

Parimet e kronofarmakologjisë së suplementeve ushqimore, zbatimi në praktikën mjekësore

Moduli I

1. Hyrje në kronobiologji dhe kronofarmakologji
2. Diferencat ndërmjet kronofarmakologjisë së barnave dhe suplementeve ushqimore
3. Kronofarmakologjia e suplementeve ushqimore sipas grupeve
 - 3.1. Kronofarmakologjia e vitaminave
 - 3.2. Kronofarmakologjia e mineraleve
 - 3.3. Kronofarmakologjia e aminoacideve
 - 3.4. Kronofarmakologjia e bimëve mjekësore
4. Kronofarmakologjia e suplementeve ushqimore sipas sistemeve të organizmit
 - 4.1. Sistemi nervor qendror dhe periferik
 - 4.2. Sistemi endokrin (hormonal)
 - 4.3. Sistemi kardiovaskular
 - 4.4. Sistemi metabolik dhe glicemik
 - 4.5. Sistemi digjestiv (gastrointestinal)
 - 4.6. Sistemi imunitar
 - 4.7. Sistemi muskuloskeletor dhe kockor
 - 4.8. Sistemi i lëkurës, flokëve dhe indeve lidhore
 - 4.9. Sistemi hepatic (mëlçia) dhe detoksifikimi
 - 4.10. Sistemi respirator
 - 4.11. Sistemi urogjenital dhe urinar
 - 4.12. Sistemi riprodhues
 - 4.13. Sistemi limfatik dhe inflamacioni kronik
5. Krono-suplementimi në sëmundje specifike

Hyrje

Kronofarmakologjia është një degë e farmakologjisë që studion ndikimin e ritmeve biologjike në efektet, perthithjen, metabolizmin dhe veprimin e substancave të ndryshme në trup. Trupi i njeriut funksionon sipas ritmeve cirkadiane, të cilat zgjasin rreth 24 orë dhe kontrollojnë procese të rëndësishme fiziologjike si sekretimi hormonal, temperatura e trupit, metabolizmi, gjumi, funksioni gastrointestinal dhe aktiviteti enzimatik. Këto ritme ndikojnë drejtpërdrejt në mënyrën se si trupi reagon ndaj barnave dhe shtesave ushqyese, duke e bërë kohën e administrimit të tyre me rëndësi të veçantë për efektivitetin dhe sigurinë terapeutike.

Vitet e fundit, përdorimi i suplementeve ushqyese si vitaminat, mineralet, probiotikët, antioksidantët dhe ilaçet bimore është rritur ndjeshëm. Edhe pse këto produkte shpesh perceptohen si produkte që kanë më pak efekte anësore dhe janë më të sigurta, efektiviteti i tyre mund të ndikohet nga faktorë të ndryshëm biologjikë dhe kronobiologjikë. Perthithja e disa vitaminave dhe mineraleve ndryshon gjatë gjithë ditës në varësi të aktivitetit metabolik, ushqimit, sekrecioneve gastrointestinale dhe ritmeve hormonale. Për shembull, suplementet e hekurit absorbohen më mirë në kushte të caktuara të ritmit gastrointestinal, ndërsa magnezi dhe melatonina janë të lidhura ngushtë me ritmet e gjumit dhe relaksimit. Në mënyrë të ngjashme suplementet e vitaminës D, kalciumit dhe energjisë mund të kenë efekte të ndryshme në varësi të kohës së administrimit.

Parimet e kronofarmakologjisë synojnë të optimizojnë përdorimin e suplementeve duke përcaktuar kohën më të përshtatshme të administrimit me qëllim rritjen e biodisponueshmërisë, përmirësimin e efektit fiziologjik dhe zvogëlimin e efekteve anësore ose ndërveprimeve me barna dhe ushqime të tjera. Kjo qasje është me rëndësi të veçantë në praktikën moderne mjekësore, veçanërisht tek pacientët me sëmundje kronike, çrregullime metabolike, probleme me gjumin, osteoporozë ose tek individët që përdorin disa suplemente njëkohësisht.

Zbatimi praktik i kronofarmakologjisë në përdorimin e suplementeve ushqimore përfaqëson një qasje të personalizuar bazuar në ritmet biologjike të secilit pacient. Kjo kontribuon jo vetëm në rritjen e efektivitetit të suplementeve, por edhe në edukimin e pacientëve rreth përdorimit racional dhe të sigurt të tyre. Në këtë kontekst, njohja e parimeve të kronofarmakologjisë po bëhet gjithnjë e më e rëndësishme për profesionistët e shëndetit, të cilët luajnë një rol kyç në këshillimin dhe monitorimin e përdorimit të suplementeve ushqimore.

Tema 1

Hyrje në kronobiologji dhe kronofarmakologji

Kronobiologjia studion ritmet e ndryshme biologjike në trupin e njeriut. Ritmet cirkadiane janë cikle afërsisht 24-orëshe (psh. cikli gjumë-zgjim), ritmet ultracirkadiane janë cikle më të shkurtra se 24 orë (psh. ritmi i frymëmarrjes ose pulsi) dhe ritmet infracirkadiane janë cikle më të gjata se 24 orë (psh. cikli menstrual ose ritmet sezonale). Ritmet cirkadiane përfaqësojnë një mekanizëm themelor biologjik që rregullon funksionet metabolike, hormonale dhe neurovegjetative të trupit gjatë një periudhe 24-orëshe. Sekretimi i kortizolit, melatoninës, insulinës, hormonit të rritjes dhe aktiviteti i sistemit nervor autonom ndjekin një model të parashikueshëm ditor. Për këtë arsye, shtesat ushqyese nuk duhet të merren rastësisht, por në përputhje me këto ritme biologjike.

Në praktikën e përditshme, mungesa e këtij parimi shpesh çon në efekte të padëshirueshme si pagjumësia, lodhja gjatë ditës, nervozizmi, ulja e efektivitetit terapeutik ose keqinterpretimi i tolerancës së pacientit ndaj suplementit. Qasja kronofarmakologjike synon pikërisht optimizimin e efektit dhe sigurisë duke zgjedhur kohën e duhur të marrjes.

Ritmet biologjike përcaktohen nga orët qendrore dhe periferike. Ora qendrore e trupit ndodhet në bërthamën suprakiasmatike (SCN) të hipotalamusit, ndërsa orët periferike ndodhen në shumë organe metabolikisht aktive si mëlçia, zorrët, zemra etj. Sinjalet e dritës dhe ushqimit sinkronizojnë orët qendrore dhe periferike, duke përmbledhur kështu një sistem biologjik të ndërlidhur që përcakton ritmet ditore të sjelljes dhe metabolizmit. Për shembull, një organizëm i shëndetshëm është më i ndjeshëm ndaj glukozës gjatë ditës sesa në mbrëmje, ndërsa hormoni i stresit (kortizoli) arrin nivelin e tij më të lartë rreth orës 8:00 të mëngjesit.

Në kontekstin e kronobiologjisë së suplementeve ushqyese, ndërhyrjet dietike bëhen në kohë specifike për të përfituar nga këto ritme biologjike. Studimet e fundit tregojnë se koha në të cilën konsumohen përbërësit ushqyes mund të ndryshojë ndjeshëm efektet e tyre shëndetësore. Për shembull, është vërejtur se marrja e vitaminës B2 në mëngjes shoqërohet me një rrezik më të ulët të sëmundjeve kardiovaskulare, ndërsa marrja e vitaminave B6, C, E dhe folatit ofron efekte më të mira kur merren në mbrëmje.

Në praktikë, mund të thuhet: "I njëjti suplement ushqimor nuk ka të njëjtin efekt në kohë të ndryshme"
- ajo që është efektive në mëngjes mund të jetë më pak efektive ose edhe problematike në mbrëmje.

Njohuritë tona për kohën e shëndetit janë ende në zhvillim e sipër. Ka shumë kërkime mbi kohën optimale të medikamenteve (kronofarmakologjia), por më pak kërkime rigoroze mbi kronofarmakologjinë e shtesave ushqimore. Prandaj, është e rëndësishme të përqendrohemi në kohën e marrjes së ushqimeve, vitaminave, mineraleve dhe bimëve mjekesore për të maksimizuar përfitimet metabolike dhe shëndetësore.

Tema 2

Dallimi midis kronofarmakologjisë së barnave dhe kronofarmakologjisë së suplementeve ushqimore

Kronofarmakologjia e barnave

Studion se si ritmet biologjike ndikojnë në farmakokinetikën (perthithjen, shpërndarjen, metabolizmin dhe eliminimin) dhe farmakodinamikën e barnave. Për shembull, mund të ketë ndryshime në efikasitetin dhe toksicitetin e një ilaçi në varësi të faktit nëse merret në mëngjes apo në mbrëmje. Mjekët e përdorin këtë informacion për të përcaktuar kohën e duhur të dozimit (kronoterapia), si në rastin e barnave për hipertension që shpesh jepen në mbrëmje për të zvogëluar rrezikun kardiovaskular.

Kronofarmakologjia e suplementeve ushqimore

Ky term nuk është i zakonshëm në literaturë, pasi suplementet klasifikohen më shpesh si ushqim. Megjithatë, koncepti është analog me atë të barnave, ekziston një konsideratë për kohën më të përshtatshme për të marrë vitamina, minerale ose ekstrakte bimore. Për shembull, disa studime sugjerojnë marrjen e vitaminave me aktivitet stimulues (vitaminat e kompleksit B) në mëngjes, dhe mineraleve me efekt qetësues (p.sh. magnezi) në mbrëmje. Megjithatë, kjo është një fushë e re dhe në zhvillim dhe ende mungojnë studime të plota klinike, dhe udhëzimet aktuale bazohen kryesisht në teoritë metabolike dhe zakonet e përgjithshme.

Nga njëra anë, pranohet që sistemi biologjik përcakton ndryshimet e përditshme në perthithjen dhe metabolizmin e lëndëve ushqyese dhe ilaçeve. Nga ana tjetër, ka pak prova klinike për suplemente specifike. Dihet, për shembull se melatonina duhet të merret në mbrëmje për të përforcuar ritmin gjumë-zgjim dhe ndihmon me çrregullimet e gjumit. Në mënyrë të ngjashme, vitamina D mund të jetë më efektive pas mëngjesit (kur ekspozimi në diell është më i lartë), por mungojnë studime të duhura mbi kohëzgjatjen e një suplementi në këtë rast të vitaminës D. Shumë bimë mjekesore përmbajnë përbërës aktivë të vlefshëm, por ende nuk dihet nëse marrja e tyre në kohë të caktuara përmirëson perthithjen e tyre apo efektin terapeutik. Prandaj, meqenëse ritmet cirkadiane të organeve nuk janë uniforme, kërkime të mëtejshme, përtej studimeve epidemiologjike mbi kohëzgjatjen e administrimit dhe efektet metabolike, janë të nevojshme për të përcaktuar udhëzime të qarta klinike. Në përgjithësi, të

dhënat aktuale sugjerojnë që koha optimale mund të ndryshojë për secilin suplement dhe grup popullate dhe se na mungon shumë informacion në lidhje me oraret ideale në popullatën e përgjithshme.

Farmakokinetika dhe koha e administrimit

Perthithja e një suplementi ushqimor varet nga karakteristikat e tij kimike dhe mjedisi gastrointestinal, i cili ndryshon gjatë gjithë ditës. Disa suplemente (psh. disa forma të kalciumit) absorbohen më mirë në stomak, ndërsa të tjerat (psh. citrati i kalciumit, disa komplekse vitaminash) kërkojnë një mjedis alkaline në zorrë. pH gastrik tregon ritme ditore: prodhimi i acidit të stomakut rritet gjatë ditës dhe arrin kulminatën (që do të thotë pH më i ulët në mbrëmje dhe pak para perëndimit të diellit). Kjo do të thotë që për çdo suplement që është i ndjeshëm ndaj aciditetit (psh. probiotikët ose pilula të veshura me enterikë), koha e marrjes mund të ndikojë në cilësinë e thithjes. Lëvizshmëria gastrointestinale ndjek ritme të caktuara gjatë gjithë ditës. Për shembull, zbrazja gastrike është më e shpejtë pas mëngjesit sesa pas darkës. Gjithashtu, shumica e njerëzve kanë një jashtëqitje në mëngjes dhe shumë rrallë natën. Kjo tregon se suplementet që ndikojnë në lëvizshmërinë e zorrëve, të tilla si fibrat dietike ose magnezi, mund të kenë efekte të ndryshme në varësi të kohës kur merren.

Sekretimi i tëmthit ndjek një cikël ditor: sipas modeleve normale të të ushqyerit, nivelet e acideve biliare në gjak arrijnë kulmin herët në mëngjes dhe ulen gjatë gjithë ditës. Tëmthi është i nevojshëm për tretjen dhe përthithjen e yndyrnave dhe vitaminave të tretshme në yndyrë (A, D, E, K). Prandaj suplementet me përmbajtje të lartë yndyre ose vitaminat e tretshme në yndyrë do të përthithen më mirë kur merren në kohën e sekretimit optimal të tëmthit. Nga ana tjetër, bllokuesit e acidit gastrik (psh. antacidet, frenuesit e pompës së protonit) mund të ndryshojnë mjedisin acid dhe të ndikojnë në forma të caktuara të suplementeve (p.sh. karbonati i kalciumit përthithet më mirë në prani të acidit).

Metabolizmi në mëlçi luan një rol kyç në mënyrën se si përpunohen substancat bioaktive gjatë gjithë ditës. Ky proces ndikohet nga ora biologjike, e cila rregullon aktivitetin e enzimave të familjes së citokromit P450. Këto enzima nuk janë konstante por e ndryshojnë aktivitetin e tyre gjatë 24 orëve.

Për shembull, enzima CYP7A1 e përfshirë në metabolizmin e kolesterolit dhe acideve biliare, ndjek një ritëm cirkadian dhe ndikohet nga të ushqyerit. Në mënyrë të ngjashme, enzimat e tjera P450 që metabolizojnë ilaçet dhe përbërjet bimore janë më aktive gjatë ditës (periudha aktive tek njerëzit) dhe më pak aktive gjatë natës.

Si rezultat, suplementet që metabolizohen ndjeshëm në mëlçi siç janë ekstraktet e ginsengut, kafeina ose ksantonet mund të kenë efekte të ndryshme në varësi të kohës së marrjes (psh. në mëngjes kundrejt mbrëmjes).

Edhe pse mungojnë studime të drejtpërdrejta për shumicën e suplementeve, kronofarmakologjia e barnave ka treguar qartë se ka ndryshime të rëndësishme në farmakokinetikë dhe farmakodinamikë gjatë gjithë ditës. Prandaj është e arsyeshme të supozohet se parime të ngjashme vlejnë edhe për suplementet, megjithëse të dhënat e sakta janë ende të kufizuara.

Disa vitamina dhe antioksidantë mund të jenë më efektivë kur merren në një kohë që përputhet me ritmet natyrore të trupit dhe prodhimin e metabolitëve. Për shembull, është vërejtur se rritja e përqendrimit të vitaminës B2 në mëngjes përkon me aktivitetin maksimal të proteinës Cry2, e cila shoqërohet me ruajtjen e homeostazës kardiovaskulare.

Edhe pse provat janë ende të kufizuara, ekzistojnë disa parime praktike që bazohen në fiziologji:

- Vitaminat e tretshme në yndyrë (A, D, E) absorbohen më mirë kur merren pas një vakti me shumë yndyrë, veçanërisht gjatë periudhave kur sekretimi i tëmthit është më aktiv.
- Vitaminat e tretshme në ujë (si kompleksi B) mund të merren gjatë gjithë ditës dhe të kenë një efekt më të qëndrueshëm, pa u ndikuar shumë nga një kohë specifike.

