

Wie die Fettzellen unseren Schlaf beeinflussen

Barmelweid Symposium 23. Aug 2018
Von Multidisziplinarität und Zukunftsplänen

Prof. Dr. R. Khatami

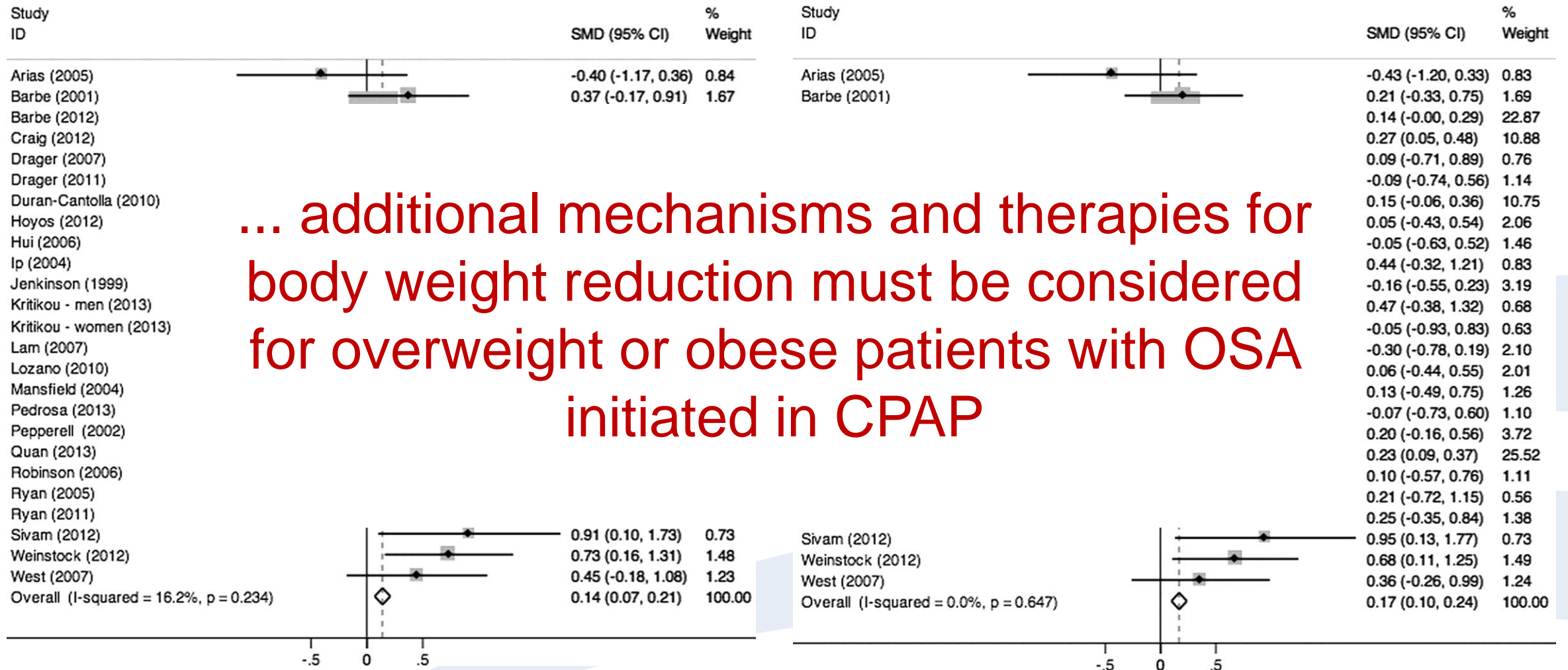


Fall 1, 54J, männlich

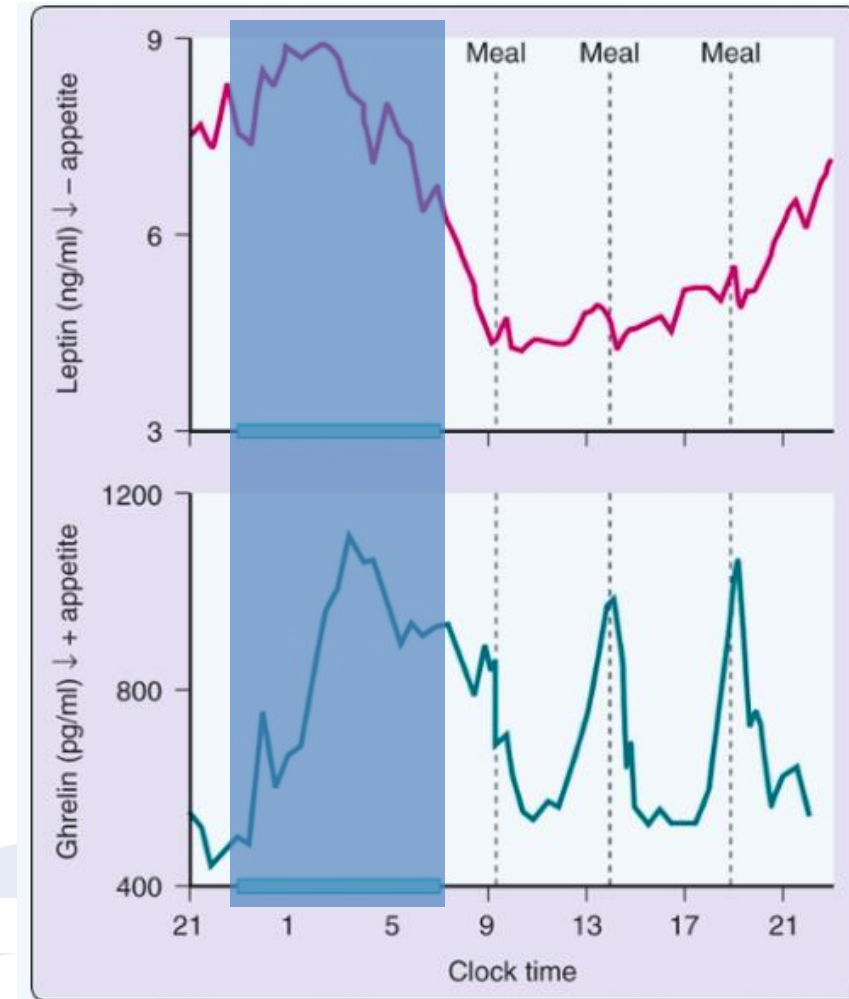
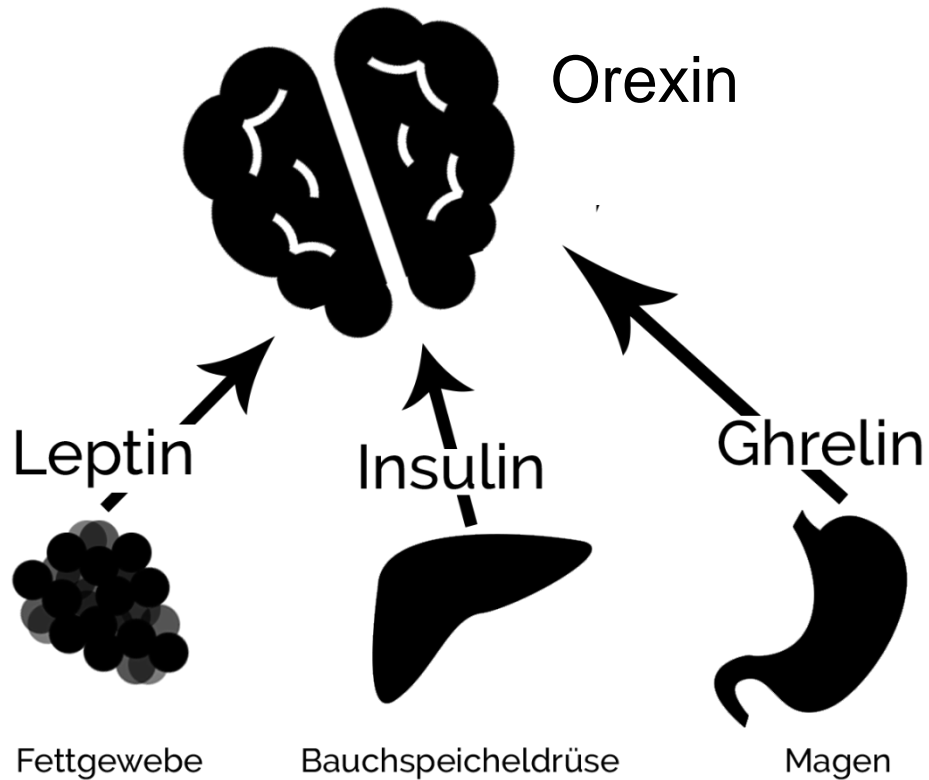
- V.a. Schlaf-Apnoe Syndrom
 - Schlechte Schlaferholung, Schnarchen, beobachtete Atempausen
 - ESS 14/24 P, BMI 42 kg/m²
 - AHI 41/h, Nadir: SaO₂ 74%, mSaO₂ 84%, Hypoxämniezeit 74%, CO₂: 48 mmHg
 - Lufu: keine Obstruktion, leichte Restriktion
 - CPAP (7-14 mbar, F1): AHI 7/h, Nadir: 87%, Hypoxämniezeit 32%, CO₂: 45 mmHg

