg/m ²)	38	36	35
Raumeninio audinio kiekis (kg)	55,7	54,8	55,1
Bendra savijauta / energingumas (vertinama 10 balų skale)	4	9	6

mažai veiksmų, galinčių tiesiogiai ir netiesiogiai daryti įtaką cirkadinio ritmo veiklai: nereguliari mityba; hiperkalorinės dietos; dienos ir nakties režimo sutrikimai: pelės, gaudamos didesnę dalį maisto dieną, dėl cirkadinio ritmo sutrikimo priaugo daugiau svorio nei tos, kurios maitinasi naktį. Pelėms, suvartojančioms tą patį kiekį maisto tamsiu paros metu (esant fiziologiškai aktyviai būklei), nebuvo jokių metabolinių sutrikimų rizikos. Mūsų atliktame tyrime buvo pasiekti panašūs rezultatai: moterys, kurios laikėsi didesnio kalorijų kiekio dienos pradžioje dietos, neteko daugiau riebalinio audinio ir bendro svorio nei tos, kurios laikėsi didesnio kalorijų kiekio vakare dietos. Taigi nutukimo rizika tiesiogiai siejasi su maisto valgymo laiko paskirstymu [16–18].

Cirkadinio ritmo disbalansą bei su juo susijusius metabolinius sutrikimus sukelia miego stoka: nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp nutukimo ir miego stokos bei pamaininio darbo: neišsimiegoję žmonės buvo linke suvartoti didesnę kalorijų kiekį dieną, o sočiausią valgydavo vakariene [19]. Kito tyrimo duomenimis, „naktiniai valgytojai“ sudegina mažiau kalorijų dieną ir jiems gliukozės svyravimai kraujo plazmoje yra didesni bei labiau padidėja kortizolio lygis dieną, o tai yra 2 tipo CD rizikos veiksniai [20]. Tačiau šie sutrikimai nėra nesustabdomi. Nustatyta, kad cirkadinio ritmo funkcijos sutrikimai yra grįžtamas procesas [21] ir tinkamos mitybos korekcijos sudaro sąlygas atnaujinti reguliarią bioritmų veiklą.

IŠVADOS

Mes siekiame pagrįsti kalorijų kiekio bei laiko atžvilgiu suderintos mitybos galimą efektyvumą mažinant cukrinio diabeto komplikacijų riziką. Jau seniai yra žinoma hipokalorinių dietų svarba gydant nutukimą. Vis dėlto negalime paneigti maisto vartojimo laiko svarbos. Atsižvelgiant į žmogaus die-

notvarkę bei bioritmus, skiriant didesnio kaloringumo pusryčius ir mažesnes energetines vertes vakariene, galima sumažinti ligos komplikacijų riziką. Pagrindinės tyrimo išvados:

- laikantis hipokalorinio mitybos režimo sumažėjo mūsų tiriamųjų kūno masė ir pagerėjo savijauta;
- fiziologiškai geriausias yra „rytinis“ mitybos režimas, išsaugantis didžiausią raumenų kiekį ir skatinantis efektyviausią riebalinio audinio netekimą ir bendros savijautos pagerėjimą;
- žmonės, dirbantys naktinį darbą, turėtų individualizuoti mitybos poreikius, didesnę kalorijų kiekį suvartodami, kai jų darbingumas didžiausias;
- mitybos rekomendacijos yra neatsiejama daugiaveiksnės ligos gydymo grandis, padedanti efektyviai ma-

žinti klinikinius cukrinio diabeto požymius.

Vis dėlto mūsų tiriamųjų imtis per maža, kad būtų galima daryti neigiamas išvadas. Atlikdami tyrimą pastebėjome, kad daugelis pirminės ir antrinės ambulatorinės grandies specialistų nėra išsamiai informuoti apie pirminę 2 tipo cukrinio diabeto prevenciją, todėl būtina imtis priemonių šiai problemai spręsti.