Sa i përket ekstrakteve bimore, ato shpesh përmbajnë substanca që metabolizohen nga enzimat hepatike (siç është citokromi P450). Meqenëse aktiviteti i këtyre enzimave ndryshon gjatë gjithë ditës, zakonisht më i lartë gjatë ditës dhe më i ulët natën, mënyra se si këto komponime absorbohen, metabolizohen dhe mbeten në qarkullim mund të ndryshojë gjithashtu në varësi të kohës së marrjes (psh. pas mëngjesit kundrejt pas darkës).

Eliminimi renal, ashtu si metabolizmi hepatic, ndjek ritmet cirkadiane gjatë 24 orëve. Shkalla e filtrimit glomerular është zakonisht më e larta gjatë ditës dhe ulët natën, duke ndikuar në përqendrimin e substancave në gjak dhe eliminimin e tyre.

Për shembull, studimet tregojnë se nivelet e magnezit në gjak mbeten relativisht të qëndrueshme gjatë gjithë ditës, por sekretimi i tij në urinë ndryshon: është më i lartë gjatë ditës dhe më i ulët natën. Kjo për shkak të faktit se marrja e magnezit ndodh kryesisht gjatë ditës dhe veshkat eliminojnë tepricën për

të ruajtur ekuilibrin. Në mënyrë të ngjashme, sekretimi i kaliumit ndjek gjithashtu ritme të theksuara ditore.

Gjithashtu është vërejtur se eliminimi i elektroliteve si kalciumi, natriumi dhe kloruri është më i ulët gjatë natës dhe më i lartë gjatë ditës. Kjo do të thotë që trupi tenton t'i ruajë këto elementë gjatë natës dhe të eliminojë më shumë prej tyre gjatë ditës.

Nga një këndvështrim praktik, kjo ka rëndësi për kohën e marrjes së suplementeve:

- Shtesat minerale (si kalciumi dhe kaliumi) mund të kenë efekte të ndryshme në varësi të kohës kur merren.
- Marrja e kalciumit në mbrëmje mund të favorizojë një "mbajtje" më të mirë gjatë natës.
- Ndërsa marrja e tij në mëngjes mund të shoqërohet me eliminim më të madh gjatë ditës.

Në përgjithësi, koha e marrjes së suplementeve është një faktor i rëndësishëm. Edhe pse të dhënat janë ende të kufizuara, po bëhet gjithnjë e më e qartë se koha e ditës ndikon në efektin e tyre. Thënë thjesht, një vitaminë ose suplement i marrë në mëngjes mund të mos ketë të njëjtin efekt si kur merret në mbrëmje. Hulumtimet e ardhshme pritet të përcaktojnë më saktë kohën optimale për secilin suplement, bazuar në ritmet biologjike të trupit dhe nevojat metabolike.

Tema 3

Kronofarmakologjia e suplementeve ushqimore sipas grupeve

Kronofarmakologjia e Vitaminave

Vitaminat janë molekula thelbësore për funksionimin normal të trupit dhe marrin pjesë në një numër të madh procesesh metabolike, hormonale dhe neurologjike. Megjithatë, efekti i tyre biologjik varet jo vetëm nga doza por edhe nga koha e marrjes, e cila ndikon drejtpërdrejt në përthithjen, shpërndarjen, metabolizmin dhe eliminimin e tyre. Ky parim formon bazën e kronofarmakologjisë së vitaminave.

Trupi i njeriut ndjek ritme të qarta cirkadiane në sekretimin hormonal, aktivitetin enzimatik dhe funksionin e organeve, veçanërisht të sistemit nervor, gastrointestinal dhe hepatic. Si pasojë, marrja e vitaminave në kohë të papërshtatshme mund të çojë në ulje të efektivitetit, efekte anësore ose keqinterpretim të tolerancës nga pacienti.

Vitamina te Kompleksit B

Vitaminat kompleks B përfshijnë një grup vitaminash të tretshme në ujë që veprojnë kryesisht si koenzima në metabolizmin e karbohidrateve, proteinave dhe lipideve, si dhe në sintezën e neurotransmetuesve. Ky grup përfshin vitaminën B1 (tiaminë), B2 (riboflavinë), B3 (niacinë), B5 (acid pantotenik), B6 (piridoksinë), B7 (biotinë), B9 (folat) dhe B12 (kobalaminë) të cilat veprojnë në mënyrë sinergjike në metabolizmin e energjisë dhe funksionin neurologjik.

Nga një perspektivë kronofarmakologjike, vitaminat B janë të lidhura ngushtë me fazën aktive të ditës pasi ato kontribuojnë në prodhimin e ATP-së dhe mbështesin funksionin e sistemit nervor qendror. Sekretimi i kortizolit dhe katekolaminave në orët e mëngjesit krijon një mjedis optimal për veprimin e tyre. Për këtë arsye, rekomandohet që vitaminat B të merren në mëngjes zakonisht me ushqim për të shmangur shqetësimet gastrointestinale.

- Vitamina B6 ka një rol të dyfishtë pasi merr pjesë në sintezën e të dy neurotransmetuesve stimulues (dopaminës, noradrenalinës) dhe serotoninës dhe melatoninës.
- Megjithatë kur merret së bashku me vitamina të tjera të kompleksit B, efekti stimulues mbizotëron. Për këtë arsye, marrja e saj në mbrëmje mund të shkaktojë pagjumësi tek individët e ndjeshëm.

- Vitamina B12 për shkak të rolit të saj në rritjen e vigjilencës dhe energjisë mendore nuk rekomandohet në orët e vona të ditës.

Vitamina C

Vitamina C është një vitaminë e tretshme në ujë me një rol të rëndësishëm antioksidues, imunomodulues dhe në sintezën e kolagenit. Ndryshe nga vitaminat e tretshme në yndyrë, ajo nuk ruhet në sasi të mëdha në trup dhe thithja e saj varet nga doza. Studimet tregojnë se thithja e vitaminës C në zorrë është më efikase në doza të vogla dhe bie ndjeshëm kur një dozë e vetme tejkalon 200-400 mg.

Nga pikëpamja kronofarmakologjike, vitamina C është fleksibile për sa i përket orarit, por ndarja e dozave gjatë gjithë ditës është thelbësore për të ruajtur nivele të qëndrueshme në plazmë. Marrja e saj në mëngjes dhe drekë përkon me rritjen e stresit oksidativ gjatë aktivitetit të përditshëm ndërsa doza shumë të larta në mbrëmje mund të shkaktojnë shqetësime gastrointestinale ose një efekt të lehtë stimulues tek disa individë.

Vitamina C rrit përthithjen e hekurit jo-hem, prandaj rekomandohet që të merren së bashku zakonisht në mëngjes. Kjo ndihmon në rritjen e biodisponibilitetit të hekurit dhe përmirëson përthithjen e tij në trup.

Vitamina D

Vitamina D është një vitaminë e tretshme në yndyrë me funksion hormonal e përfshirë në metabolizmin e kalciumit, funksionin imunitar dhe rregullimin e shumë gjeneve. Sinteza e saj endogjene është e lidhur drejtpërdrejt me ekspozimin ndaj rrezeve UVB gjë që e bën kohën e marrjes së saj të rëndësishme nga pikëpamja kronobiologjike.

Marrja e vitaminës D rekomandohet në mëngjes ose në drekë zakonisht me një vakt që përmban yndyrë për të rritur përthithjen. Marrja e saj në mbrëmje është diskutuar në literaturë si një faktor i mundshëm për të ndërhyrë në sekretimin e melatoninës megjithëse provat nuk janë plotësisht të qëndrueshme. Megjithatë në praktikën klinike marrja e vitaminës D në mëngjes tolerohet më mirë dhe përputhet më natyrshëm me fiziologjinë e saj.

Vitaminat A, E dhe K të tretshme në yndyrna

Vitaminat A, E dhe K janë vitamina të tretshme në yndyrë që absorbohen në prani të yndyrës dhe ruhen në indin dhjamor dhe në mëlçi. Për këtë arsye, marrja e tyre duhet të jetë e lidhur ngushtë me vaktet.

Vitamina A është e rëndësishme për shikimin, diferencimin qelizor dhe imunitetin. Marrja e saj në drekë, së bashku me një vakt të yndyrshëm, rrit përthithjen dhe zvogëlon rrezikun e çrregullimeve gastrointestinale. Për shkak të rrezikut të hipervitaminozës A, përdorimi i saj kërkon kujdes të veçantë në doza të larta ose gjatë shtatzënisë.

Vitamina E, si një antioksidant i fuqishëm i tretshëm në yndyrë, përfiton nga marrja gjatë ditës, kur stresi oksidativ është më i lartë. Marrja e saj në mbrëmje nuk ofron përfitime shtesë dhe mund të ndërhyjë në disa raste me terapitë antikoagulante.

Vitamina K, veçanërisht K2 (menakinoni) luan një rol kyç në metabolizmin e kalciumit dhe në shëndetin e kockave dhe sistemin kardiovaskular. Marrja e saj në drekë ose në mbrëmjen e hershme, së bashku me vitaminën D dhe kalciumin është një strategji e përdorur shpesh në praktikën klinike por kërkon kujdes tek pacientët që marrin antikoagulantë të tipit kumarin.

TABELA PËRMBLEDHËSE – VITAMINAT SIPAS ORARIT

<i>Vitamina</i>	<i>Koha optimale</i>	<i>Arsye kryesore</i>
<i>B-kompleks</i>	Mëngjes	Aktivizim metabolik
<i>Vitamina C</i>	Mëngjes + drekë	Ndarje dozash
<i>Vitamina D</i>	Mëngjes/drekë	Sinkron me dritën
<i>Vitamina A</i>	Drekë	Absorbim shoqeruar me yndyrë
<i>Vitamina E</i>	Drekë	Antioksidim ditor
<i>Vitamina K/K2</i>	Drekë/mbrëmje e hershme	Metabolizëm kalciumi

Kronofarmakologjia e mineraleve

Mineralet luajnë një rol thelbësor në rregullimin e funksioneve enzimatike, nervore, hormonale dhe strukturore të trupit. Ndryshe nga vitaminat, shumë minerale konkurrojnë me njëri-tjetrin për përthithjen në zorrë, bashkëveprojnë ngushtë me ushqimin dhe ilaçet dhe ndikohen drejtpërdrejt nga

ritmet cirkadiane të tretjes, funksioni i veshkave dhe sistemi nervor autonom. Për këtë arsye, koha e marrjes së mineraleve është një faktor kritik në efikasitetin dhe tolerancën e tyre.

Në praktikën klinike, një nga gabimet më të zakonshme është marrja e disa mineraleve njëkohësisht, në kohë të përshtatshme, duke çuar në përthithje të ulët ose efekte të pafavorshme gastrointestinale dhe neurologjike.

Magnezi

Magnezi është një mineral thelbësor për funksionimin e sistemeve nervore, muskulore dhe kardiovaskulare. Në nivel qelizor, ai vepron si një antagonist fiziologjik i kalciumit dhe si një modulator i receptorëve NMDA dhe GABA duke kontribuar në uljen e ngacmueshmërisë nervore.

Për shkak të efektit të tij qetësues dhe relaksues, magnezi konsiderohet një suplement tipik për në mbrëmje, pasi mund të ndihmojë në relaksim dhe të përmirësojë cilësinë e gjumit.

Marrja e magnezit në mbrëmje përkon me aktivizimin e sistemit parasimpatik dhe rritjen fiziologjike të melatoninës, duke përmirësuar cilësinë e gjumit dhe duke zvogëluar spazmat muskulore. Format e kelatuara si glicinati i magnezit, taurati ose malati janë më të përshtatshme për përdorim në mbrëmje, ndërsa oksidi i magnezit, për shkak të përthithjes së dobët dhe efektit laksativ nuk preferohet për qëllime neurologjike.

Kalciumi

Kalciumi është një mineral i rëndësishëm strukturor për kockat, por luan gjithashtu një rol në tkurrjen e muskujve dhe transmetimin nervor. Thithja e kalciumit është e kufizuar në sasi kështu që dozat mbi 500-600 mg nuk absorbohen në mënyrë efikase në një dozë të vetme. Kjo e bën të domosdoshme që dozat të ndahen gjatë gjithë ditës.

Nga një perspektivë kronobiologjike, kalciumi tolerohet më mirë gjatë ditës ose në fillim të mbrëmjes, por jo menjëherë para gjumit pasi mund të ndërhyjë në relaksimin neuromuskular tek disa individë. Karbonati i kalciumit kërkon praninë e acidit gastrik dhe duhet të merret me ushqim, ndërsa citrati i kalciumit mund të merret pa ushqim dhe është më i përshtatshëm për pacientët me hipoklorhidri ose përdoruesit e frenuesve të pompës protonike.

Hekuri

Hekuri është thelbësor për transportin e oksigjenit dhe metabolizmin qelizor por është gjithashtu një nga mineralet me përthithjen më të ndjeshme ndaj kohës dhe ushqimit. Përthithja e hekurit është më e mirë me stomak bosh zakonisht në orët e para të ditës kur konkurrenca me mineralet e tjera është më e ulët.

Marrja e hekurit në mbrëmje shpesh shoqërohet me efekte gastrointestinale dhe mund të ndërhyjë në gjumë për shkak të rolit të tij në metabolizmin oksidativ. Kombinimi i tij me vitaminën C përmirëson përthithjen ndërsa kalciumi, zinku dhe magnezi e zvogëlojnë ndjeshëm atë. Për këtë arsye, hekuri duhet të merret vetëm në një orar të veçantë.

Zinku

Zinku është një mineral kyç për sistemin imunitar, shërimin e plagëve dhe funksionin hormonal. Ai konkurren me bakrin dhe hekurin për përthithjen në zorrë, prandaj rekomandohet të mos merret njëkohësisht me suplemente të tjera që përmbajnë këto minerale. Marrja e zinkut në mëngjes ose drekë, me ushqim zvogëlon rrezikun e të përzierave dhe përmirëson tolerancën.

Nga pikëpamja kronofarmakologjike, zinku nuk rekomandohet në mbrëmje pasi mund të ndikojë negativisht në arkitekturën e gjumit tek individët e ndjeshëm. Në përdorim afatgjatë raporti zink/bakër duhet të monitorohet për të shmangur mungesën e bakrit.

Seleni

Seleni është një mineral i rëndësishëm antioksidant, pjesë e enzimës glutathion peroksidazë dhe thelbësor për funksionin e tiroides. Ai tolerohet mirë gjatë gjithë ditës dhe rekomandohet të merret në mëngjes ose drekë, zakonisht me ushqim.

Marrja e selenit në mbrëmje nuk është e ndaluar por nuk ofron përfitime shtesë dhe mund të shkaktojë shqetësime gastrointestinale tek disa pacientë. Dozat duhet të kontrollohen pasi diferenca midis dozave terapeutike dhe toksike është relativisht e ngushtë.

Jodi

Jodi është thelbësor për sintezën e hormoneve tiroide dhe ndikon drejtpërdrejt në shkallën metabolike. Për shkak të ndërveprimit të tij me boshtin hipotalamik-hipofizar-tiroide, jodi rekomandohet në mëngjes, në përputhje me aktivitetin ditor të tiroides.

Marrja e jodit në mbrëmje mund të shkaktojë ndjenja nervozizmi ose çrregullime të gjumit tek individët me ndjeshmëri ndaj tiroides. Përdorimi i tij kërkon kujdes të veçantë tek pacientët me sëmundje autoimmune të tiroides.

Kaliumi

Kaliumi është një mineral kyç për ekuilibrin e elektroliteve dhe funksionin kardiak. Shpesh rekomandohet të merret gjatë gjithë ditës, zakonisht me ushqim, për të shmangur acarimin gastrointestinal. Në kontekstin e hipertensionit, kaliumi ndihmon në balancimin e natriumit dhe uljen e presionit të gjakut.

Nga pikëpamja kronofarmakologjike, kaliumi nuk rekomandohet para gjumit, veçanërisht në doza të larta, pasi mund të shkaktojë shqetësime abdominale ose palpitacione tek individët e ndjeshëm.