weiterhin müde: ESS 12-16/24, MSLT 3,2 min, 1 SOREMS

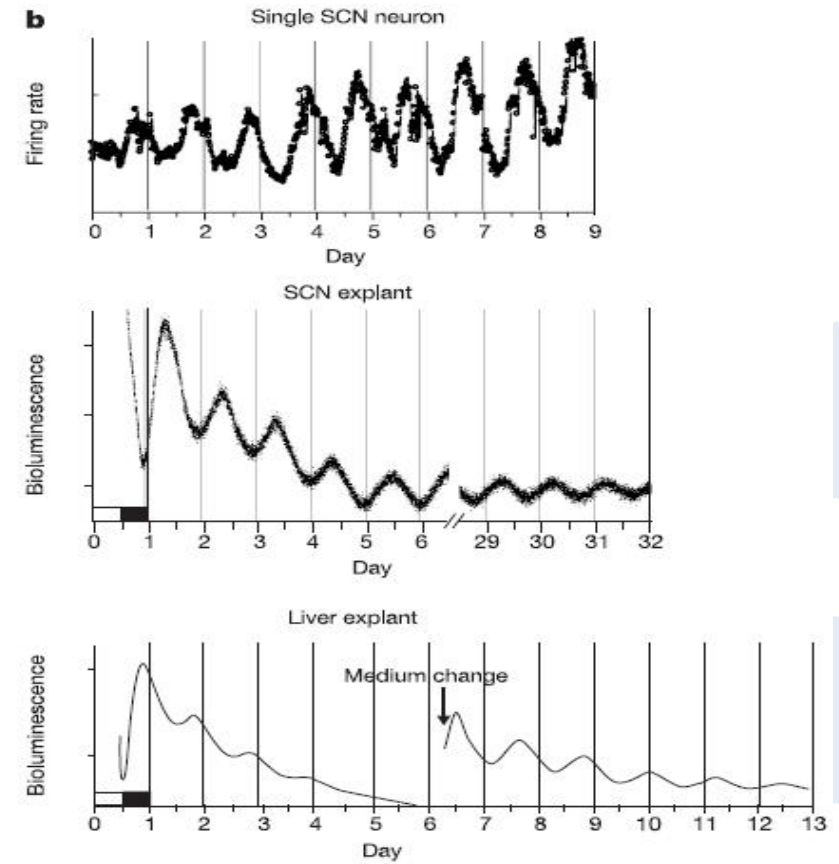
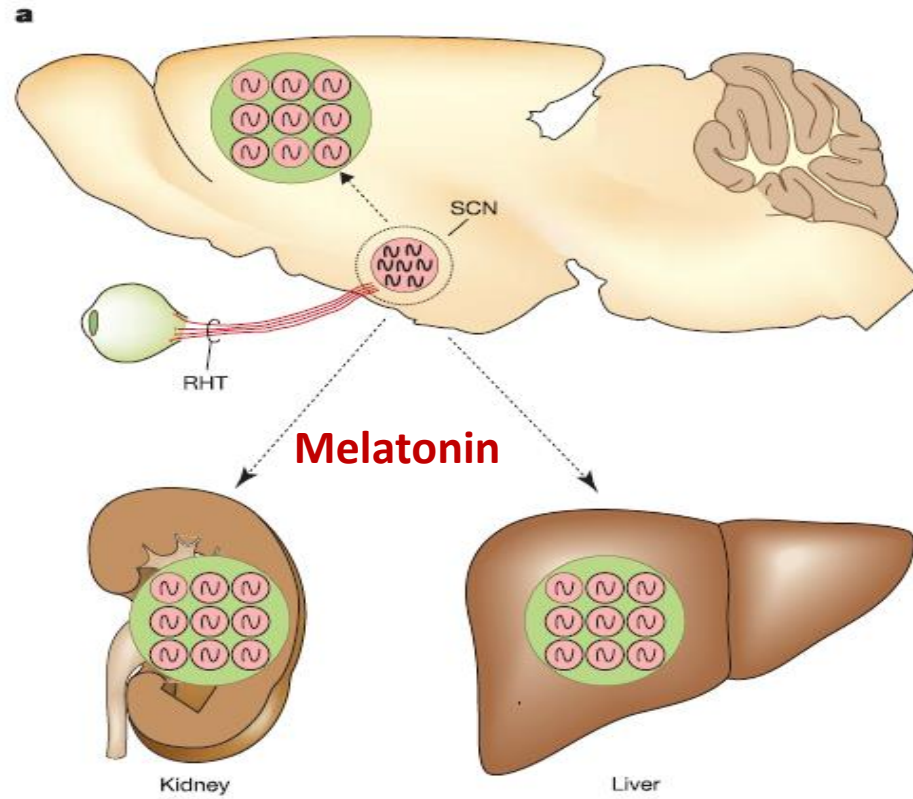
weiterhin übergewichtig: BMI 42,2 kg/m²



Welche Faktoren sind relevant?



SCN the master clock



Nobel Prize Medicine 2017

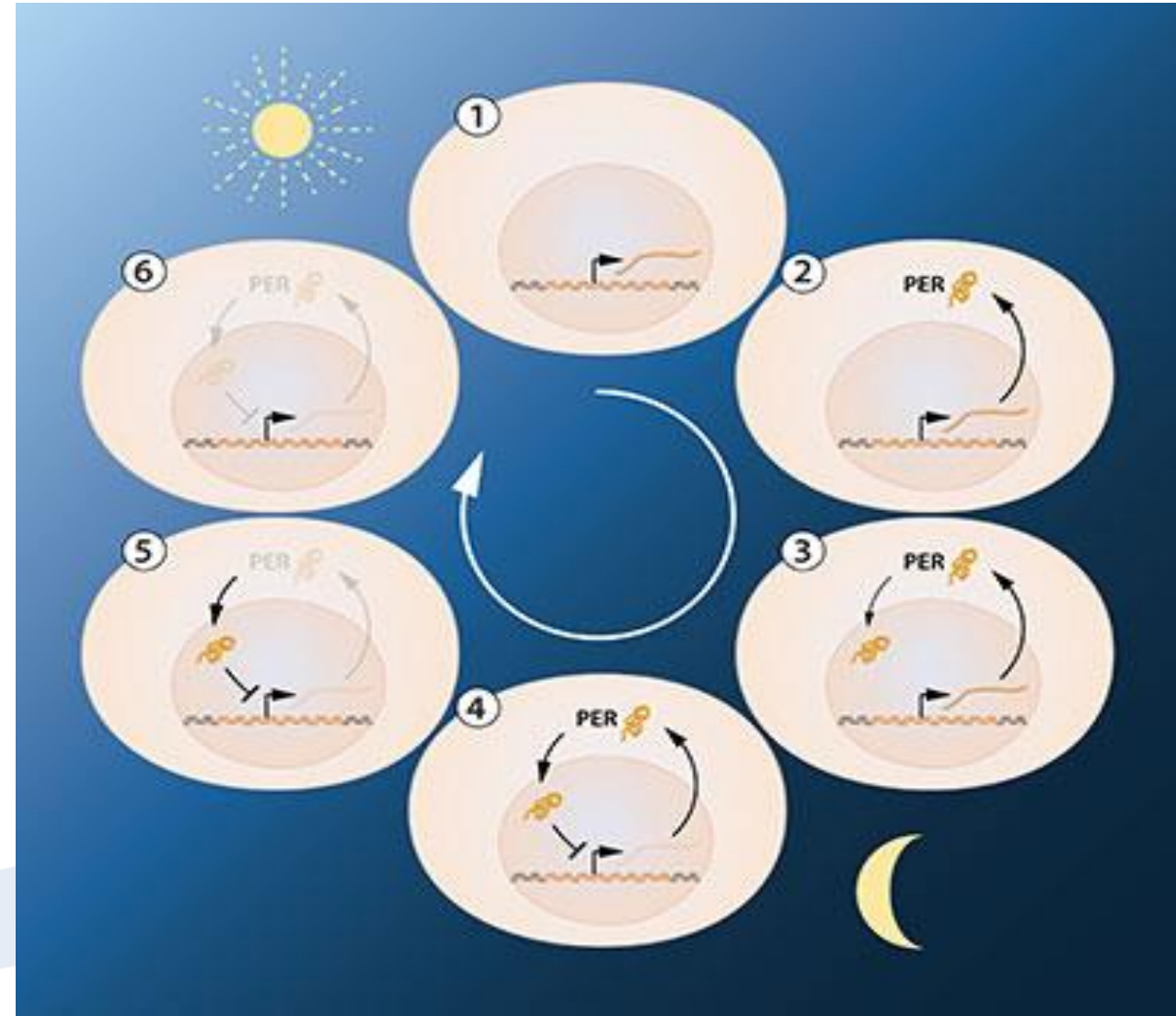
«molecular mechanisms controlling the circadian rhythm»