Mūsų žiniomis, Lietuvoje šis tyrimas yra vienas pirmųjų tokio pobūdžio. Iškeltai hipotezei patvirtinti reikia tęsti nuoseklius tyrimus, kad aptartus mitybos principus būtų galima tvirtai rekomenduoti 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams. ♦

Gauta: 2017 05 10
Priimta spaudai: 2017 12 28

Summary

CIRCADIAN RHYTHM INFLUENCE ON MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS CLINICAL MANIFESTATION

Edvard Grišin, Edita Gavelienė, Žydrūnė Visockienė

Background. Type 2 diabetes mellitus – multifactorial disorder, affecting more than one human body system. It is more often diagnosed in older people having risk factors such as: obesity, dyslipidemia, lack of physical activity, concomitant cardiovascular diseases. According to the recommendations of Ministry of Health, diabetes treatment should include lifestyle modification and pharmacological therapy. Despite the success of pharmacotherapy it has been noticed, that very close beneficial effects could be reached implementing tactical nutrition therapy regulating circadian rhythm controlled metabolic processes.

Subject and methods. During 4 months of study, 9 female patients with type 2 diabetes mellitus were presented with 3 different hypocaloric meal plans. M1 (morning) meal plan with high calorie breakfast; M2 (equal) meal plan with equal calories distribution during the day; M3 (evening) meal plan with calorie dense evening meals. Every end of the month, patients were given different

meal plan and had to take body composition tests to access the amount of lost total weight, body fat and muscle mass. We are presenting an example of treatment using synchronized with human daily activity meal planning in order to treat type 2 diabetes mellitus clinical symptoms.

Results. Clinical trial patients successfully lost weight, while losing minimal amount of muscle tissue and increased their sense of well-being. Night shift workers reached their best results using M3 meal plan, while concentrating the biggest amount of their daily calories before going to work.

Conclusion. To the best of our knowledge, this is one of few studies analyzing effectiveness of circadian rhythm on disease management. Nevertheless, we would like to highlight such possibilities and show its successful outcomes on treating chronic diseases.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, nutritional therapy, biological clock, disease remission, new treatment approach.

LITERATŪRA

- Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, et al. Effect of postmenopausal status and age at menopause on type 2 diabetes and prediabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17 (TOPICS 17). *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4007–14.
- Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013; 13(3): 368–70.
- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014; 383(9922): 1068–83.
- Rani AJ, Mythili SV. Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 108–10.
- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. *Oman Med J* 2012; 27(4): 269–73.
- Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(4): 604–11.
- Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(11): 4453–8.
- Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, clock genes, and chrononutrition. *Current Nutr Rep* 2014; 3(3): 204–12.

9. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68(9): 2112–6.
10. Rosbash M. The implications of multiple circadian clock origins. *PLoS Biol* 2009; 7(3): e62.
11. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 155–68.
12. Peplonska B, Bukowska A, Sobala W. Association of rotating night shift work with BMI and abdominal obesity among nurses and midwives. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133761.
13. Nohara K, Yoo SH, Chen ZJ. Manipulating the circadian and sleep cycles to protect against metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 35.
14. Dietitians of Canada (2010). Fact Sheet – Are there special nutritional considerations for shift workers? Canadian Health Network: gov.ns.ca/psc/pdf/employeeCentre/healthyWorkplace/healthyEating/03_16_ShiftWork.pdf
15. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Judith G, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(12): e147–67.
16. Schibler U, Ripperger J, Brown SA. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J Biol Rhythms* 2003; 18: 250–60.
17. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(12): 2504–12.
18. Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Sadari N, Buijs RM, Escobar C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology* 2010; 151: 1019–29.
19. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity* 2009; 17: 2100–2.
20. Bandín C, Scheer FA, Luque AJ, Ávila-Gandía V, Zamora S, Madrid JA, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: a randomized, crossover trial. *Int J Obes* 2015; 39(5): 828–33.
21. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1723–9.