TABELA KRAHASUESE – MINERALET SIPAS KOHËS TË DITËS

<i>Minerali</i>	<i>Koha optimale</i>	<i>Arsyeja</i>	<i>Kujdes kryesor</i>
<i>Magnez</i>	Mbrëmje	Relaksim parasimpatik	Zgjidh formën
<i>Kalcium</i>	Drekë/pasdite	Absorbim i kufizuar	Ndaj dozat
<i>Hekur</i>	Mëngjes	Përthithje më e mirë	Larg mineraleve
<i>Zink</i>	Mëngjes/drekë	Tolerancë GI	Raporti me bakrin
<i>Selen</i>	Mëngjes/drekë	Funksion antioksidant	Toksicitet
<i>Jod</i>	Mëngjes	Aktivitet tiroide	Hipertiroidizëm
<i>Kalium</i>	Drekë	Ekuilibër elektrolitik	Ndërveprime me barna

TABELE PRAKTIKE – MINERALE QË NUK DUHET TË MERREN SË BASHKU

<i>Kombinimi</i>	<i>Arsye</i>
<i>Hekur + Kalcium</i>	Ulje e përthithjes
<i>Hekur + Zink</i>	Konkurrencë intestinale
<i>Zink + Bakër</i>	Çrregullim raporti
<i>Magnez + Hekur</i>	Absorbim i ulët
<i>Kalium + diuretikë</i>	Rrezik hiperkalemie

Kronofarmakologjia e Aminoacideve

Aminoacidet përfaqësojnë blloqet ndërtuese të proteinave por përtej këtij roli strukturor shumë prej tyre kanë funksione të drejtpërdrejta neuromoduluese, metabolike dhe hormonale. Trupi nuk i përdor aminoacidet në mënyrë uniforme gjatë gjithë ditës; përkundrazi, metabolizmi i tyre është i lidhur ngushtë me ritmet cirkadiane të aktivitetit nervor qendror, insulinës, kortizolit dhe sekretimit të hormonit të rritjes. Për këtë arsye koha e marrjes së aminoacideve është një faktor kyç në efektivitetin dhe tolerancën e tyre klinike.

Në praktikë, përdorimi i aminoacideve pa marrë parasysh këtë dimension kohor shpesh çon në efekte të padëshiruara të tilla si përgjumje gjatë ditës, pagjumësi ose mungesë efekti terapeutik edhe kur doza është e saktë.

Në mëngjes, trupi është i orientuar drejt aktivizimit dopaminergjik dhe adrenergjik. L-tirozina shërben si pararendës i dopaminës dhe noradrenalinës dhe për këtë arsye është ideale në orët e para të ditës, veçanërisht në lodhjen mendore, stresin profesional dhe mungesën e përqendrimit. L-karnitina, nga ana tjetër mbështet transportin e acideve yndyrore në mitokondri dhe rrit disponueshmërinë e energjisë, duke qenë më efektive në mëngjes ose para aktivitetit fizik.

Në kohën e drekës, kur sekretimi i insulinës dhe sinteza e proteinave janë më aktive BCAA-të (Aminoacidet me Zinxhir të Degëzuar) (leucina, izoleucina, valina) mbështesin anabolizmin dhe rikuperimin e muskujve, veçanërisht tek individët fizikisht aktivë. Glutamina është e dobishme për integritetin dhe imunitetin e mukozës së zorrëve duke përfitur nga marrja e saj me vaktet.

Në pasdite, qëllimi kryesor është ulja graduale e stresit pa shkaktuar qetësim. L-theanina nëpërmjet modulimit të valëve alfa të trurit zvogëlon ankthin pa ulur vigjilencën duke e bërë atë ideale për këtë fazë kalimtare.

Në mbrëmje dhe para gjumit, trupi kalon në dominimin parasimpatik. Triptofani dhe glicina mbështesin sintezën e serotoninës dhe melatoninës si dhe përmirësojnë cilësinë e gjumit. Marrja e këtyre aminoacideve gjatë ditës është një gabim i zakonshëm, pasi mund të shkaktojë përgjumje dhe ulje të performancës.

Aminoacidet stimuluese dhe aktivizuese të përditshme

Në orët e mëngjesit, trupi karakterizohet nga një rritje fiziologjike e kortizolit dhe dominimi i sistemit nervor simpatik. Në këtë fazë, aminoacidet që mbështesin sintezën e katekolaminave dhe metabolizmin e energjisë janë më efektive dhe më të tolerueshme.

L-tirozina është një nga aminoacidet më të rëndësishme në këtë kontekst, pasi shërben si pararendës për dopaminën, noradrenalinën dhe adrenalinën. Marrja e saj në mëngjes përmirëson vigjilencën mendore, përqendrimin dhe rezistencën ndaj stresit kognitiv. Nëse merret në mbrëmje mund të ndërhyjë në gjumë për shkak të rritjes së aktivitetit dopaminergjik.

L-karnitina megjithëse teknikisht është një derivat i aminoacideve luan një rol thelbësor në transportin e acideve yndyrore në mitokondri dhe rrit prodhimin qelizor të energjisë. Efekti i saj është më i dobishëm kur merret në mëngjes ose para aktivitetit fizik kur trupi ka nevojë për mobilizim energjie. Marrja e saj në fund të ditës mund të shkaktojë një ndjesi të padëshiruar aktivizimi.

Aminoacidet metabolike dhe anabolike

Në mesditë dhe në orët pas vakteve kryesore, sekretimi i insulinës dhe sinteza e proteinave janë më aktive. Kjo e bën këtë periudhë optimale për aminoacidet që mbështesin rikuperimin e muskujve dhe funksionin metabolik.

Aminoacidet me zinxhir të degëzuar (leucinë, izoleucinë dhe valinë) janë të përfshira drejtpërdrejt në stimulimin e sintezës së proteinave muskulore dhe në uljen e katabolizmit. Marrja e tyre në drekë ose rreth aktivitetit fizik përfiton nga mjedisi anabolik i krijuar nga insulina. Marrja e aminoacideve me zinxhir të degëzuar në mbrëmje, veçanërisht para gjumit nuk rekomandohet pasi ato mund të ndërhyjnë në sintezën e melatoninës duke konkurruar me triptofanin.

Glutamina është një aminoacid me një rol të rëndësishëm në integritetin e mukozës së zorrëve, funksionin imunitar dhe ekuilibrin e azotit. Marrja e saj me vakte ose pas aktivitetit fizik përputhet me nevojat metabolike të trupit dhe minimizon rrezikun e efekteve anësore gastrointestinale.

Aminoacidet qetësuese dhe gjumi

Në mbrëmje dhe natën, trupi kalon në dominimin parasimpatik dhe përqendrohet në proceset e rimëkëmbjes. Në këtë fazë aminoacidet që mbështesin sintezën e neurotransmetuesve qetësues dhe hormoneve të gjumit janë më efektive.

Triptofani është një pararendës i drejtpërdrejtë i serotoninës dhe melatoninës dhe luan një rol qendror në rregullimin e ciklit gjumë-zgjim. Marrja e triptofanit në mbrëmje përmirëson vonesën dhe cilësinë e gjumit ndërsa përdorimi i tij gjatë ditës shpesh shoqërohet me përgjumje dhe ulje të performancës.

Glicina, një aminoacid me veprim frenues në sistemin nervor qendror kontribuon në uljen e temperaturës së trupit dhe përmirësimin e arkitekturës së gjumit. Marrja e glicinës para gjumit shoqërohet me gjumë më të thellë dhe zgjim më të freskët, pa efekt qetësues gjatë ditës.

L-teanina përfaqëson një rast të veçantë, pasi ka një efekt qetësues pa shkaktuar përgjumje të theksuar. Është e përshtatshme për përdorim në pasdite ose në mbrëmjen e hershme, veçanërisht tek individët me ankth funksional ose stres kronik duke e përgatitur gradualisht trupin për gjumë.

Ndërveprimet dhe gabimet e shpeshta

Një nga gabimet më të zakonshme në përdorimin e suplementeve të aminoacideve është kombinimi i substancave me efekte fiziologjike antagonistë në të njëjtën periudhë kohore pa marrë parasysh mekanizmat e përthithjes dhe transportit të tyre në sistemin nervor qendror. Një shembull tipik është marrja e njëkohshme e L-tirozinës dhe triptofanit, e cila çon në konkurrencë për transportuesin e zakonshëm neutral të aminoacideve (LAT-1) në barrierën hemato-encefalike. Si rezultat, depërtimi i secilit aminoacid në tru zvogëlohet dhe sinteza e neurotransmetuesve përkatës, përkatësisht dopaminës/noradrenalinës (nga tirozina) dhe serotoninës/melatoninë (nga triptofani), zvogëlohet duke zvogëluar efektivitetin klinik të të dyjave.

Një tjetër gabim i zakonshëm është përdorimi i aminoacideve me efekte stimuluese në kohë të papërshtatshme të ditës. Administrimi i aminoacideve me zinxhir të degëzuar (leucinë, izoleucinë, valinë) në mbrëmje ose para gjumit mund të parandalojë hyrjen e triptofanit në tru, pasi ato konkurrojnë drejtpërdrejt me të për të njëjtët transportues. Kjo ndërhyrje metabolike çon në një ulje të

sintezës së serotoninës dhe melatoninës, duke përkeqësuar cilësinë e gjumit dhe duke rritur rrezikun e pagjumësisë, veçanërisht tek individët me stres kronik ose çrregullime të ritmit cirkadian.

Gjithashtu, shpesh ka mungesë të kohës së administrimit të aminoacideve sipas qëllimit terapeutik, psh. përdorimi i L-tirozinës në mbrëmje e cila mund të rrisë vigjilencën, ankthin ose takikardinë, ose përdorimi i triptofanit gjatë ditës, i cili mund të shkaktojë përgjumje dhe ulje të përqendrimit. Këto gabime theksojnë rëndësinë e personalizimit të orarit të suplementimit bazuar në funksionin biologjik, ritmet cirkadiane dhe nevojat individuale të pacientit.

Në praktikën profesionale, këto ndërveprime shpesh nënvlerësohen, duke çuar në përfundime të gabuara në lidhje me "mungesën e efektit" të suplementit, ndërsa problemi i vërtetë qëndron në kohën e gabuar të administrimit dhe kombinimin e papërshtatshëm të përbërësve. Për këtë arsye, këshillat nga profesionistët e shëndetit duhet të përfshijnë jo vetëm zgjedhjen e suplementit, por edhe kohën dhe shmangien e kombinimeve konkurruese.

TABELA PËRMBLEDHËSE – AMINOACIDET SIPAS ORARIT

<i>Aminoacidi</i>	<i>Koha optimale</i>	<i>Efekti kryesor</i>	<i>Kujdes</i>
<i>L-tirozinë</i>	Mëngjes	Fokus, energji mendore	Jo në mbrëmje
<i>L-karnitinë</i>	Mëngjes	Energji metabolike	Aktivizuese
<i>BCAA</i>	Drekë	Rikuperim muskolor	Jo para gjumit
<i>Glutaminë</i>	Me vakte	Shëndet intestinal	Dozë e ndarë
<i>L-teaninë</i>	Pasdite	Qetësim pa sedacion	
<i>Triptofan</i>	Mbrëmje	Induksion gjumi	Jo ditën
<i>Glicinë</i>	Para gjumit	Gjumë i thellë	Dozë e ulët

TABELË PËRMBLEDHËSE GABIMESH KRITIKE ME AMINOACIDET

GABIMI	PASOJA
L-TIROZINË NË MBRËMJE	Insomnia
AMINOACIDET ME ZINXHIR TË DEGËZUAR	Ulje melatonine
TRIPTOFAN NË MËNGJES	Përgjumje
KARNITINË NATËN	Aktivizim i padëshiruar
KOMBINIM TIROZINË + TRIPTOFAN	Konkurrencë metabolike

Kronofarmakologjia e bimëve

Ndryshe nga ilaçet sintetike me një përbërës të vetëm, suplementet bimore karakterizohen nga një përbërje fitokimike komplekse, e cila përfshin kombinime të ndryshme të metabolitëve sekondarë me veprim farmakologjik shumëplanësh. Këto komponime bioaktive ndërhyjnë njëkohësisht në sistemet nervore, endokrine dhe metabolike duke ndikuar në mekanizmat rregullatorë të ndjeshëm ndaj kohës biologjike.

Për këtë arsye, koha e administrimit të suplementeve bimore përbën një faktor me rëndësi të vërtetë klinike pasi bashkëvepron drejtpërdrejt me ritmet cirkadiane të kortizolit, melatoninës, insulinës, si dhe me ekuilibrin e aktivitetit autonom simpatik/parasimpatik.

Neglizhimi i kohës së administrimit mund të shkaktojë që edhe një suplement bimore që konsiderohet i sigurt dhe potencialisht efektiv të shoqërohet me efekte të padëshiruara të tilla si pagjumësia, nervozizmi, përgjumja gjatë ditës ose efektiviteti i reduktuar terapeutik duke kompromentuar rezultatin klinik dhe këshillat profesionale.

Bimët stimuluese dhe adaptogjene

Bimët adaptogjene dhe stimuluesit bimore veprojnë kryesisht duke moduluar boshtin hipotalamik-hipofizar-adrenal (HPA-boshti hipotalamik-hipofizar-adrenal) dhe duke ndikuar në sekretimin e kortizolit. Kortizoli ka një ritëm fiziologjik cirkadian, me vlera më të larta në orët e para të mëngjesit dhe një rënie progresive gjatë gjithë ditës. Për këtë arsye, suplementet që rrisin vigjilencën, energjinë mendore dhe rezistencën ndaj stresit duhet të merren në mëngjes ose në fillim të pasdite për të përforcuar këtë ritëm natyror dhe jo për ta prishur atë.

Panax ginseng është një nga adaptogjenët më të studiuar dhe përdoret gjerësisht për të përmirësuar performancën mendore dhe fizike. Marrja e tij në fund të ditës shoqërohet me një rrezik më të lartë të pagjumësisë dhe nervozizmit, ndërsa marrja e tij në mëngjes shoqërohet me përqendrim dhe qëndrueshmëri të përmirësuar gjatë gjithë ditës. E njëjta logjikë vlen edhe për *Rhodiola rosea*, e cila është veçanërisht efektive në uljen e lodhjes mendore, por mund të shkaktojë hiperaktivitet nëse merret në pasdite ose në mbrëmje.

Eleutherococcus senticosus (ginseng siberian) dhe ***Lepidium meyenii*** (Maca) kanë profile të ngjashme energjizuese dhe shpesh përdoren në kontekstin e lodhjes kronike, stresit profesional dhe uljes së

vitalitetit. Këto bimë duhet të përdoren gjithashtu kryesisht në orët e para të ditës, shpesh me ushqim, për të shmangur efektet gastrointestinale.

Bimë stimuluese/adaptogjene – koha optimale për t'u marrë

Bima	Efekti kryesor	Koha optimale	Rrezik nëse merret gabim
<i>Panax ginseng</i>	Energji, përqendrim	Mëngjes	Pagjumësi
<i>Rhodiola rosea</i>	Ulje lodhjeje	Paradite	Ankth, insomni
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Rezistencë ndaj stresit	Mëngjes	Hiperaktivitet
<i>Lepidium meyenii</i>	Vitalitet, libido	Mëngjes	Çrregullim gjumi

Bimë qetësuese dhe gjumëdhënëse

Në kontrast të plotë me adaptogjenët, bimët qetësuese veprojnë duke stimuluar sistemin parasimpatik dhe receptorët GABA-ergjikë, duke favorizuar relaksim dhe duke nxitur gjumin. Këto efekte janë në përputhje me rritjen fiziologjike të melatoninës në mbrëmje kështu që koha e marrjes është thelbësore.