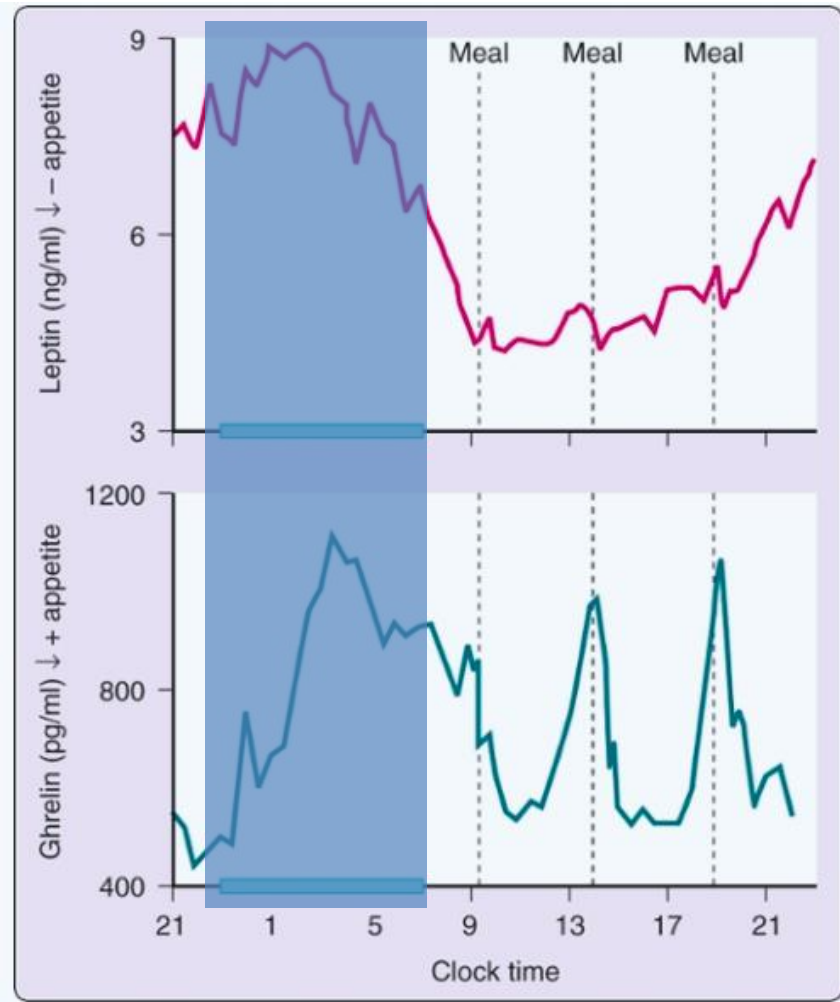
J.C. Hall

M.W. Young

M. Roshbach



Wenn die innere Uhr versagt



Frau R.K. *1974

- Erstmals manifest 2006, seit 2013 dauerhaft problematisch
- Unbewusst, manchmal bis zu 4x/Nacht, manchmal wochenlang nicht
- z.T. mit Verletzungsfolgen (häufig blaue Flecken, einmal Verbrennung bei Essen eines gekochten Eies)
- Essen auch von Tabletten (ganzer Blister Irfen)
- Kameraaufzeichnungen erstaunlich koordiniert

Sleep related eating disorder (SRED)

- Unbewusstes Essen nach Eintritt der Hauptruhephase
 - Bis zu 5x/Nacht möglich, meist erste Nachthälfte
 - Amnesie für das Essen
- Essen von z.T. auch gefährlichen, nicht essbaren Substanzen, ungenießbaren Kombinationen
- Assoziiert mit Verletzungsgefahr
- Gewichtszuwachs

Chronobiologie

- Genet. Komponenten möglich (etwa 20% pos. FA)
- Bei Patienten mit Night Eating Syndrome:
 - Phase Delay des Melatoninanstiegs um 1h
 - Phase Advance von Ghrelin um 5h
 - Phase Delay von Leptin um 1h
 - Phase Delay von Insulin um knapp 3h
 - Nicht signifikante Unterschiede:
 - Phase Delay um 0,7h von TSH und Cortisol

Medikamentöse Therapieoptionen

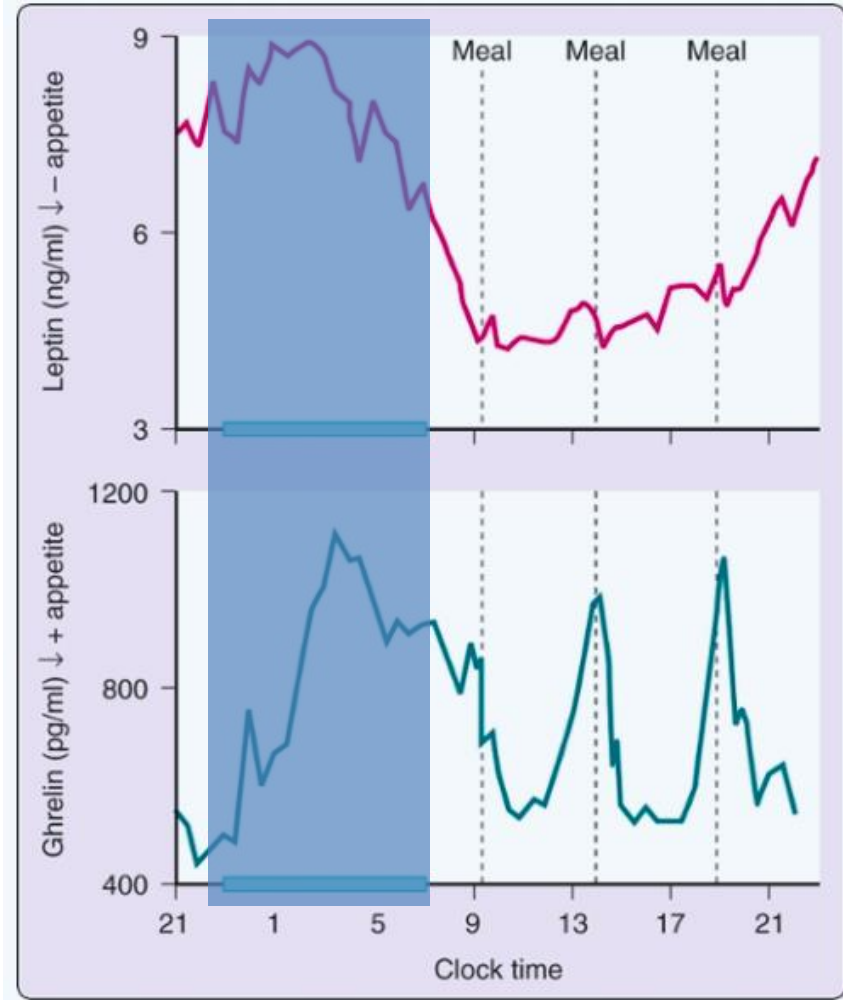
Table 1. Literature review: studies regarding pharmacologic treatment of SRED