Valeriana officinalis është ndër bimët më të përdorura për pagjumësinë funksionale. Studimet tregojnë se efektiviteti i saj është më i lartë kur merret 30-90 minuta para gjumit, ndërsa përdorimi gjatë ditës mund të shkaktojë përgjumje dhe ulje të përqendrimit. *Passiflora incarnata* dhe *Melissa officinalis* kanë profile qetësuese më të buta dhe shpesh përdoren për ankth të lehtë dhe pagjumësi të lidhur me stresin.

Humulus lupulus (humulusi) përdoret shpesh në kombinim me valerianën, duke rritur efektin qetësues pa rritur rrezikun e varësisë, ndryshe nga benzodiazepinat.

Bimë qetësuese - koha dhe përdorimi klinik

Bima	Indikacion	Koha optimale	Gabim i shpeshtë
<i>Valeriana officinalis</i>	Pagjumësi	Para gjumit	Marrje ditore
<i>Passiflora incarnata</i>	Ankth, gjumë	Mbrëmje	Dozë e ulët
<i>Melissa officinalis</i>	Stres nervor	Pasdite/mbrëmje	Marrje e parregullt
<i>Humulus lupulus</i>	Gjumë jo cilesor	Para gjumit	Përdorim i vetëm

Bimët që mbështesin funksionin kognitiv dhe qarkullimin cerebral

Funksioni njohës dhe qarkullimi cerebral ndjekin gjithashtu një ritëm ditor, me një nevojë më të lartë për perfuzion dhe aktivitet neuronal gjatë orëve aktive të ditës. Për këtë arsye bimë të tilla si Ginkgo biloba dhe Bacopa monnieri duhet të merren në mëngjes ose pasdite.

Ginkgo biloba përmirëson mikroqarkullimin cerebral dhe përdoret në çrregullimet e kujtesës dhe përqendrimit. Marrja e saj në mbrëmje nuk rekomandohet, pasi mund të ndikojë negativisht në cilësinë e gjumit. Ndërsa Bacopa monnieri, ndryshe nga Ginkgo biloba kërkon përdorim afatgjatë për të treguar efektet e saj, rekomandohet të merret gjatë orëve aktive të ditës për të mbështetur më mirë funksionin njohës dhe vigjilencën mendore.

Bimët që mbështesin funksionin kognitiv

<i>Bima</i>	<i>Efekti</i>	<i>Koha optimale</i>	<i>Kohëzgjatja</i>
<i>Ginkgo biloba</i>	Kujtesë	Mëngjes	6–12 javë
<i>Bacopa monnieri</i>	Memorie afatgjatë	Mëngjes/drekë	≥8 javë

Bimë me ndikim në metabolizmin e glukozës dhe homeostazën glicemike

Bimët që ndikojnë në metabolizmin e glukozës dhe oreksin duhet të merren në sinkron me vaktet. Gymnema sylvestre dhe berberina janë shembuj tipikë të suplementeve që funksionojnë më mirë kur merren para ose gjatë vakteve, pasi ato bashkëveprojnë drejtpërdrejt me thithjen e glukozës dhe sekretimin e insulinës.

Berberina në veçanti ka treguar efikasitet të krahasueshëm me metforminën në disa studime por kërkon ndarje të dozave gjatë gjithë ditës për të ruajtur nivele të qëndrueshme në plazmë.

Bimë metabolike

BIMA	EFEKTI	KOHA OPTIMALE	VËREJTJE
GYMHEMA	Ndihmon në uljen e dëshirës për sheqer dhe mbështet kontrollin e glicemisë	Para vakteve	Doza të ndara gjatë dites
BERBERINA	Ul gliceminë	Rekomandohet të merret me ushqim për të përmirësuar tolerancën gastrointestinale	Preferohet shpërndarja e dozës gjatë ditës dhe jo marrja e një doze të vetme.
KANELLA	Ndihmon në përmirësimin e ndjeshmërisë ndaj insulinës	Me ushqim	Preferohet përdorimi i <i>Cinnamomum verum</i> për shkak të përmbajtjes më të ulët të kumarinës.

Gabime të shpeshta në praktikën klinike

Një nga gabimet më të zakonshme është përdorimi i adaptogjenëve në mbrëmje dhe qetësuesve në mëngjes, duke çuar në çrregullime të ritmit gjumë-zgjim. Një problem tjetër i zakonshëm është mosndarja e dozave për suplementet metabolike siç është berberina ose neglizhimi i ndërveprimeve me ilaçet kardiovaskulare dhe psikotrope.

- **Ginseng (Panax ginseng)**– Roli: përforcues i energjisë dhe përqendrimit. Merret në mëngjes ose në fillim të pasdites; përndryshe mund të ndërhyjë në gjumë. Ekspertët rekomandojnë ta merrni në mëngjes dhe ta përdorni në cikël për 6-8 javë me një pushim për të ruajtur efektivitetin.
- **Valeriana (Valeriana officinalis)** – Roli: qetësues dhe ndihmës për gjumë. Merret para gjumit (30 minuta - 2 orë para gjumit) për efekt optimal relaksues. Nuk rekomandohet në mëngjes (mund të shkaktojë përgjumje) Përdorimi i tij në mbrëmje zvogëlon kohën për të rënë në gjumë dhe përmirëson cilësinë e gjumit.

- **Shafran i Indisë (piperinë/kurkuminë)** – Roli: antioksidant dhe anti-inflamator. Këshillohet që ta merrni me ushqim (sidomos me yndyrnat) për të rritur përthithjen. Nëse e merrni në mëngjes ose në drekë me një vakt të pasur me yndyrë, do të rrisni përthithjen e kurkuminës.
- **Ginkgo biloba**– Roli: përmirëson qarkullimin cerebral dhe kujtesën. Forma e rekomanduar është në mëngjes, pasi mund të ketë një efekt të lehtë stimulues. Marrja e tij në orët e para të ditës mund të mbështesë vigjilencën dhe energjinë mendore duke shmangur ndikimin negativ në gjumë gjatë natës.

TABELA PËRMBLEDHËSE E VITAMINAVE/MINERALEVE/BIMËVE

ORA E DITËS	VITAMINA	MINERALE	AMINOACIDE	SUPLEMENTE BIMORE	ARSYE KRONOBIOLOGJIKE	KUJDES PRAKTIK
06:00–10:00 (MËNGJES)	B-kompleks (B1–B12) Vitamina D Vitamina C (½ dozë)	Hekur Zink Jod	L-tirozinë L-karnitinë	Ginseng Rhodiola rosea Ginkgo biloba Maca	↑ Kortizol fiziologjik ↑ Dopaminë dhe noradrenalinë ↑ Metabolizëm dhe vigjilencë	Jo sedative Jo triptofan
12:00–15:00 (DREKË)	Vitamina A Vitamina E Vitamina K Vitamina C (½ dozë)	Kalcium Selen Krom	BCAA Glutaminë	Omega-3 CoQ10 Berberinë Bacopa monnieri Kanellë	↑ Sekretim i insulinës ↑ Anabolizëm metabolik ↑ Aktivitet tretës	Ndaj dozat e kalciumit Kujdes ndërveprime
16:00–18:00 (PASDITE)	Vitamina C (dozë e vogël)		L-teaninë	Melissa officinalis Passiflora incarnata	Tranzicion drejt aktivitetit parasimpatik Ulje e stresit	Jo stimulues
20:00–23:00 (MBRËMJE)	Vitamina B6 (dozë e vogël)	Magnez (glicinat / taurat)	Triptofan Glicinë	Valerianë Humulus lupulus Melatoninë	↑ Melatoninë endogjene ↑ Aktivitet GABAergjik Dominancë parasimpatike	Jo tirozinë Jo BCAA

Tema 4

Kronofarmakologjia e suplementeve ushqimore sipas sistemeve të organizmit

Trupi i njeriut funksionon si një rrjet sistemesh të ndërlidhura, ku secili sistem ka ritme specifike funksionale gjatë një periudhe 24-orëshe. Këto ritme përcaktojnë jo vetëm aktivitetin maksimal biologjik të sistemit, por edhe kohën optimale për ndërhyrjen e suplementeve. Kronofarmakologjia e suplementeve sipas sistemeve synon të maksimizojë përfitimin terapeutik duke respektuar fiziologjinë natyrore të organizmit dhe duke minimizuar efektet e padëshiruara.

4.1. Sistemi nervor qendror dhe periferik

Sistemi nervor qendror dhe periferik përbëjnë rrjetin kryesor të kontrollit të trupit, duke integruar informacionin shqisor, motorik, autonom, emocional dhe kognitiv. Truri dhe sistemi nervor nuk funksionojnë vazhdimisht gjatë një periudhe 24-orëshe, por ndjekin ritme shumë të rregullta cirkadiane, të cilat ndikojnë në vigjilencë, humor, përqendrim, dhimbje, gjumë, autonomi kardiovaskulare dhe funksion imunitar.

Në praktikën klinike, shumë simptoma neurologjike dhe neuropsikiatrike përkeqësohen ose përmirësohen në kohë të caktuara të ditës, gjë që shpesh anashkalohet. Kronofarmakologjia e suplementeve në sistemin nervor nuk synon stimulimin e pakontrolluar të trurit por harmonizimin e neurotransmetuesve me orën biologjike neuronale.

Ritmet cirkadiane të trurit

Truri është organi më i ndjeshëm ndaj ritmeve cirkadiane. Aktiviteti kortikal, përdorimi i glukozës si burim energjie nga truri dhe prodhimi i neurotransmetuesve ndryshojnë ndjeshëm nga mëngjesi në darkë.

Në mëngjes dhe paradite, truri është i orientuar drejt vigjilencës, përqendrimit, përpunimit kognitiv dhe reagimit ndaj mjedisit. Në këtë fazë, neurotransmetuesit stimulues funksionalë si dopamina, norepinefrina dhe glutamati dominojnë në nivele fiziologjike.

Në mbrëmje dhe natën, truri hyn në një gjendje rikuperimi, ku aktiviteti kortikal zvogëlohet, sistemi limfatik aktivizohet dhe aktiviteti i neurotransmetuesve frenues si GABA dhe glicina rritet. Melatonina luan një rol qendror jo vetëm në gjumë, por edhe në neuroproteksionin dhe rregullimin inflamator të trurit.

Ndërprerja e këtij cikli është në rrënjë të pagjumësisë, ankthit, depresionit, dhimbjes kronike, migrenës dhe lodhjes kronike.

Neurotransmetuesit dhe koha

Dopamina është një neurotransmetues kyç për motivimin, përqendrimin dhe energjinë mendore. Ajo ka aktivitetin më të lartë funksional në mëngjes dhe në fillim të pasdites. Mbështetja e sintezës së dopaminës në mbrëmje është e papërshtatshme, pasi mund të shkaktojë pagjumësi dhe hiperaktivitet nervor.

Serotonina është e lidhur ngushtë me humorin, impulsivitetin dhe boshtin zorrë-tru. Ajo prodhohet kryesisht gjatë ditës dhe shërben si pararendëse e melatoninës gjatë natës. Ndërprerja e këtij tranzicioni është një nga shkaqet kryesore të çrregullimeve të gjumit dhe humorit.

GABA është neurotransmetuesi kryesor frenues dhe është më fiziologjikisht aktiv në mbrëmje dhe natën. Rritja e aktivitetit të GABA-s në mëngjes mund të shkaktojë përgjumje, ulje të vigjilencës dhe ulje të performancës fizike dhe mendore gjatë ditës.

Sistemi nervor autonom

Simpatik vs parasimpatik

Sistemi nervor autonom është ura lidhëse midis trurit dhe organeve periferike. Gjatë ditës, dominon sistemi simpatik, i cili e përgatit trupin për aktivitet, ndërsa natën dominon sistemi parasimpatik, i cili mbështet rikuperimin dhe tretjen.

Disautonomia, e pranishme në COVID-in e zgjatur, ankthin kronik, fibromialgjinë dhe sindromën e lodhjes, karakterizohet nga aktivizimi i papërshtatshëm i sistemit simpatik në mbrëmje dhe natën. Tek këta pacientë, suplementimi i administruar në mënyrë të papërshtatshme në kohë mund t'i përkeqësojë ndjeshëm simptomat.

Krono-suplementimi në sistemin nervor

Në mëngjes, qëllimi është aktivizimi fiziologjik i trurit pa hiperstimulim. Vitaminat B, veçanërisht B1, B6 dhe B12, janë thelbësore për metabolizmin neuronal dhe sintezën e neurotransmetuesve. Marrja e tyre në mëngjes përmirëson energjinë mendore dhe përqendrimin.

Acetil-L-karnitina dhe L-tirozina mbështesin funksionin mitokondrial dhe sintezën e dopaminës dhe norepinefrinës. Ato janë të përshtatshme për përdorim vetëm në orët e mëngjesit dhe nuk duhet të përdoren në mbrëmje.

Gjatë drekës, suplementet neuroprotektive dhe anti-inflamatore janë më të përshtatshme. Omega-3 përmirësojnë rrjedhshmërinë e membranave neuronale dhe zvogëlojnë neuroinflamacionin. Polifenolet dhe kurkumina mbështesin funksionin endotelial cerebral dhe mbrojnë trurin nga stresi oksidativ.

Në pasdite, fokusi zhvendoset në stabilizimin neuro-autonomik. L-theanina ndihmon në balancimin e valëve alfa të trurit, duke zvogëluar ankthin pa shkaktuar qetësim. Magnezi ndihmon në uljen e hiper-ngacmueshmërisë neuronale dhe dhimbjes neurogjenike.

Në mbrëmje, qëllimi është të aktivizohen mekanizmat frenues dhe restaurues të trurit. Glicina dhe magnezi mbështesin neurotransmetimin frenues dhe përmirësojnë cilësinë e gjumit. Melatonina përdoret vetëm kur është e indikuar, në doza të ulëta, për të shmangur desensibilizimin e receptorëve.

Sistemi nervor periferik

Nervat periferike kanë një kapacitet rigjenerues, por ky proces ndodh kryesisht natën.

Vitamina B12, acidi alfa-lipoik dhe omega-3 janë thelbësore për shëndetin e mielinës dhe aksoneve nervore.

Në neuropatitë diabetike, neuropatitë me COVID të zgjatur dhe neuropatitë funksionale, suplementet rigjeneruese duhet të merren gjatë ditës ndërsa mbrëmja është e rezervuar për lehtësimin e dhimbjeve dhe përmirësimin e gjumit.

Sistemi nervor në sëmundje specifike

Në çrregullimet e ankthit dhe panikut, ka hiperaktivitet simpatik në mbrëmje. Qasja kronobiologjike synon të zvogëlojë stimulimin e pasdites dhe të aktivizojë mekanizmat frenues të natës.

Në depresion, një rënie e aktivitetit dopaminergjik vërehet shpesh në mëngjes. Rritja e neurotransmetuesve stimulues ndodh në fillim të ditës.

Në COVID-in të zgjatur ka neuroinflamacion, disautonomi dhe lodhje mendore. Suplementet duhet të ndahen qartë midis mbështetjes së energjisë gjatë ditës dhe rikuperimit gjatë natës.

FAZA E DITËS	FOKUS NEUROLOGJIK	SUPLEMENTET
MËNGJES	Vigjilencë & fokus	B-kompleks, L-tirozinë
DREKË	Mbrojtja e sistemit nervor	Omega-3, Polifenole
PASDITE	Stabilizim autonom	L-teaninë, Magnez
MBRËMJE	Gjumë & rikuperim	Magnez, Glicinë, Melatoninë

4.2. Sistemi endokrin (Hormonal)

Sistemi endokrin përfaqëson mekanizmin qendror të rregullimit biologjik të organizmit, duke koordinuar rritjen, metabolizmin, riprodhimin, reagimin ndaj stresit, gjumin dhe homeostazën e energjisë. Ndryshe nga sistemet e tjera, sistemi endokrin funksionon nëpërmjet sinjaleve hormonale që varen thellësisht nga koha, duke e bërë atë një nga sistemet më të ndjeshme ndaj ritmeve cirkadiane.