Medication class	Agent	Study	Study design	Class of evidence	Cases, n	Responders, <i>n</i> ^a
Dopaminergic drugs	Pramipexole	Provini et al. [7•]	Pilot double-blind, placebo-controlled trial	II	11	Decreased nocturnal activity as measured by actigraphy; no change in number of awakenings or ingestions
		Santin et al. [23]	Case series	IV	5	2
	Carbidopa/ L-dopa Bromocriptine	Schenck et al. [19••]	Case series	IV	10	10, temporary remission in 2 ^b
		Schenck et al. [19••]	Case series	IV	2	2, temporary remission in 1
		Santin et al. [23]	Case series	IV	2	1
Benzodiazepines	Clonazepam	Schenck et al. [19••]	Case series	IV	14	7
Selective Serotonin- Reuptake Inhibitors (SSRIs)	Fluoxetine	Schenck et al. [19••]	Case series	IV	3	2
	Paroxetine	Miyaoka et al. [24]	Case series	IV	3	3
	Fluvoxamine	Miyaoka et al. [24]	Case series	IV	1	1
Antiepileptic drugs	Topiramate	Winkelman [25]	Open-label trial	IV	2	2
		Martinez-Salio et al. [26]	Case report	IV	1	1
		Schenck et al. [1••]	Case series	IV	17	12
		Winkelman [27•]	Open-label trial	IV	25	17; adverse events occurred in 25 participants, and 7 responders discontinued treatment within 1 year

^aDefined by elimination of nocturnal eating or diminished nocturnal eating with other clinical improvements such as weight loss

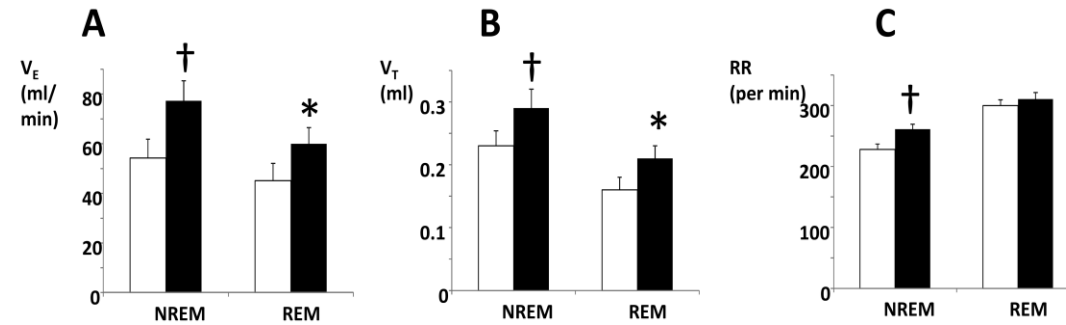
^bIn combination with codeine and/or clonazepam

Schwächt Fettgewebe die Atmung?

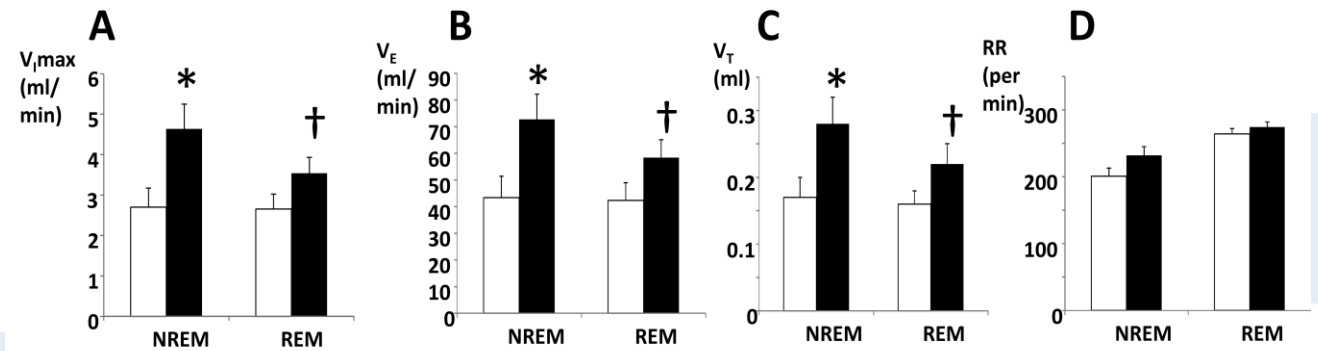


Leptin KO Mice *ob/ob*: abgeschwächte Response auf CO₂

Lateral Ventricle – Non-flow Limited Breathing



Lateral Ventricle – Flow Limited Breathing



Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS) und Leptinresistenz

- Leptinüberproduktion → Leptinresistenz
- Blockade des Atemzentrums
- Keine Assoziation von LEP oder LEPR Gene Polymorphismen bei OSAS (Hanaoka Chest 2008)
- NIV bei leichter OHV und OSAS
 - CPAP bei stabilen Patienten ausreichend
 - führt zu Reduktion der Leptinproduktion

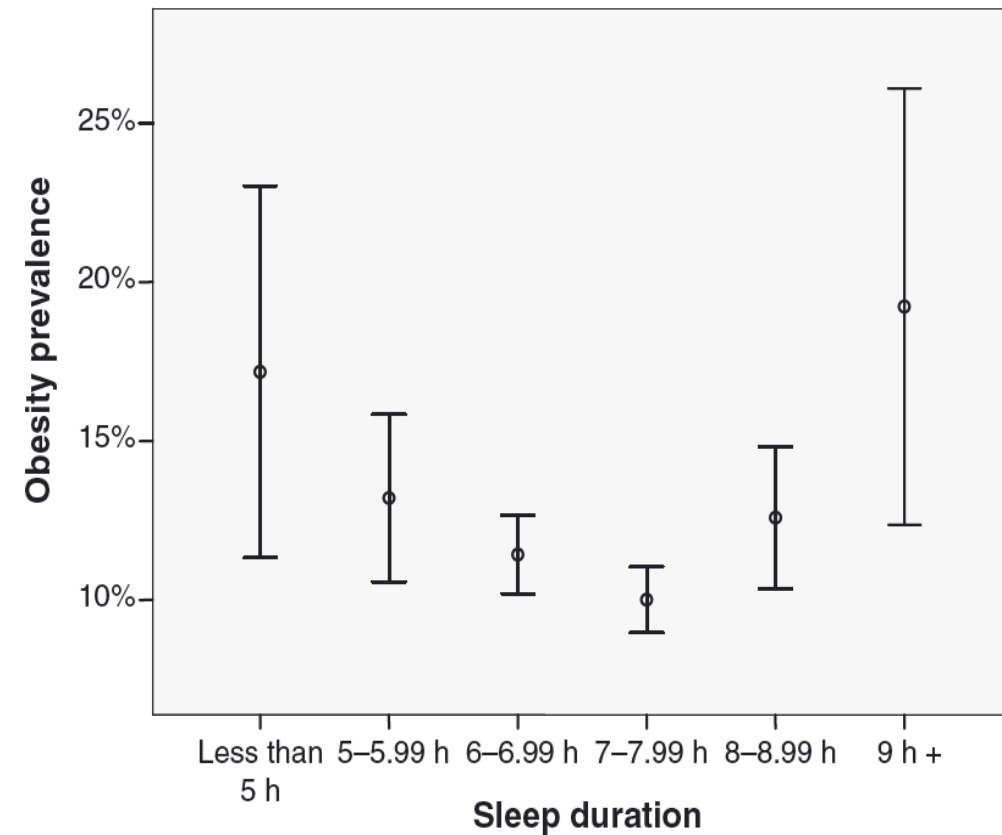
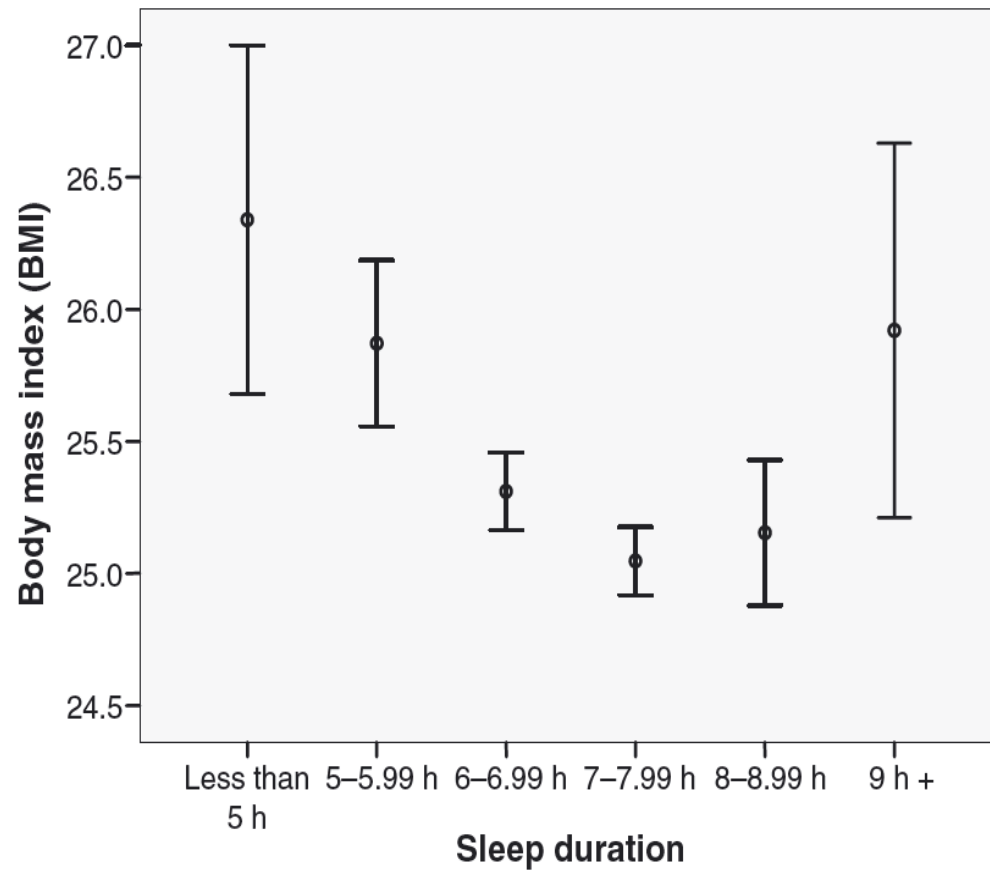
Leptin als marker für erfolgreichen Überdrucktherapie und NIV?