Çdo hormon ka një profil specifik të sekretimit ditor, dhe ndërhyrjet plotësuese që nuk e marrin parasysh këtë kronobiologji rrezikojnë të jenë joefektive ose të përkeqësojnë çekuilibrin hormonal. Për këtë arsye, qasja kronofarmakologjike ndaj sistemit endokrin nuk synon të "rrisë" ose "ulë" artificialisht hormonet, por më tepër të sinkronizojë mbështetjen biologjike me orën natyrale endokrine.

Aksi Hipotalamus-Hipofizor

Hipotalamusi dhe gjëndra e hipofizës përbëjnë qendrën rregullatore të sistemit endokrin dhe funksionojnë si një ndërfaqe midis sistemit nervor dhe atij hormonal. Ky bosht ndjek ritmet cirkadiane të drejtuara nga ora qendrore biologjike në hipotalamus, e cila merr sinjale nga drita, gjumi, ushqimi dhe stresi.

Gjatë mëngjesit, hipotalamusi është i orientuar drejt aktivizimit fiziologjik, duke stimuluar sekretimin e hormoneve që rrisin energjinë, vigjilencën dhe metabolizmin. Gjatë mbrëmjes dhe natës, fokusi zhvendoset drejt frenimit, rikuperimit dhe riparimit, me një ulje të hormoneve stimuluese dhe një rritje të atyre rigjeneruese.

Ndërprerja e këtij boshti, si në stresin kronik, pagjumësinë ose punën me turne, çon në çekuilibër hormonal shumësisht, i cili manifestohet klinikisht si lodhje kronike, çrregullime metabolike, infertilitet funksional dhe çrregullime të humorit.

Boshti i stresit (HPA)

Boshti hipotalamik-hipofizar-adrenal (HPA) rregullon përgjigjen ndaj stresit nëpërmjet sekretimit të kortizolit. Kortizoli ndjek një ritëm shumë të qartë cirkadian, duke arritur kulmin në orët e para të mëngjesit dhe duke u ulur gradualisht gjatë ditës, duke arritur nivelin e tij më të ulët gjatë natës.

Ky ritëm është thelbësor për energjinë gjatë ditës dhe gjumin e natës. Në stresin kronik, ky model ndërpritet, duke çuar në kortizol të ulët në mëngjes dhe kortizol të lartë në mbrëmje, një profil i shoqëruar me lodhje, ankth, pagjumësi dhe rezistencë ndaj insulinës.

Në këtë kontekst, suplementet që mbështesin boshtin HPA duhet të merren në kohë të ndryshme sipas efektit të tyre. Adaptogjenët stimulues përdoren në mëngjes për të mbështetur përgjigjen fiziologjike ndaj stresit, ndërsa suplementet qetësuese përdoren në mbrëmje për të rivendosur ritmet normale të kortizolit.

Gjendra tiroide

Hormonet tiroide janë rregullatorët kryesorë të metabolizmit bazal dhe ndjekin një ritëm ditor të ndikuar nga boshti hipotalamik-hipofizar-tiroide. Sekretimi i TSH është më i lartë gjatë natës dhe ulët gjatë ditës, ndërsa efektet metabolike të T3 dhe T4 manifestohen kryesisht gjatë ditës.

Për këtë arsye, mbështetja plotësuese për tiroiden duhet të përqendrohet në orët e ditës kur metabolizmi është aktiv. Jodi, seleni dhe zinku janë kofaktorë thelbësorë për sintezën dhe aktivizimin e hormoneve tiroide dhe tolerohen më mirë në mëngjes ose në mesditë. Marrja e tyre në mbrëmje mund të ndërhyjë në gjumë tek individët e ndjeshëm.

Në sëmundjet autoimmune të tiroides, siç është sëmundja e Hashimotos, qëllimi nuk është stimulimi i gjëndrës, por modulimi i sistemit imunitar dhe zvogëlimi i inflamacionit, duke respektuar kronobiologjinë.

Gjendra endokrine

Pankreasi endokrin rregullon nivelet e sheqerit në gjak nëpërmjet insulinës dhe glukagonit.

Ndjeshmëria ndaj insulinës është më e lartë në mëngjes dhe bie në mbrëmje, duke e bërë përpunimin e glukozës shumë më efikas gjatë gjithë ditës.

Kjo kronobiologji ka implikime të drejtpërdrejta për suplementet metabolike. Suplementet që përmirësojnë ndjeshmërinë ndaj insulinës janë më efektive kur merren në mëngjes ose para vakteve të mëdha, ndërsa çdo stimulim metabolik në mbrëmje përkeqëson kontrollin glicemik dhe gjumin.

Hormonet e gjumit dhe të rikuperimit

Melatonina dhe hormoni i rritjes

Melatonina dhe hormoni i rritjes janë hormone kyçe për rikuperimin gjatë natës. Melatonina fillon të rritet në mbrëmje, në mungesë të dritës, dhe koordinon gjumin, imunitetin dhe riparimin qelizor.

Hormoni i rritjes sekretohet kryesisht gjatë gjumit të thellë dhe është thelbësor për rigjenerimin e indeve, metabolizmin e lipideve dhe shëndetin muskuloskeletor.

Çdo ndërhyrje plotësuese në mbrëmje duhet t'i mbështesë këto hormone, jo t'i frenojë ato. Për këtë arsye, suplementet stimuluese hormonale ose metabolike nuk rekomandohen në këtë fazë.

Sistemi endokrin në sëmundjet kronike

Në sindromën metabolike dhe obezitetin, ekziston një çekuilibër i thellë midis insulinës, leptinës dhe kortizolit, i shoqëruar me prishje të ritmeve cirkadiane. Qasja kronobiologjike synon të rivendosë ndjeshmërinë hormonale gjatë ditës dhe të përmirësojë gjumin e natës.

Në sëmundjet autoimmune endokrine, fokusi është në modulimin imunitar dhe shmangien e stimulimit hormonal jonormal.

Në COVID-in e zgjatur, shumë pacientë shfaqin mosfunksionim të boshtit HPA dhe çrregullime të melatoninës, duke e bërë kronoplotësimin një element kyç të shërimit.

TABELA – SISTEMI ENDOKRIN

Faza e ditës	Fokus hormonal	Suplementet më të përshtatshme
<i>Mëngjes</i>	Aktivizim & metabolizëm	Vit. D, B-kompleks, Adaptogjenë
<i>Drekë</i>	Metabolizëm & tiroide	Jod, Selen, Omega-3
<i>Pasdite</i>	Stabilizim hormonal	Magnez
<i>Mbrëmje</i>	Gjumë & rikuperim	Magnez, Glicinë, Melatoninë

4.3. Sistemi kardiovaskular

Sistemi kardiovaskular përfaqëson një nga sistemet biologjike më të ndjeshme ndaj kohës. Funkzioni kardiak, toni vaskular, presioni arterial, agregimi i trombociteve dhe përgjigja inflamatore vaskulare nuk janë konstante gjatë 24 orëve, por ndjekin ritme cirkadiane të përcaktuara mirë. Këto ritme shpjegojnë pse ngjarjet akute kardiovaskulare, të tilla si infarkti i miokardit, aritmitë dhe goditjet cerebrale, ndodhin më shpesh në orët e para të mëngjesit.

Në praktikën klinike, fokusi shpesh vendoset vetëm në tensionin e gjakut ose vlerat e lipideve në serum, por provat bashkëkohore tregojnë se koha e ndërhyrjes terapeutike dhe plotësuese është një faktor kyç në rrezikun dhe menaxhimin kardiovaskular. Qasja kronofarmakologjike synon të mbështesë sistemin kardiovaskular kur është më i ekspozuar ndaj stresit fiziologjik dhe të shmangë ndërhyrjet e panevojshme gjatë fazave të rimëkëmbjes gjatë natës.

Ritmet cirkadiane të zemrës dhe të presionit të gjakut

Presioni i gjakut ndjek një ritëm karakteristik ditor, me vlera më të ulëta gjatë natës dhe një rritje të shpejtë në orët e para të mëngjesit, një fenomen i njohur si "rritja e presionit të gjakut në mëngjes". Kjo

rritje fiziologjike shoqërohet me rritje të rrahjeve të zemrës, aktivitetit simpatik dhe grumbullimit të trombociteve, duke rritur rrezikun e ngjarjeve akute kardiovaskulare.

Tek individët me hipertension, diabet, obezitet ose COVID të zgjatur, ky ritëm shpesh është i çrregullt, me mungesë të rënies së tensionit të gjakut gjatë natës (" modeli jo-dipper"). Ky çrregullim shoqërohet me një rrezik më të lartë të dëmtimit endotelial, hipertrofisë ventrikulare dhe ndërlikimeve cerebrovaskulare.

Endoteli, inflamacioni dhe koha

Endoteli vaskular është një organ metabolikisht aktiv që rregullon tonin vaskular, koagulimin dhe inflamacionin. Funkzioni endotelial ndikohet fuqimisht nga ritmet cirkadiane, stresi oksidativ dhe gjumi. Gjatë ditës, endoteli është më i ekspozuar ndaj stresit hemodinamik dhe inflamator, ndërsa natën ndodhin procese rikuperimi dhe riparimi.

Inflamacioni kronik vaskular është baza e aterosklerozës dhe përkeqësohet nga çrregullimi i gjumit, rezistenca ndaj insulinës dhe disbioza e zorrëve. Për këtë arsye, suplementet anti-inflamatore dhe antioksiduese duhet të merren në kohë që mbështesin funksionin endotelial pa ndërhyrë në ritmet e natës.

Krono-suplementimi në sistemin kardiovaskular

Në mëngjes, trupi përballet me një rritje fiziologjike të presionit të gjakut dhe aktivitetit simpatik. Në këtë fazë, suplementet që mbështesin funksionin e energjisë miokardiale dhe elasticitetin vaskular janë më të përshtatshmet. Koenzima Q10 luan një rol kyç në prodhimin e energjisë mitokondriale në qelizat kardiake dhe është veçanërisht e dobishme në mëngjes, kur rritet kërkesa e zemrës për energji.

Kompleksi i vitaminës B mbështet metabolizmin e homocisteinës dhe funksionin nervor autonom.

Në kohën e drekës, kur përthithja gastrointestinale është optimale, suplementet që ndikojnë në lipide dhe inflamacion vaskular janë më efektive. Omega-3 zvogëlon trigliceridet, përmirëson funksionin endotelial dhe zvogëlon inflamacionin sistematik. Polifenolet, të tilla si resveratroli dhe flavonoidet, mbrojnë endotelin nga stresi oksidativ dhe përmirësojnë elasticitetin vaskular. Marrja e tyre me ushqim rrit ndjeshëm biodisponueshmërinë.

Në pasdite, fokusi zhvendoset te stabilizimi hemodinamik. Tek individët me hipertension ose stres të lartë, magnezi ndihmon në relaksim të muskujve të lëmuar të enëve të gjakut dhe zvogëlon tonin simpatik, pa shkaktuar hipotension të papritur.

Në mbrëmje, qëllimi nuk është stimulimi kardiovaskular por rikuperimi dhe rregullimi autonom.

Marrja e suplementeve stimuluese në këtë fazë mund të përkeqësojë pagjumësinë dhe të rrisë rrezikun e aritmive gjatë natës. Magnezi dhe glicina ndihmojnë në stabilizimin e rrahjeve të zemrës dhe përmirësimin e gjumit, ndërkohë që ndikojnë pozitivisht edhe në presionin e gjakut gjatë natës.

Sistemi kardiovaskular në sëmundje specifike

Në hipertensionin arterial, problemi nuk është vetëm vlera mesatare e presionit, por edhe ritmi i tij ditor. Qasja kronobiologjike synon të zvogëlojë rritjen e mëngjesit dhe të rivendosë uljen fiziologjike të natës.

Në dislipideminë dhe arteriosklerozën, inflamacioni dhe oksidimi i LDL-së janë procese që ndodhin kryesisht gjatë ditës. Shtesat antioksiduese dhe moduluese të lipideve janë më efektive kur merren gjatë ditës.

Në pacientët me COVID të zgjatur shumë pacientë shfaqin mosfunksionim endotelial, takikardi, intolerancë ortostatike dhe ndryshueshmëri të parregullt të rrahjeve të zemrës. Tek këta pacientë, suplementimi duhet të jetë i kujdesshëm, i orientuar drejt mbështetjes mitokondriale në mëngjes dhe relaksimit autonom në mbrëmje.

Koagulimi, tromboza dhe koha

Agregimi i trombociteve është më i lartë në orët e para të mëngjesit, duke kontribuar në rrezikun e ngjarjeve trombotike. Omega-3 dhe disa polifenole kanë efekte të lehta antitrombotike dhe janë më të përshtatshme për përdorim gjatë ditës, ndërsa përdorimi i tyre në mbrëmje duhet të individualizohet, veçanërisht tek pacientët që marrin terapi antikoagulante.

TABELA – SISTEMI KARDIOVASKULAR

Faza e ditës	Fokus kardiovaskular	Suplementet më të përshtatshme
<i>Mëngjes</i>	Energji & tonus vaskular	CoQ10, B-kompleks
<i>Drekë</i>	Lipide & inflamacion	Omega-3, Polifenole
<i>Pasdite</i>	Stabilizim hemodinamik	Magnez
<i>Mbrëmje</i>	Rikuperim & autonomi	Magnez, Glicinë

4.4. Sistemi metabolik dhe glicemik

Sistemi metabolik përfaqëson mekanizmin qendror për prodhimin, shpërndarjen dhe shfrytëzimin e energjisë në trup. Ai përfshin rregullimin e glukozës, insulinës, lipideve, hormoneve të oreksit, funksionin mitokondrial dhe ndërveprimet me sistemin nervor dhe imunitar. Ky sistem varet thellësisht

nga ritmet cirkadiane, dhe çdo ndërprerje e këtyre ritmeve shoqërohet me çekuilibër glicemik, rezistencë ndaj insulinës dhe rrezik në rritje të sëmundjeve kronike.

Në praktikën klinike, fokusi shpesh vendoset vetëm në vlerat glicemike ose të HbA1c, por provat bashkëkohore tregojnë se koha e vakteve, aktiviteti fizik dhe suplementet janë një përcaktues metabolik, shpesh po aq i rëndësishëm sa marrja kalorike ose përbërja e ushqimit.

Ritmet cirkadiane të metabolizmit të glukozës

Ndjeshmëria ndaj insulinës ndjek një ritëm të qartë ditor. Ajo është më e larta në mëngjes dhe paradite dhe gradualisht bie gjatë gjithë ditës, duke arritur nivelin e saj më të ulët në mbrëmje dhe natën. Kjo do të thotë që trupi e përpunon glukozën shumë më me efikasitet gjatë ditës, ndërsa në mbrëmje e ruan atë më lehtë si yndyrë.

Sekretimi i insulinës, aktiviteti i GLUT4 (proteina transportuese e glukozës) dhe metabolizmi i glukozës në mëlçi sinkronizohen me këtë ritëm. Vaktet e vona, veçanërisht ato të pasura me karbohidrate, përbëjnë një stres të rëndë metabolik, duke rritur hipergliceminë postprandiale, hiperinsulineminë dhe inflamacionin metabolik.

Këto mekanizma shpjegojnë pse puna me turne, pagjumësia dhe ngrënia gjatë natës janë faktorë të fortë rreziku për obezitetin, diabetin e tipit 2 dhe sindromën metabolike.

Insulina, glukagoni dhe koha

Insulina dhe glukagoni funksionojnë në një ekuilibër dinamik. Gjatë ditës, veçanërisht pas vakteve, dominojnë insulina dhe përdorimi i glukozës nga qelizat. Natën, në kushte fiziologjike, aktiviteti i glukagonit rritet dhe ndodh mobilizimi i rezervave të energjisë.