Salord Respirology 2013, Pan Sleep Med Rev 2014

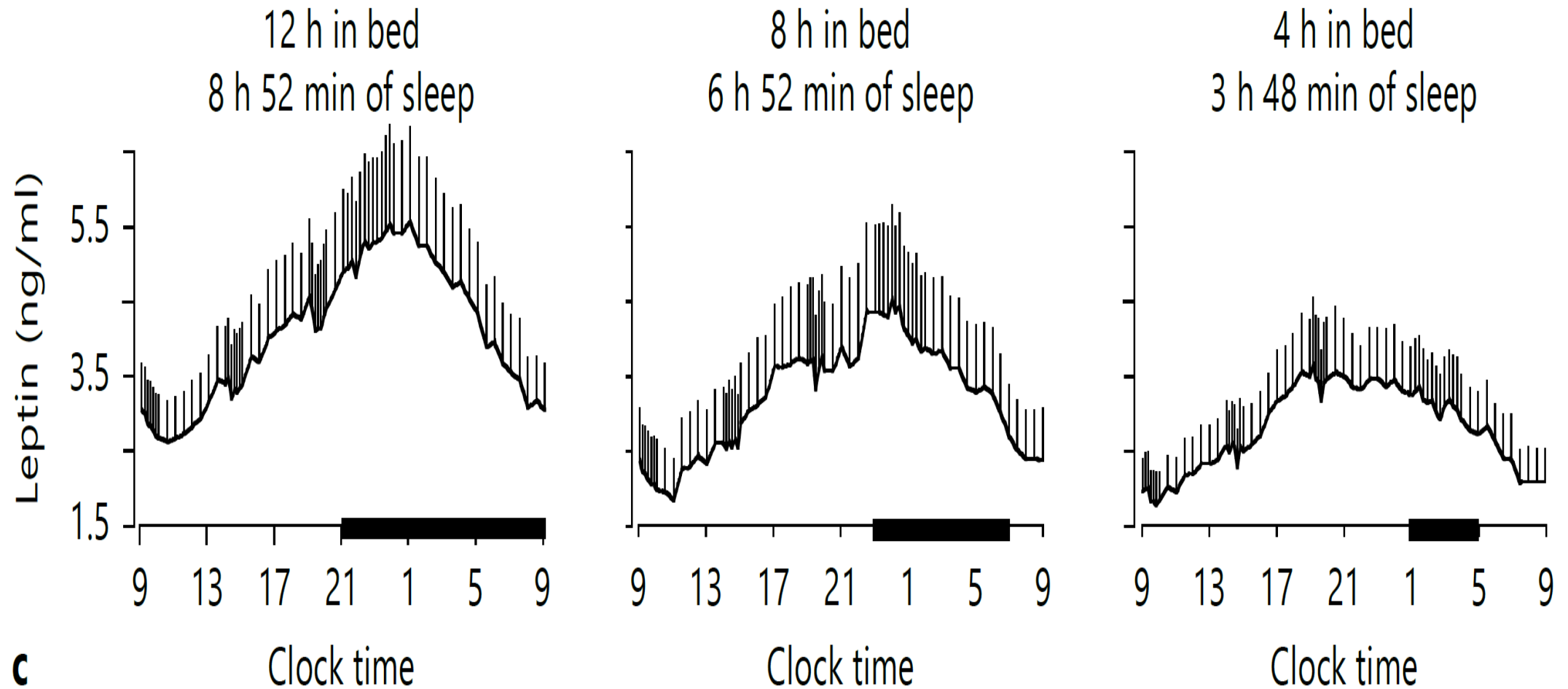


Schlafdauer und BMI: Populationsstudie

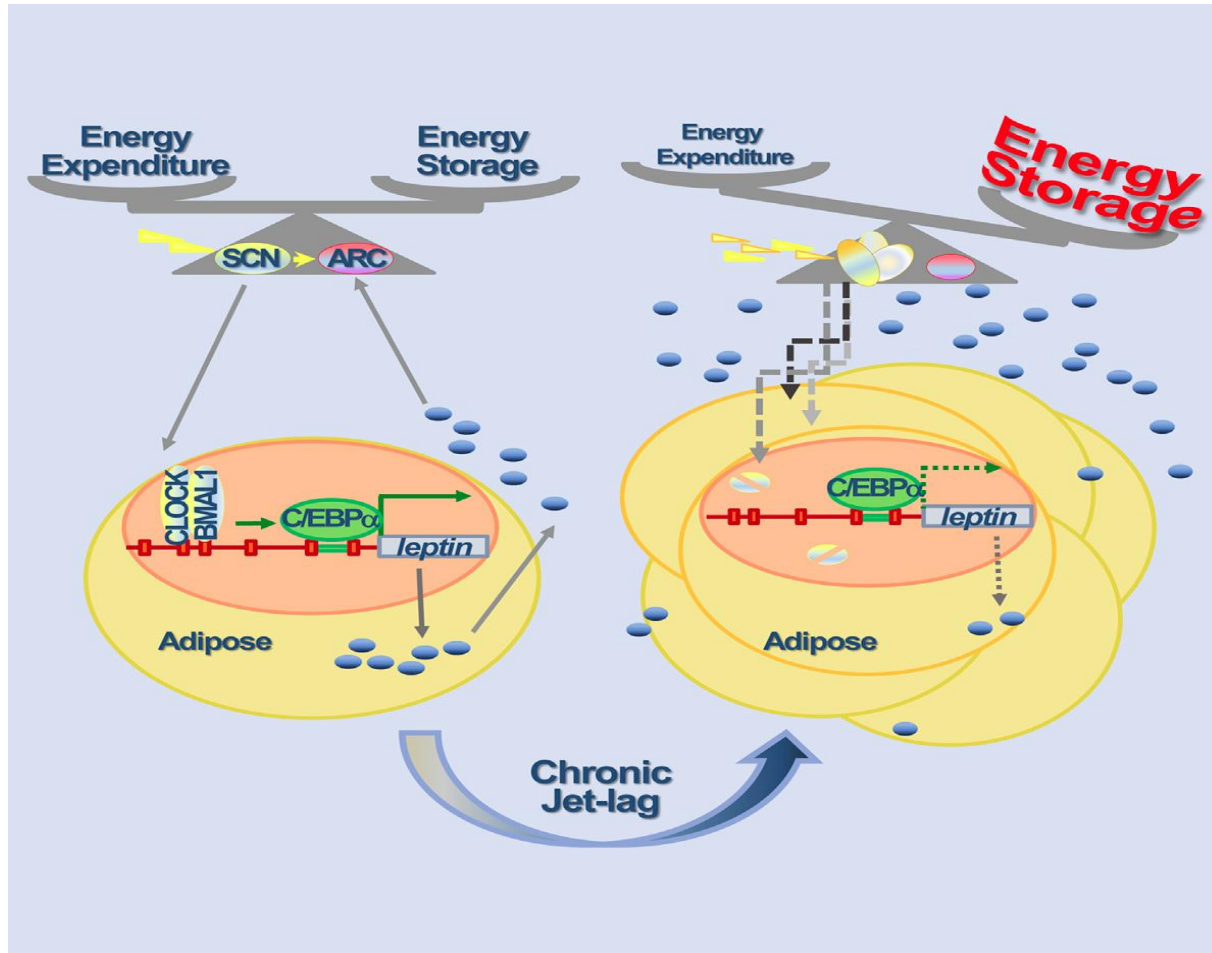
Hordaland Studie cross sectional N=8860, Alter 40-45 J



Schlafdauer und Leptin/Ghrelin



Woher kommt die Leptin Resistenz?



D

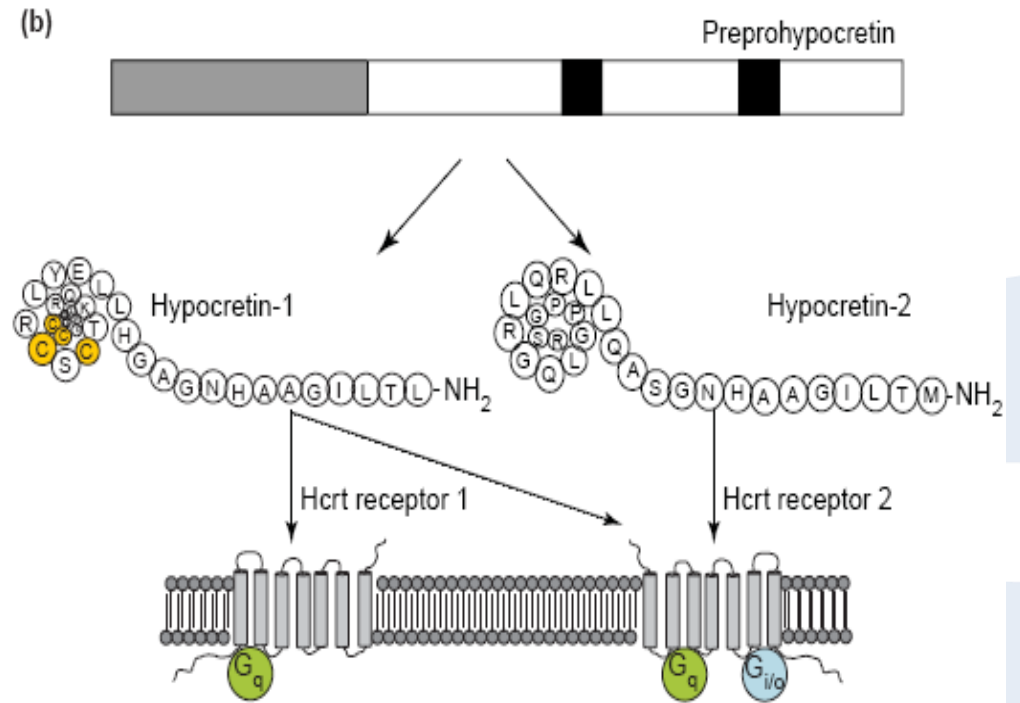
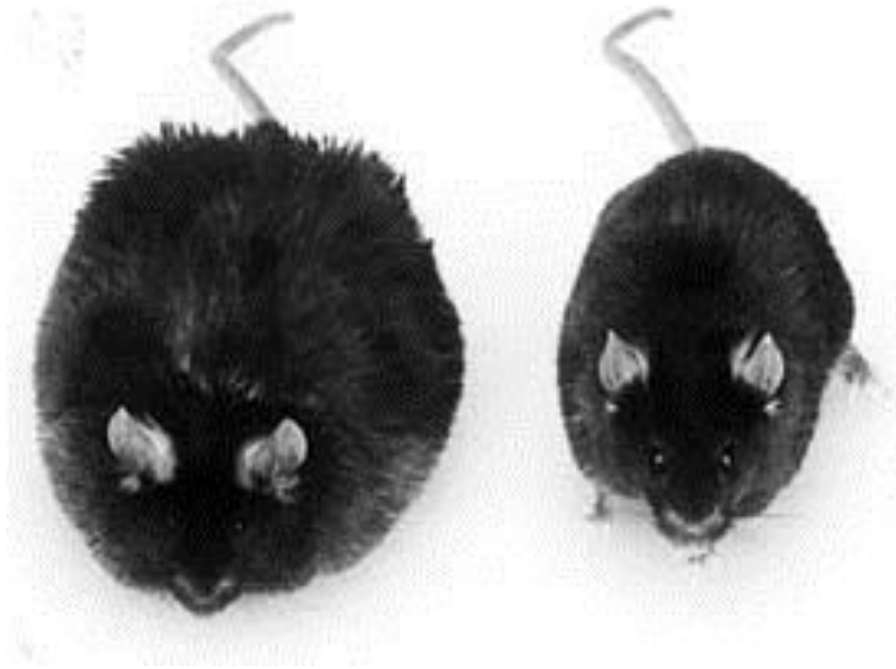
Die periphere innere Uhr (CLOCK/BMAL1) steuern direkt die Leptin Transkription im Fettgewebe

Die zentrale innere Uhr reguliert die Leptin Homeostase

Die Störung der Innere Uhr induziert eine Leptin Resistenz unabhängig von anderen (adipositas) Risikofaktoren

D

Hypokretin/Orexindefizit als Ursache der Narkolepsie

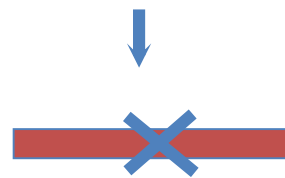
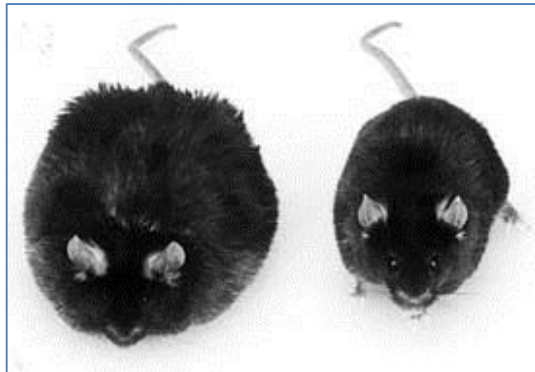