Kur ky cikël ndërpritet, si në rastin e ngrënies së ushqimeve të lehta natën vonë ose stresit kronik, ndodh hiperinsulinemia e vazhdueshme, duke çuar në rezistencë ndaj insulinës dhe lodhje metabolike. Qasja kronofarmakologjike synon të mbështesë ndjeshmërinë ndaj insulinës gjatë ditës dhe të shmangë stimulimin metabolik gjatë natës.

Krono-suplementimi në sistemin metabolik

Në mëngjes, qëllimi kryesor është aktivizimi metabolik dhe përmirësimi i ndjeshmërisë ndaj insulinës. Vitamina D luan një rol kyç në funksionin e receptorëve të insulinës dhe metabolizmin e glukozës. Marrja e saj në mëngjes përputhet me ritmet hormonale dhe shmang ndërhyrjen në sekretimin e melatoninës.

Kompleksi i vitaminave B mbështet metabolizmin e karbohidrateve, funksionin mitokondrial dhe prodhimin e energjisë. Marrja e tij në mëngjes ndihmon në aktivizimin e përditshëm dhe zvogëlon lodhjen metabolike.

L-karnitina dhe acetyl-L-karnitina rrisin oksidimin e acideve yndyrore dhe janë veçanërisht të dobishme në mëngjes ose para aktivitetit fizik. Marrja e tyre në mbrëmje mund të jetë stimuluese dhe të ndërhyjë në gjumë.

Kontrolli i glicemisë postprandiale (rregullimi i niveleve të glukozës në gjak pas ngrënies së një vakti)

Gjatë drekës dhe vakteve kryesore, suplementet që ndikojnë në gliceminë pas ngrënies janë më efektive. Berberina zvogëlon prodhimin hepatic të glukozës dhe rrit ndjeshmërinë ndaj insulinës, duke imituar disa nga mekanizmat e metforminës. Marrja e saj para ose gjatë vakteve kryesore përmirëson ndjeshëm kontrollin e glicemisë.

Kromi përmirëson veprimin e insulinës në nivel qelizor dhe është veçanërisht i dobishëm kur merret me ushqim. Acidi alfa-lipoik mbështet funksionin mitokondrial dhe zvogëlon stresin oksidativ të shoqëruar me hipergliceminë.

Omega-3 zvogëlon inflamacionin metabolik dhe përmirëson profilin e lipideve duke luajtur një rol të rëndësishëm në sindromën metabolike.

Metabolizmi gjatë natës dhe gjumi

Natën trupi yne përpunon në mënyrë aktive glukozën. Në këtë fazë, përparësia metabolike është riparimi qelizor, rregullimi hormonal dhe rikuperimi mitokondrial. Çdo stimulim metabolik në mbrëmje përkeqëson rezistencën ndaj insulinës dhe cilësinë e gjumit.

Magnezi dhe glicina janë veçanërisht të rëndësishme në këtë fazë, pasi ato përmirësojnë ndjeshmërinë ndaj insulinës në mënyrë indirekte përmes përmirësimit të gjumit dhe uljes së kortizolit gjatë natës.

Melatonina, megjithëse është një hormon gjumi gjithashtu ka një rol në rregullimin e metabolizmit të glukozës-insulinës, por duhet të përdoret me kujdes tek pacientët me diabet.

Sistemi metabolik në sëmundje specifike

Në obezitetin dhe sindromën metabolike, ka inflamacion të vazhdueshëm dhe një ndryshim në ritmet cirkadiane. Qasja kronobiologjike synon të përmirësojë ndjeshmërinë ndaj insulinës gjatë ditës dhe të rivendosë gjumin e natës.

Në diabetin e tipit 2, kontrolli glicemik varet jo vetëm nga ilaçet, por edhe nga koha e vakteve dhe suplementeve. Ndërhyrjet e orientuara në kohë përmirësojnë ndjeshëm ndryshueshmërinë glicemike.

Në COVID-in që zgjat, mosfunksionimi mitokondrial dhe inflamacioni shpesh çojnë në intolerancë glicemike. Shtesat e energjisë merren në mëngjes, ndërsa mbrëmja është e rezervuar për rikuperim.

TABELA – SISTEMI METABOLIK DHE GLICEMIK

Faza e ditës	Fokus metabolik	Suplementet më të përshtatshme
<i>Mëngjes</i>	Aktivizim & ndjeshmëri insulinike	Vit. D, B-kompleks, L-karnitinë
<i>Drekë</i>	Kontroll postprandial	Berberinë, Krom, Omega-3
<i>Pasdite</i>	Stabilizim metabolik	Antioksidantë
<i>Mbrëmje</i>	Rikuperim & gjumë	Magnez, Glicinë

4.5. Sistemi tretës (gastrointestinal)

Sistemi gastrointestinal është një nga sistemet më komplekse biologjike dhe në të njëjtën kohë një nga më të ndjeshmit ndaj ritmeve cirkadiane. Ai përfshin stomakun, zorrën e hollë, zorrën e trashë, mikrobiotën e zorrëve, sistemin nervor enterik dhe një rrjet kompleks sinjalesh hormonale, imune dhe nervore që lidhen drejtpërdrejt me trurin, mëlçinë dhe sistemin imunitar. Për këtë arsye, çdo ndërhyrje ushqyese ose plotësuese në këtë sistem duhet të sinkronizohet me kohën biologjike, përndryshe rrezikon të jetë joefektive ose edhe e dëmshme.

Në kushte normale fiziologjike, trakti gastrointestinal funksionon në cikle të qarta ditore. Gjatë ditës, ai është i orientuar drejt tretjes, thithjes dhe metabolizmit të lëndëve ushqyese. Natën, veçanërisht gjatë fazave të gjumit të thellë, ai kalon në një modalitet riparues, pastrues dhe rregullues, ku aktivizohet kompleksi motorik migrues, mukoza e zorrëve rinovohet dhe mikrobiota stabilizohet.

Stomaku dhe sekrecioni acidik në varësi të orës

Sekretimi i acidit gastrik ndjek ritme të qarta cirkadiane me një rritje graduale në mëngjes dhe një kulm gjatë ditës, kur trupi është biologjikisht i përgatitur për të përpunuar ushqimin. Në mbrëmje dhe natën sekretimi i acidit duhet të ulet fiziologjikisht për të mbrojtur mukozën gastrike dhe për të lejuar gjumin. Kur ushqimet, suplementet ose stimuluesit merren vonë në mbrëmje, ky ritëm prishet dhe rritet rreziku i refluksit gastroezofageal, gastritit funksional dhe çrregullimeve të gjumit. Për këtë arsye, suplementet që stimulojnë sekretimin ose lëvizshmërinë gastrik nuk janë të përshtatshme për përdorim në mbrëmje.

Në mëngjes dhe paradite, enzimata tretëse betaina HCl (kur është e indikuar) dhe ekstraktet e hidhura bimore ndihmojnë në rregullimin e tretjes, veçanërisht tek pacientët me hipoklorhidri funksionale.

Marrja e tyre në këtë fazë është në përputhje me fiziologjinë gastrike dhe zvogëlon simptomat e fryrjes dhe rëndesës pas ngrënies.

Zorra e hollë, përthithja dhe koha

Zorra e hollë është vendi kryesor i thithjes së lëndëve ushqyese, vitaminave, mineraleve dhe shumicës së suplementeve. Kapaciteti i saj thithës është maksimal gjatë ditës, veçanërisht nga mëngjesi deri në mesditë, kur perfuzioni intestinal dhe aktiviteti enzimatik janë më të larta.

Kjo shpjegon pse suplementet që kërkojnë biodisponueshmëri të mirë siç janë vitaminat, mineralet dhe aminoacidet e tretshme në yndyrë, duhet të merren gjatë ditës dhe jo në mbrëmje. Marrja e tyre vonë mund të çojë në përthithje të dobët, fermentim të zorrëve dhe shqetësime gastrointestinale.

Glutamina luan një rol kyç në ruajtjen e integritetit të mukozës së zorrës së hollë dhe është veçanërisht e rëndësishme në kushtet e stresit, infeksionit ose inflamacionit. Marrja e saj gjatë ditës ndihmon në rigjenerimin e enterociteve pa ndërhyrë në proceset e pastrimit të zorrëve gjatë natës.

Zorra e trashë dhe mikrobiota

Zorra e trashë dhe mikrobiota e zorrëve janë veçanërisht aktive gjatë natës. Gjatë kësaj kohe, mikroorganizmat përfitojnë nga mungesa e ushqimit të ri për të fermentuar mbeturinat ushqimore dhe për të prodhuar metabolitë mbrojtës, siç janë acidet yndyrore me zinxhir të shkurtër. Këta metabolitë luajnë një rol vendimtar në ruajtjen e barrierës intestinale dhe në modulimin e sistemit imunitar. Për këtë arsye probiotikët dhe suplementet që ndikojnë në mikrobiotë është më mirë të merren në mbrëmje ose para gjumit. Marrja e tyre në këtë fazë mbështet ritmin natyror të mikrobiotës dhe zvogëlon rrezikun e fryrjes gjatë ditës.

Megjithatë, tek individët me disbiozë të rëndë ose sindromë të zorrës së irritueshme, përdorimi i prebiotikëve duhet të individualizohet, pasi fermentimi i tepërt mund të përkeqësojë simptomat veçanërisht nëse merren herët në ditë.

Boshti zorrë-tru dhe sistemi nervor enterik

Zorra dhe truri janë të lidhura nëpërmjet një rrjeti kompleks sinjalesh nervore, hormonale dhe imune, të njohur si boshti zorrë-tru. Sistemi nervor enterik funksionon si një "tru i dytë", me ritme autonome që ndjekin ciklin gjumë-zgjim.

Stresi kronik, ankthi dhe çrregullimet e gjumit ndikojnë drejtpërdrejt në lëvizshmërinë e zorrëve, ndjeshmërinë viscerale dhe mikrobiotën. Në këto raste, suplementet nuk duhet të përqendrohen vetëm në tretje, por edhe në qetësimin neuro-enterik.

Magnezi, glicina dhe L-teanina janë veçanërisht të dobishme në pasdite dhe në mbrëmje, pasi ato zvogëlojnë hiperaktivitetin nervor dhe përmirësojnë koordinimin midis trurit dhe zorrëve. Marrja e tyre në mëngjes mund të jetë më pak efektive ose të shkaktojë lodhje të panevojshme.

Sistemi tretës në sëmundje specifike

Në refluksin gastroezofageal, përkeqësimi i simptomave në mbrëmje lidhet me pozicionin e trupit dhe uljen e tonit të sfinkterit. Qasja kronobiologjike synon të forcojë tretjen gjatë ditës dhe të shmangë çdo stimulim gastrik në mbrëmje.

Në sindromën e zorrës së irritueshme, ekziston një çekuilibër midis lëvizshmërisë, ndjeshmërisë nervore dhe mikrobiotës. Stabilizimi i tretjes në mëngjes dhe pasdite, i kombinuar me qetësimin neuro-enterik në mbrëmje, jep rezultate më të mira klinike sesa suplementimi i pakohëzuar.

Në sëmundjen inflamatore të zorrëve, inflamacioni shpesh rritet gjatë natës. Shtesat anti-inflamatore dhe riparuese merren gjatë ditës, ndërsa mbrëmja është e rezervuar për gjumë dhe rikuperim.

Në COVID-in e zgjatur, shumë pacientë raportojnë simptoma të vazhdueshme gastrointestinale, të shoqëruara me disautonomi dhe disbiozë. Në këto raste, krono-suplementimi duhet të jetë i kujdesshëm, gradual dhe i sinkronizuar me ritmet biologjike për të shmangur përkeqësimin e simptomave.

TABELA – SISTEMI TRETËS DHE KOHA

Faza e ditës	Fokusi fiziologjik	Suplementet më të përshtatshme
<i>Mëngjes</i>	Aktivizim gastrik	Enzima, xhenxhefil
<i>Drekë</i>	Përthithje optimale	Glutaminë, omega-3
<i>Pasdite</i>	Qetësim enterik	Magnez, L-teaninë
<i>Mbrëmje</i>	Mikrobiota & riparim qelizor	Probiotikë

4.6. Sistemi imunitar

Sistemi imunitar është një rrjet kompleks qelizash, molekulash dhe organesh që i siguron trupit mbrojtje kundër patogjenëve, ruan vetëtolerancën dhe kontribuon në riparimin e indeve. Ky sistem nuk funksionon vazhdimisht gjatë një periudhe 24-orëshe, por ndjek ritme shumë të qarta cirkadiane që ndikojnë drejtpërdrejt në përgjigjen imunitare, inflamacionin dhe rikuperimin.

Në praktikën klinike, shpesh flasim për "forcimin e imunitetit" por nga një këndvështrim shkencor imuniteti nuk duhet të stimulohet në çdo kohë pasi ekziston një ekuilibër delikat midis mbrojtjes dhe inflamacionit. Qasja kronofarmakologjike synon të modulojë imunitetin në kohën e duhur, jo aktivizimin e tij të pakontrolluar.

Ritmet cirkadiane të sistemit imunitar

Imuniteti i lindur dhe ai adaptiv shfaqin ritme të ndryshme ditore. Gjatë ditës, veçanërisht në mëngjes dhe në fillim të pasdites, trupi është më i orientuar drejt një përgjigjeje mbrojtëse ndaj patogjenëve, me aktivitet më të lartë të qelizave vrasëse natyrore, neutrofileve dhe makrofagëve. Ky është momenti kur trupi është biologjikisht i përgatitur për kontakt me mjedisin dhe rrezikun infektiv.

Gjatë mbrëmjes dhe natës, fokusi zhvendoset te rregullimi imunitar, toleranca dhe rikuperimi. Gjatë gjumit të thellë prodhimi i citokinave rregullatore rritet, sistemi glimfatik aktivizohet dhe ndodh "riprogramimi" i kujtesës imunitare. Melatonina luan një rol kyç jo vetëm si hormon gjumi por edhe si modulator imunitar dhe antioksidant.

Ndërprerja e këtyre ritmeve si në punën me turne, pagjumësinë kronike ose stresin e vazhdueshëm, shoqërohet me rritje të inflamacionit kronik dhe ulje të efikasitetit të mbrojtjes imunitare.

Imuniteti i lindur dhe krono-suplementimi

Imuniteti i lindur përbën vijën e parë të mbrojtjes dhe i përgjigjet shpejt patogjenëve. Ky sistem përfshin barriera fizike, qeliza fagocitare dhe mekanizma antioksidues.

Në qasjen kronobiologjike, suplementet që mbështesin imunitetin e lindur janë më efektive gjatë ditës, kur trupi është në gjendje mbrojtëse. Vitamina C është një nga suplementet më të studiuara në këtë

kontekst pasi rrit funksionin e neutrofileve dhe makrofagëve dhe zvogëlon stresin oksidativ të lidhur me infeksionin. Marrja e saj në mëngjes ose drekë përkon me ekspozimin ndaj patogjenëve dhe stresit oksidativ mjedisor.

Zinku luan një rol qendror në funksionin e imunitetit të lindur dhe adaptiv. Ai ndikon në sintezën e citokinave dhe në funksionin e qelizave NK (Vrasës Natyralë), të cilat janë të rëndësishme për mbrojtjen e trupit nga infeksionet dhe qelizat anormale. Marrja e zinkut gjatë ditës është më e përshtatshme, pasi marrja e tij në mbrëmje mund të ndërhyjë në gjumë tek disa individë.

Imuniteti adaptues dhe koha

Imuniteti adaptues, i përfshirë në prodhimin e antitropave dhe kujtesën imunitare, është më i lidhur ngushtë me fazat e rimëkëmbjes gjatë natës. Aktivizimi i tepërt i këtij sistemi në mbrëmje mund të rrisë inflamacionin dhe të përkeqësojë gjumin.