Hypokretin/Orexindefizit

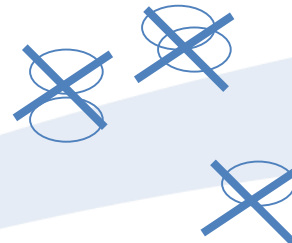


hypocretin precursor gene

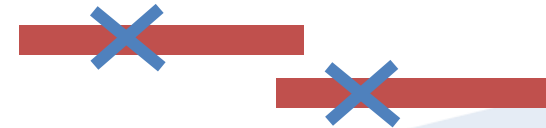
Murine narcolepsy:
genetic



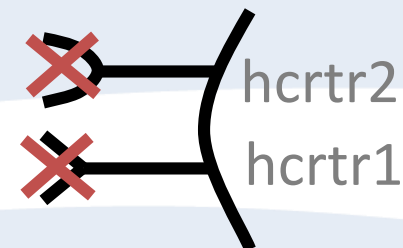
~~hcrtr1/2~~



Canine
narcolepsy: genetic



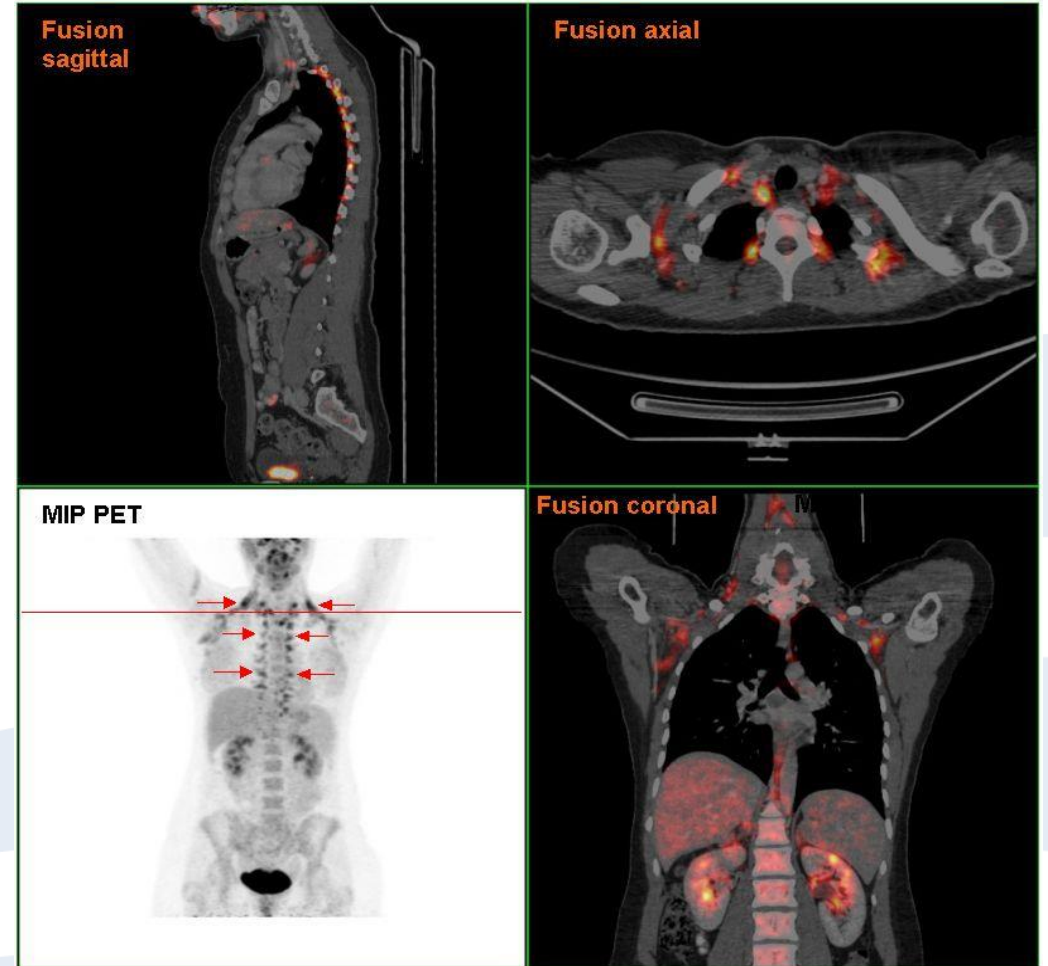
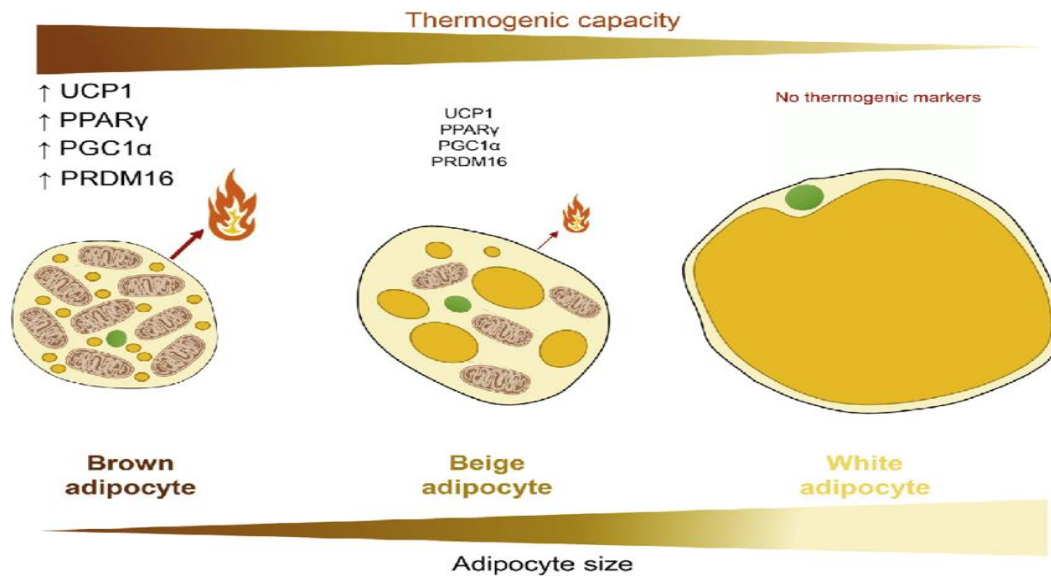
hypocretin receptor 1/2 genes



Es gibt auch «gute» Fettzellen

Braunes Fettgewebe

- Ca 10-20 % des Fettgewebes
- Im Bauchraum verteilt
- dient der Wärmeregulation «Kältezittern»
- Kann durch Kälte induziert werden



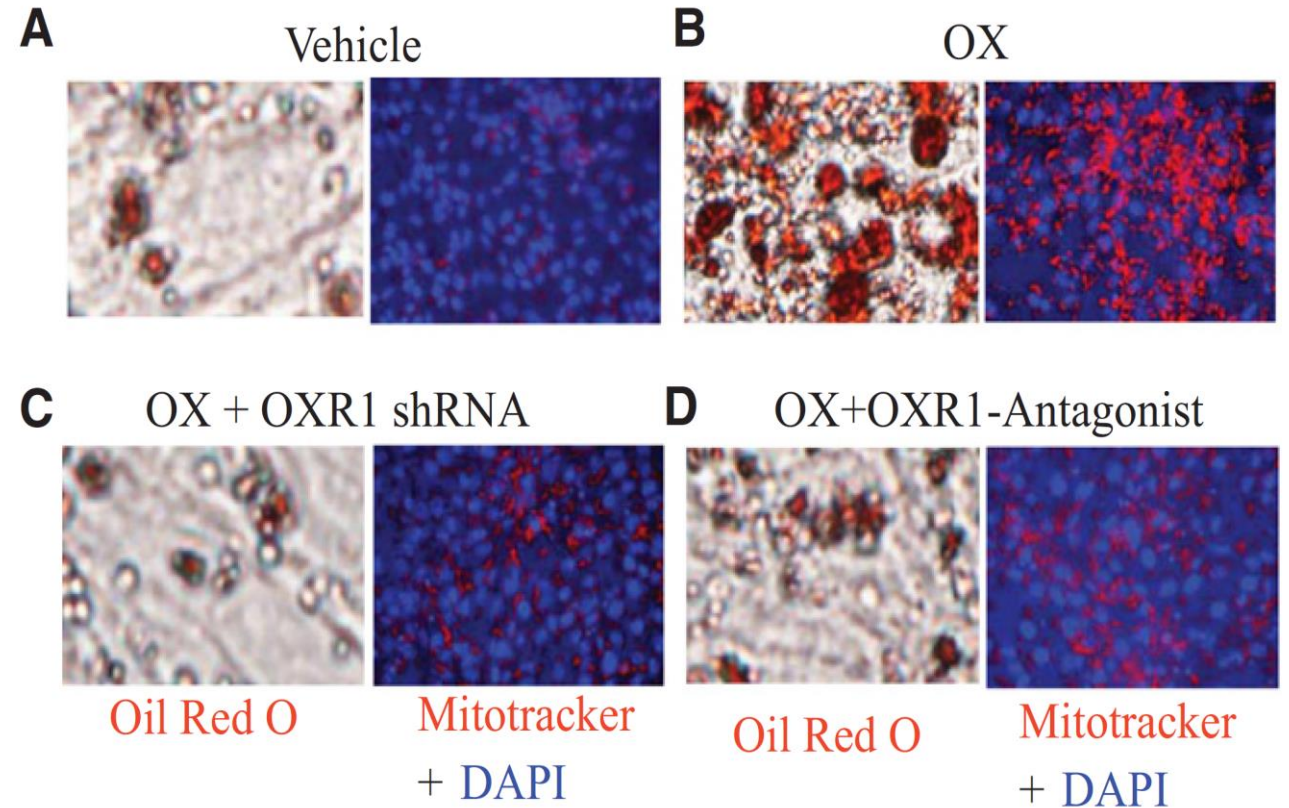
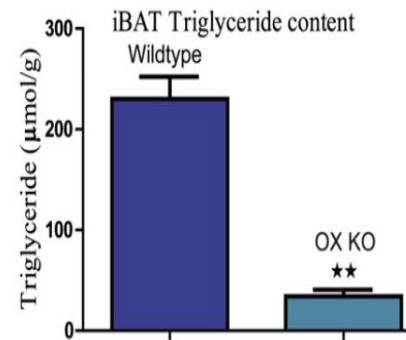
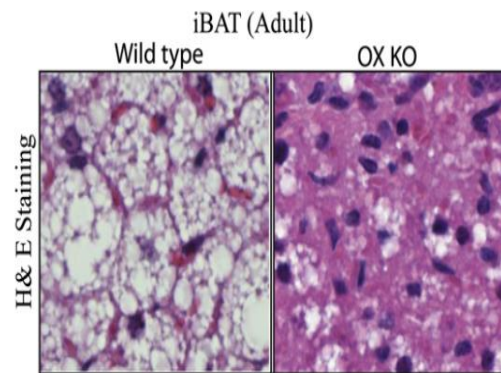
Orexin Is Required for Brown Adipose Tissue Development, Differentiation, and Function

Dyan Sellayah,¹ Preeti Bharaj,¹ and Devanjan Sikder^{1,*}

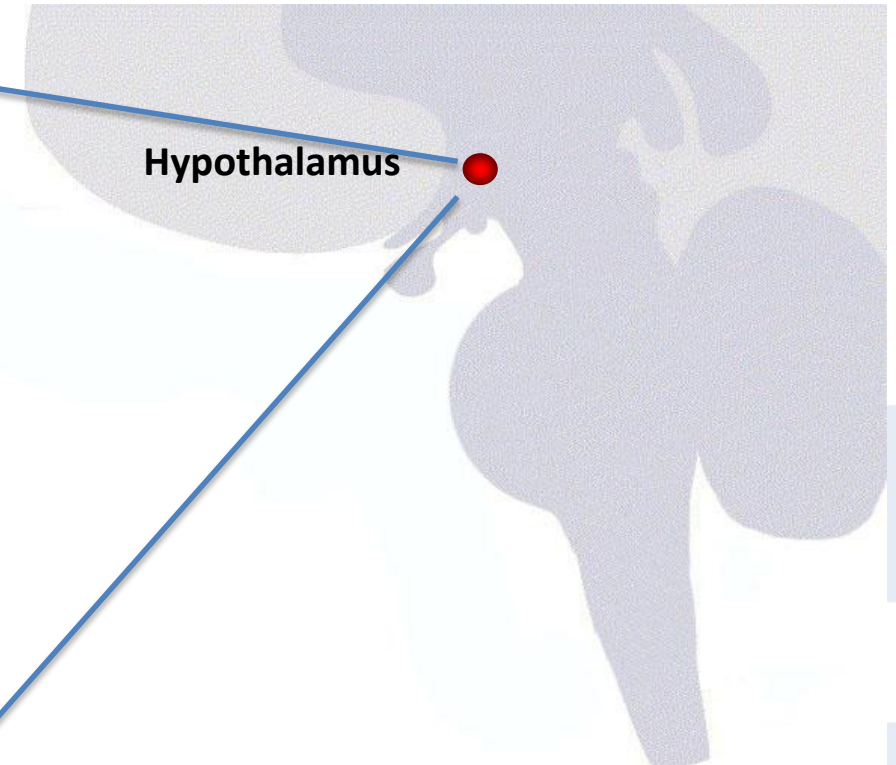
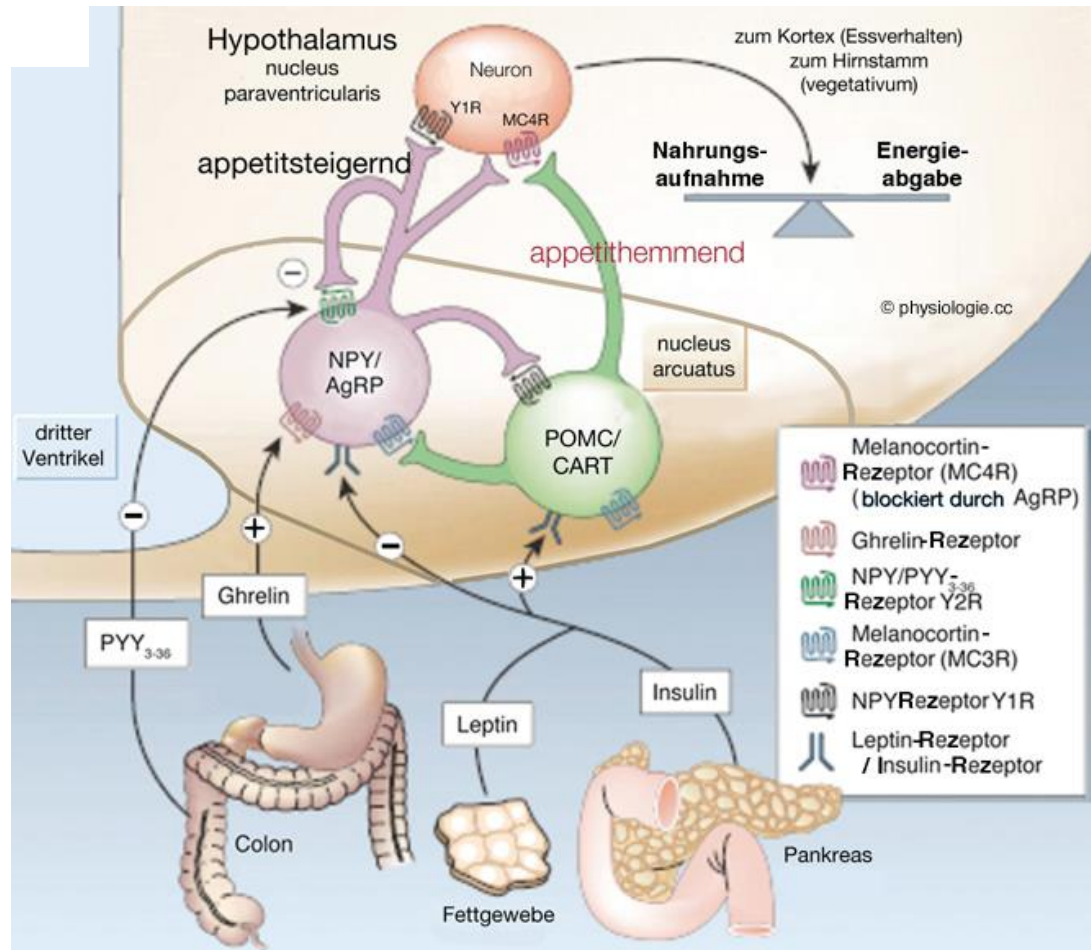
¹Metabolic Signaling and Disease Program, Diabetes and Obesity Research Center, Sanford-Burnham Medical Research Institute, 6400 Sanger Road, Orlando, FL 32827, USA

*Correspondence: dev@sanfordburnham.org

DOI 10.1016/j.cmet.2011.08.010



Macht Fettgewebe nicht nur dick sondern auch müde?



Zusammenfassung und Ratschläge

- OSAS und OHV ist mehr als Mechanik (Schläfrigkeit, BMI)
 - Leptin Resistenz
- Appetit/Hunger und Vigilanz/Schläfrigkeit sind hypothalamisch eng gekoppelt
- Schlafdauer ist wichtig für die Leptin/Ghrelin und Appetit/Sättigungsregulation
 - schlafen sie mehr als 6 Std/Nacht
- zirkadiane Rhythmus beeinflusst Appetit/Sättigungsregulation
 - Zelluläre im Adipozyt: direkt über CLOCK/BMAL1 die Leptin Transkription
 - Systemisch SCN: die Leptinresistenz
 - schlafen sie regelmässig!!!
- das hypothalamische Neuropeptid Orexin
 - ist causal an der Narkolepsie beteiligt
 - kann weisse in braunes Fettgewebe umwandeln