Vitamina D është një nga modulatorët më të rëndësishëm të imunitetit adaptiv. Ndihmon në balancimin e përgjigjes Th1/Th2 (llojet e përgjigjes së sistemit imunitar) dhe parandalon hiperaktivitetin autoimun. Marrja e vitaminës D në mëngjes është më fiziologjike, pasi përputhet me ritmin hormonal dhe shmang ndërhyrjen në sekretimin e melatoninës.

Probiotikët ndikojnë në boshtin zorrë-imunitet dhe janë veçanërisht të rëndësishëm për tolerancën imunitare. Marrja e tyre në mbrëmje është shpesh më e dobishme, pasi ato nuk stimulojnë metabolizmin dhe mbështesin modulimin imunitar gjatë natës.

Sistemi imunitar dhe inflamacioni kronik

Inflamacioni kronik i shkallës së ulët është baza patofiziologjike e shumë sëmundjeve moderne, duke përfshirë sëmundjet autoimune, obezitetin, diabetin dhe COVID-in e zgjatur. Në këto kushte, problemi nuk është mungesa e imunitetit, por aktivizimi i tij i vazhdueshëm dhe i çrregulluar.

Omega-3, kurkumina dhe polifenolet veprojnë si modulatorë të inflamacionit dhe janë më efektive kur merren gjatë ditës, veçanërisht në drekë, kur përthithja është optimale dhe nuk ndërhyjnë në gjumin e natës.

Në mbrëmje, suplementet nuk duhet të synojnë "forcimin" e imunitetit, por qetësimin e përgjigjes inflamatore dhe përmirësimin e gjumit, pasi gjumi cilësor është faktori më i fuqishëm imunomodulues.

Sistemi imunitar në sëmundje specifike

Në sëmundjet autoimune, sistemi imunitar mbistimulohet. Në këto raste, suplementet duhet të përqendrohen në modulim, jo në stimulim. Vitamina D, omega-3 dhe antioksidantët merren gjatë ditës, ndërsa në mbrëmje fokusi është në gjumë dhe rikuperim.

Në obezitet, indi dhjamor vepron si një organ inflamator. Qasja kronobiologjike synon të zvogëlojë inflamacionin e përditshëm dhe të rregullojë ritmet metabolike dhe të gjumit.

Në COVID-in e zgjatur, ekziston një çekuilibër i thellë imunitar dhe inflamator. Shtesat e energjisë dhe imunomoduluese merren në mëngjes dhe drekë, ndërsa mbrëmja është e rezervuar për rikuperimin neuro-imun.

TABELA – SISTEMI IMUNITAR

Faza e ditës	Suplementet	Qëllimi
<i>Mëngjes</i>	Vit. C, Zink, Vit. D	Mbrojtje imune
<i>Drekë</i>	Omega-3, Kurkuminë	Modulimi inflamacionit
<i>Pasdite</i>	Antioksidantë	Stabilizim imunitar
<i>Mbrëmje</i>	Probiotikë, Magnez	Rikuperim & tolerancë

4.7. Sistemi muskuloskeletor dhe kockor

Sistemi muskuloskeletor dhe skeletor përbën bazën strukturore dhe funksionale të trupit të njeriut, duke siguruar lëvizjen, stabilitetin, mbrojtjen e organeve jetësore dhe rezervën minerale të trupit. Ky sistem nuk është statik por dinamik dhe shumë i ndjeshëm ndaj kohës, pasi proceset e ndërtimit dhe zbërthimit të muskujve dhe kockave ndjekin ritme të qarta cirkadiane.

Në praktikën klinike, fokusi shpesh vendoset vetëm në marrjen e kalciumit ose proteinave, por provat shkencore tregojnë se koha e marrjes së suplementeve dhe lëndëve ushqyese është po aq e rëndësishme sa sasia, veçanërisht në kontekstin e osteoporozës, sarkopenisë, dhimbjeve kronike të muskujve dhe rikuperimit pas aktivitetit fizik.

Ritmet cirkadiane të muskujve dhe kockave

Gjatë ditës, veçanërisht në mëngjes dhe pasdite, sistemi muskuloskeletal është i orientuar drejt aktivitetit, forcës dhe koordinimit neuromuskular. Toni muskular, rekrutimi nervor dhe kapaciteti funksional janë më të larta, ndërsa rreziku i lëndimit rritet nëse ngarkesa nuk është e përshtatshme.

Gjatë natës, veçanërisht gjatë gjumit të thellë, trupi kalon në një gjendje rigjenerimi. Sekretohet hormoni i rritjes, rritet sinteza e proteinave muskulore, përmirësohet mineralizimi i kockave dhe

aktivizohen proceset e riparimit të mikrodëmtimeve të muskujve dhe tendinave. Ky fakt e bën mbrëmjen dhe natën periudhën më kritike për rikuperimin muskuloskeletal.

Çrregullimi i gjumit, puna me turne ose stresi kronik shoqërohen me humbje të masës muskulore, ulje të dendësisë së kockave dhe rritje të dhimbjeve kronike muskuloskeletale.

Metabolizmi i kockave dhe koha

Indi kockor është metabolikisht aktiv dhe vazhdimisht i nënshtrohet proceseve të resorbimit dhe formimit. Aktiviteti i osteoklasteve dhe osteoblasteve ndjek ritmet ditore, me rritje të resorbimit të kockave gjatë natës dhe aktivizim të formimit të kockave gjatë ditës.

Kjo kronobiologji shpjegon pse suplementet që zvogëlojnë resorbimin e kockave (siç janë vitaminat D dhe K2) dhe ato që mbështesin mineralizimin duhet të merren në kohë të caktuara për të qenë maksimalisht efektive.

Suplementet në sistemin muskuloskeletal

Në mëngjes, qëllimi kryesor është aktivizimi neuromuskular dhe mbështetja për metabolizmin e kockave, pa shkaktuar relaksim të tepërt. Vitamina D është thelbësore për thithjen e kalciumit, funksionin e muskujve dhe uljen e rrezikut të rrëzimeve. Marrja e saj në mëngjes harmonizohet me ritmet hormonale dhe përmirëson tolerancën.

Kompleksi i vitaminave B, veçanërisht B6 dhe B12, mbështet funksionin nervor dhe sintezën e proteinave muskulore, dhe është më i përshtatshmi për përdorim gjatë ditës.

Në kohën e drekës, kur përthithja gastrointestinale është optimale, suplementet strukturore dhe anti-inflamatore janë më efektive. Kalciumi merret më mirë në doza të ndara dhe tolerohet më mirë me vaktet. Vitamina K2, veçanërisht forma MK-7, ndihmon në drejtimin e kalciumit në kocka dhe parandalon depozitimin vaskular.

Omega-3 dhe kurkumina zvogëlojnë inflamacionin muskuloskeletal, veçanërisht në artrit, dhimbje kronike dhe pas aktivitetit fizik intensiv.

Në pasdite, suplementet që mbështesin rikuperimin pas aktivitetit fizik janë të dobishme. Aminoacidet esenciale dhe BCAA-të (Aminoacidet me Zinxhir të Degëzuar) ndihmojnë në riparimin e muskujve, ndërsa elektrolitet mbështesin funksionin neuromuskular.

Në mbrëmje, fokusi zhvendoset te relaksimi, rikuperimi dhe rigjenerimi gjatë natës. Magnezi luan një rol kyç në relaksim të muskujve, duke zvogëluar spazmat dhe duke përmirësuar gjumin. Glicina dhe kolagjeni i hidrolizuar mbështesin sintezën e kolagjenit dhe shërimin e indit lidhës gjatë natës.

Aminoacidet dhe kronologjia e infeksionit

Aminoacidet janë blloqet themelore ndërtuese të muskujve, tendinave dhe ligamenteve. Leucina dhe BCAA-të janë më efektive kur merren pas aktivitetit fizik ose gjatë ditës, pasi ato stimulojnë sintezën e proteinave muskulore. Marrja e tyre në mbrëmje mund të ndërhyjë në gjumë tek individët e ndjeshëm. Glicina, nga ana tjetër, ka një efekt qetësues dhe përmirëson gjumin, duke e bërë ideale për përdorim në mbrëmje. Prolina dhe lizina, të kombinuara me vitaminën C, mbështesin sintezën e kolagjenit dhe janë më efektive gjatë fazës rigjeneruese të natës.

Sistemi muskuloskeletor në sëmundje kronike

Osteoporoza

Në osteoporozën, problemi kryesor është çekuilibri midis resorbimit dhe formimit të kockave. Qasja kronobiologjike synon të mbështesë formimin gjatë ditës dhe të zvogëlojë humbjen gjatë natës.

Sarkopenia

Humbja e masës muskulore tek të moshuarit është e lidhur fort me gjumin e dobët, inflamacionin dhe mungesën e proteinave. Suplementet e orientuara drejt kohës përmirësojnë ndjeshëm efektin.

COVID-i i zgjatur dhe dhimbjet e muskujve

Inflamacioni dhe mosfunksionimi mitokondrial në pacientët me COVID të zgjatur shkaktojnë dhimbje muskulore dhe lodhje. Tek këta pacientë, suplementet e energjisë merren në mëngjes, ndërsa ato relaksuese dhe rigjeneruese në mbrëmje.

TABELË – SISTEMI MUSKULOSKELETOR

Qëllimi klinik	Suplementet	Koha optimale
<i>Forcë & funksion</i>	Vit. D, B-kompleks	Mëngjes
<i>Mineralizim kockor</i>	Kalcium, Vit. K2	Drekë
<i>Anti-inflamacion</i>	Omega-3, Kurkuminë	Drekë
<i>Rikuperim muskolor</i>	BCAA, Aminoacide	Pasdite
<i>Relaksim & rigjenerim</i>	Magnez, Glicinë, Kolagjen	Mbrëmje

Gabime të shpeshta në praktikë

Një gabim i zakonshëm është marrja e dozave të larta të kalciumit në mbrëmje, të cilat mund të ndërhyjnë në gjumë dhe të zvogëlojnë përthithjen. Gjithashtu, marrja e BCAA-ve në mbrëmje mund të përkeqësojë pagjumësinë. Neglizhenca e gjumit është një nga shkaqet kryesore të dështimit të terapive muskuloskeletale.

4.8. Lëkura, flokët dhe sistemi i indeve lidhore

Lëkura, flokët dhe indi lidhës përbëjnë një sistem funksional të integruar që shërben si një barrierë mbrojtëse, strukturë mekanike dhe organ aktiv metabolik. Lëkura nuk është thjesht një mbulesë pasive, por një organ neuro-immuno-endokrin, i aftë të prodhojë hormone, citokina, peptide antimikrobike dhe t'i përgjigjet ritmeve cirkadiane. Flokët dhe indi lidhës, duke përfshirë kolagjenin, elastinën dhe matricën jashtëqelizore, janë të ndjeshëm ndaj stresit oksidativ, inflamacionit dhe çrregullimeve hormonale. Proceset e ripërtëritjes së lëkurës, sintezës së kolagjenit dhe rritjes së flokëve nuk ndodhin në mënyrë uniforme gjatë gjithë ditës, por janë të lidhura ngushtë me ciklin gjumë-zgjim, sekretimin e melatoninës, hormonit të rritjes dhe kortizolit. Për këtë arsye, koha e marrjes së suplementeve që synojnë shëndetin e lëkurës dhe indit lidhës është po aq e rëndësishme sa përbërja e tyre.

Ritmet cirkadiane të lëkurës dhe rigjenerimit

Gjatë ditës, lëkura është e orientuar drejt mbrojtjes. Barrierat epidermale, prodhimi i sebumit dhe mekanizmat antioksidues janë më aktivë për t'u përballur me rrezatimin UV, ndotjen dhe stresin oksidativ mjedisor. Në këtë fazë, qelizat e lëkurës janë më pak të fokusuara në ndarje dhe riparim. Gjatë natës, veçanërisht gjatë gjumit të thellë, lëkura pëson një transformim. Ndarja e qelizave të keratinociteve, sinteza e kolagjenit, riparimi i ADN-së dhe eliminimi i produkteve inflamatore rriten. Melatonina dhe hormoni i rritjes luajnë një rol qendror në këtë proces, duke e bërë natën periudhën më kritike për riparimin e indeve.

Kjo kronobiologji shpjegon pse suplementet strukturore dhe rigjeneruese janë më efektive kur merren në mbrëmje, ndërsa antioksidantët mbrojtës janë më të përshtatshëm gjatë ditës.

Suplementet për mirëmbajtjen e lëkurës

Në mëngjes dhe në drekë, qëllimi kryesor është mbrojtja antioksiduese dhe stabilizimi i barrierës së lëkurës. Vitamina C është thelbësore në këtë fazë, pasi vepron si një antioksidant i fuqishëm dhe si një kofaktor për sintezën e kolagjenit. Marrja e saj gjatë ditës korrespondon me ekspozimin ndaj stresit

oksidativ mjedisor. Vitamina E dhe polifenolet (resveratroli, kuercetina) mbrojnë membranat qelizore dhe lipidet e lëkurës nga peroksidimi.

Zinku luan një rol kyç në shërimin e plagëve, rregullimin e inflamacionit të lëkurës dhe funksionin e gjëndrave dhjamore. Marrja e tij në mëngjes ose në drekë është më e mira, pasi mund të ndërhyjë në gjumin e individëve të ndjeshëm në mbrëmje.

Omega-3 kontribuojnë në ruajtjen e integritetit të barrierës së lëkurës dhe në zvogëlimin e inflamacionit dermatologjik, veçanërisht në gjendje të tilla si dermatiti atopik, psoriaza dhe aknet inflamatore. Marrja e tyre me ushqim gjatë ditës rrit ndjeshëm biodisponueshmërinë.

Flokët dhe ritmet biologjike

Rritja e flokëve ndjek ciklet biologjike (anagjen, katagjen, telogjen), por këto cikle ndikohen edhe nga gjumi, stresi dhe ekuilibri hormonal. Stresi kronik, inflamacioni sistematik dhe mungesa e gjumit janë faktorë kryesorë që çojnë në rënien funksionale të flokëve (telogen effluvium).

Biotina, hekuri, zinku dhe vitamina D janë ndër suplementet më të përdorura për shëndetin e flokëve. Megjithatë, efektiviteti i tyre rritet kur merren në mëngjes ose pasdite, në përputhje me metabolizmin aktiv dhe përthithjen më të mirë të zorrëve. Marrja e tyre në mbrëmje nuk ofron përfitime shtesë dhe mund të rrisë shqetësimin gastrointestinal.

Indi lidhës, Kolagjeni

Indet lidhëse, duke përfshirë tendinat, ligamentet dhe dermën janë të pasura me kolagjen dhe elastin. Sintetiza e kolagjenit është një proces që ndodh kryesisht natën nën ndikimin e hormonit të rritjes dhe melatoninës. Për këtë arsye, suplementet që synojnë rigjenerimin strukturor janë më efektive kur merren në mbrëmje.

Kolagjeni i hidrolizuar, glicina dhe prolina janë veçanërisht të rëndësishme në këtë kontekst. Glicina, përveç rolit të saj strukturor ka një efekt qetësues në sistemin nervor dhe përmirëson cilësinë e gjumit, duke krijuar një rreth vicioz pozitiv për rigjenerimin e indeve.

Magnezi ndihmon në relaksimin neuromuskular dhe mbështet proceset enzimatike të sintezës së kolagjenit. Marrja e tij në mbrëmje është e dobishme si për gjumin ashtu edhe për shëndetin e indit lidhës.

Lëkura dhe sëmundjet kronike

Në sëmundjet autoimmune, obezitetin dhe COVID-in e zgjatur, lëkura shpesh tregon shenja inflamacioni, thatësie, ndjeshmërie të shtuar ose rënie të flokëve. Këto manifestime janë një pasqyrim i inflamacionit sistemik dhe çekuilibrit cirkadian.

Në këto raste, suplementet duhet të synojnë reduktimin e inflamacionit gjatë ditës dhe rikuperimin gjatë natës. Antioksidantët dhe omega-3 merren gjatë ditës, ndërsa suplementet rigjeneruese dhe qetësuese merren në mbrëmje.

TABELA – LËKURA, FLOKËT, INDET LIDHËSE

Qëllimi klinik	Suplementet	Koha optimale
<i>Mbrojtje antioksidante</i>	Vit. C, E, Polifenole	Mëngjes/Drekë
<i>Barrierë e lëkurës</i>	Omega-3, Zink	Drekë
<i>Rënie flokësh</i>	Biotinë, Vit. D, Zink	Mëngjes
<i>Sintezë kolagjeni</i>	Kolagjen, Glicinë	Mbrëmje
<i>Rikuperim inde</i>	Magnez	Mbrëmje

Gabime të shpeshta në praktikë

Një gabim i zakonshëm është marrja e kolagjenit dhe glicinës në mëngjes, duke humbur kështu përfitimin maksimal rigjenerues gjatë natës. Gjithashtu, përdorimi i dozave të larta të antioksidantëve në mbrëmje mund të ndërhyjë në sinjalet fiziologjike të stresit oksidativ të nevojshëm për përshtatjen qelizore.

Lëkura në sëmundje specifike dermatologjike

Sëmundjet kronike dermatologjike nuk janë thjesht çrregullime lokale të lëkurës, por pasqyrime të drejtpërdrejta të çekuilibrit imunitar, hormonal, metabolik dhe cirkadian të organizmit. Lëkura, si një organ neuro-immuno-endokrin, reagon fort ndaj ritmeve biologjike, stresit, gjumit dhe inflamacionit sistemik. Për këtë arsye, koha e ndërhyrjes plotësuese ka një ndikim të vërtetë klinik në rrjedhën dhe kontrollin e këtyre sëmundjeve.

Akne

Aknet përfaqësojnë një gjendje kronike inflamatore të njësisë pilosebaceale, e ndikuar nga androgjenet, mikrobiota e lëkurës, inflamacioni sistemik dhe stresi oksidativ. Prodhimi i sebumit ndjek një ritëm ditor, me aktivitet më të lartë gjatë ditës dhe ndjeshmëri të shtuar inflamatore në mbrëmje dhe natë.

Studimet tregojnë se mungesa e gjumit dhe nivelet e larta të kortizolit në mbrëmje përkeqësojnë aknet, duke rritur inflamacionin lokal dhe kolonizimin bakterial. Kjo shpjegon pse shumë pacientë raportojnë përkeqësim të lezioneve inflamatore pas periudhave të stresit ose gjumit të dobët.

Në qasjen krono-pushtuese, gjatë ditës qëllimi është të kontrollohet inflamacioni dhe prodhimi i sebumit, ndërsa në mbrëmje fokusi zhvendoset drejt qetësimit neuro-endokrin dhe rikuperimit të barrierës së lëkurës.

Zinku, vitamina A (në forma të sigurta dietike), omega-3 dhe antioksidantët si vitamina C dhe polifenolet janë më efektivë kur merren në mëngjes ose pasdite, pasi ato përputhen me metabolizmin aktiv të lëkurës dhe zvogëlojnë inflamacionin gjatë ditës. Marrja e tyre në mbrëmje nuk ofron asnjë përfitim shtesë dhe mund të ndërhyjë në gjumë tek individët e ndjeshëm.

Në mbrëmje, suplementet që përmirësojnë gjumin dhe zvogëlojnë stresin, siç janë magnezi dhe glicina, ndihmojnë në mënyrë indirekte në kontrollin e akneve duke zvogëluar hiperaktivitetin e boshtit stres-hormon.

Tabela – Aknet dhe krono-suplementimi

Faza e ditës	Suplementet	Qëllimi
<i>Mëngjes/Drekë</i>	Zink, Omega-3, Vit. C	Ulje inflamacioni
<i>Drekë</i>	Antioksidantë polifenolikë	Mbrojtja e barrierës lipidike të lëkurës
<i>Mbrëmje</i>	Magnez, Glicinë	Ulje stresi & gjumë

Psoriaza

Psoriaza është një sëmundje kronike autoimmune inflamatore, e karakterizuar nga hiperproliferimi i keratinociteve dhe aktivizimi i vazhdueshëm imunitar. Një aspekt klinik shumë i rëndësishëm është se simptomat e psoriazës shpesh përkeqësohen në mbrëmje dhe natën, kur prodhimi i citokinave pro-inflamatore rritet dhe aktiviteti anti-inflamator i kortizolit zvogëlohet.

Kjo kronobiologji e sëmundjes e bën të domosdoshme shmangien e çdo suplementi imunitar-stimulues në mbrëmje. Qasja krono-suplementare synon të zvogëlojë inflamacionin gjatë ditës dhe të mbështesë riparimin e barrierës së lëkurës gjatë natës, pa shkaktuar një përgjigje imune.

Omega-3, vitamina D dhe antioksidantët janë ndër suplementet më të studiuara për psoriazën. Marrja e tyre në mëngjes ose pasdite përputhet me ritmet hormonale dhe ndihmon në modulimin e përgjigjes imunitare. Vitamina D në veçanti, ndikon në diferencimin e keratinociteve dhe funksionin imunitar, por tolerohet më mirë kur merret në mëngjes.

Në mbrëmje, magnezi dhe glicina ndihmojnë në përmirësimin e gjumit dhe zvogëlojnë stresin oksidativ gjatë natës, duke krijuar kushte më të favorshme për rikuperimin e lëkurës.

Tabela – Psoriaza dhe krono-suplementimi

Faza e ditës	Suplemente	Qëllimi
<i>Mëngjes</i>	Vitamina D, Omega-3	Modulimi imunitar
<i>Dreka</i>	Antioksidantë	Inflamacion i reduktuar
<i>Mbrëmje</i>	Magnez, Glicinë	Rimëkëmbje gjatë natës

Dermatiti atopik

Dermatiti atopik karakterizohet nga dëmtimi i barrierës së lëkurës, inflamacion kronik dhe kruajtje e rëndë, e cila përkeqësohet ndjeshëm në mbrëmje dhe natën. Kjo shoqërohet me një rritje të citokinave inflamatore gjatë natës, ulje të kortizolit dhe rritje të ndjeshmërisë nervore.

Në këtë gjendje, koha e ndërhyrjes plotësuese është veçanërisht kritike. Gjatë ditës, qëllimi është forcimi i barrierës së lëkurës dhe zvogëlimi i inflamacionit, ndërsa në mbrëmje, përparësia është zvogëlimi i kruajtjes dhe përmirësimi i gjumit.

Omega-3, zinku dhe vitamina D mbështesin integritetin e barrierës epidermale dhe zvogëlojnë inflamacionin, si dhe tolerohen më mirë gjatë ditës. Probiotikët, të cilët ndikojnë në boshtin zorrë-lëkurë, janë veçanërisht të dobishëm kur merren në mbrëmje, pasi ato nuk stimulojnë metabolizmin dhe ndihmojnë në modulimin e imunitetit gjatë natës.

Magnezi dhe glicina janë shumë të vlefshme në mbrëmje për të zvogëluar kruajtjen neurogjenike dhe për të përmirësuar cilësinë e gjumit, një faktor kyç në kontrollin afatgjatë të dermatitit atopik.

Tabela – Dermatiti atopik dhe krono-suplementimi

Faza e ditës	Suplementet	Qëllimi
<i>Mëngjes/Drekë</i>	Omega-3, Zink, Vit. D	Barrierë & inflamacion
<i>Pasditë</i>	Antioksidantë	Qetësim inflamator
<i>Mbrëmje</i>	Probiotikë, Magnez	Reduktim kruarjeje & gjumë

4.9. Sistemi hepatic (Mëlçia) dhe detoksifikimi

Mëlçia është organi qendror i metabolizmit, detoksifikimit dhe biotransformimit të substancave endogjene dhe ekzogjene. Aktiviteti i enzimave hepaticke ndjek një ritëm cirkadian, me kulmin e proceseve të detoksifikimit gjatë natës, veçanërisht gjatë fazave të gjumit të thellë. Megjithatë, përthithja e suplementeve hepaticke dhe toleranca gastrointestinale janë më të mira gjatë ditës. Shtesat hepatoprotective, të tilla si silimarina (*Silybum marianum*), N-acetilcisteina (NAC), kolina dhe vitaminat e kompleksit B, zakonisht rekomandohen në mëngjes ose në drekë për të mbështetur detoksifikimin e Fazës I dhe II gjatë gjithë ditës. Marrja e tyre shumë vonë në mbrëmje mund të shkaktojë shqetësim gastrointestinal ose aktivizim të panevojshëm metabolik.

Mëlçia shfaq një nga orët periferike më aktive në trup. Gjatë ditës, veçanërisht në mëngjes dhe pasditë, dominon metabolizmi i glukozës, lipideve dhe ilaçeve, ndërsa natën, rritet aktiviteti i proceseve të riparimit qelizor, sinteza e glutacionit dhe eliminimi i produkteve toksike.

Studimet kanë treguar se shumë enzima të familjes së citokromit P450 (CYP), të përfshira në metabolizmin e barnave dhe toksinave, shfaqin variacione të qarta ditore në aktivitetin e tyre. Ndërprerja e ritmeve cirkadiane, siç është privimi nga gjumi, puna me turne ose ekspozimi ndaj dritës gjatë natës, shoqërohet me ulje të kapacitetit të detoksifikimit të mëlçisë dhe rritje të stresit oksidativ.

Fazat dhe koha e detoksifikimit hepatic

Detoksifikimi hepatic ndahet funksionalisht në fazën I, fazën II dhe fazën III, secila me kërkesa të ndryshme metabolike dhe kohore.

Faza I përfshin reaksionet e oksidimit, reduktimit dhe hidrolizës, të katalizuara kryesisht nga enzimat CYP450. Kjo fazë është më aktive gjatë ditës dhe prodhon metabolitë të ndërmjetëm, shpesh më reaktivë dhe potencialisht toksikë. Prandaj, stimulimi i tepërt i fazës I pa mbështetje adekuate të fazës II mund të rrisë stresin oksidativ dhe ngarkesën hepaticke.

Faza II përfshin reaksione konjugimi (glukuronidim, sulfim, metilim, acetilim, konjugim glutationi), të cilat e bëjnë metabolitin më të tretshëm dhe të eliminueshëm. Kjo fazë varet shumë nga disponueshmëria e aminoacideve, vitaminave dhe mineraleve dhe është veçanërisht e ndjeshme ndaj privimit nga gjumi dhe stresit kronik.

Faza III lidhet me transportin biliar dhe renal dhe eliminimin e metabolitëve të konjuguar. Rrjedha e tëmthit dhe lëvizshmëria e zorrëve janë më aktive gjatë ditës, gjë që ka implikime të drejtpërdrejta për kohën e suplementeve koleretike dhe hepatoprotektive.

Suplementet hepatoprotektive

Në mëngjes, qëllimi kryesor është të mbështetet metabolizmi hepatic dhe të përgatitet faza I, pa e hiperaktivizuar atë. Vitaminat e kompleksit B, veçanërisht B2, B3, B6 dhe B12, janë kofaktorë thelbësorë për reaksionet enzimatike hepatike dhe tolerohen më mirë në mëngjes. Kolina dhe inozitoli mbështesin metabolizmin e lipideve dhe parandalojnë steatozën hepatike.

N-acetilcisteina (NAC) është veçanërisht e rëndësishme në këtë fazë, pasi rrit sintezën e glutationit dhe përgatit mëlçinë për neutralizimin e metabolitëve reaktivë të fazës I. Marrja e NAC në mëngjes ose në drekë është më e përshtatshme; përdorimi i saj në mbrëmje mund të shkaktojë shqetësime gastrointestinale ose stimulim të panevojshëm metabolik.

Gjatë drekës, kur përthithja gastrointestinale është optimale, suplementet antioksiduese dhe anti-inflamatore për mëlçinë janë më efektive. Silymarina (*Silybum marianum*) stabilizon membranat e hepatociteve dhe rrit sintezën e proteinave në mëlçi. Kurkumina dhe kuercetina zvogëlojnë inflamacionin në mëlçi dhe mbështesin detoksifikimin e fazës II. Omega-3 ndihmojnë në zvogëlimin e steatozës dhe inflamacionit në mëlçi, veçanërisht në kontekstin e sindromës metabolike.

Në pasdite, qëllimi është të mbështetet rrjedha e tëmthit dhe të përgatitet për eliminim, pa rritur diurezën gjatë natës. Bimët e lehta kolerike dhe kolagogjike, të tilla si angjinaria (*Cynara scolymus*) dhe luleradhiqja (*Taraxacum officinale*), tolerohen më mirë në këtë fazë.

Në mbrëmje, stimulimi i drejtpërdrejtë i mëlçisë nuk rekomandohet. Në këtë fazë, fokusi duhet të jetë në gjumin cilësor, pasi vetëm gjatë gjumit ndodhin proceset më të rëndësishme të riparimit të mëlçisë dhe rregullimit metabolik. Magnezi dhe glicina ndihmojnë në mënyrë indirekte funksionin e mëlçisë duke përmirësuar gjumin dhe duke zvogëluar stresin oksidativ të natës.

Mëlçia dhe sëmundjet kronike

Steatoza hepatike (NAFLD (Sëmundja e Mëlçisë së Dhjamosur Jo-Alkoolike) /MAFLD (Sëmundja e Mëlçisë së Asociuar me Metabolizëm)

Në sëmundjen e mëlçisë yndyrore joalkoolike, ekziston një çekuilibër midis ruajtjes së yndyrës dhe oksidimit, i shoqëruar nga inflamacion kronik i shkallës së ulët. Qasja kronobiologjike synon të mbështesë metabolizmin e lipideve gjatë ditës dhe rikuperimin gjatë natës, pa mbingarkuar mëlçinë.

Sëmundjet autoimune të mëlçisë

Në hepatitin autoimun, suplementet duhet të jenë shumë të kujdesshme. Antioksidantët dhe mbështetësit e fazës II përdoren kryesisht gjatë ditës, ndërsa çdo substancë potencialisht stimuluese shmanget në mbrëmje.

COVID-i i zgjatur dhe dëmtimi i mëlçisë

Enzimat e larta të mëlçisë dhe stresi oksidativ i vazhdueshëm janë raportuar shpesh në pacientët me COVID të zgjatur. Tek këta pacientë, plotësimi i mëlçisë duhet të jetë gradual, i orientuar drejt kohës dhe i fokusuar në mbështetjen mitokondriale dhe antioksiduese gjatë gjithë ditës.

TABELA – SISTEMI HEPATIK DHE DETOKSIFIKIMI

Faza e ditës	Suplementet	Qëllimi
<i>Mëngjes</i>	B-kompleks, Kolinë, NAC	Metabolizëm & glutation
<i>Drekë</i>	Silimarinë, Omega-3, Kurkuminë	Hepatoproteksion
<i>Pasdite</i>	Artichoke, Dandelion	Rrjedhë biliare
<i>Mbrëmje</i>	Magnez, Glicinë	Rikuperim nocturn

Gabime të shpeshta në praktikë

Një gabim i zakonshëm është përdorimi i suplementeve stimuluese “detoksifikuese” në mbrëmje, të cilat ndërhyjnë në gjumë dhe pengojnë riparimin hepatic gjatë natës. Gjithashtu, stimulimi i fazës I pa mbështetje të fazës II rrit stresin oksidativ dhe përkeqëson simptomat.

Tabela – Sistemi Hepatik

Qëllimi	Suplementet	Koha optimale
<i>Detoksifikim</i>	Silimarinë, NAC	Mëngjes
<i>Metabolizëm hepatic</i>	B-kompleks, kolinë	Mëngjes/drekë
<i>Antioksidim</i>	Glutation, ALA	Drekë

4.10. Sistemi respirator

Sistemi respirator është një nga sistemet që shfaq ritme shumë të qarta cirkadiane, të dokumentuara gjerësisht në literaturën mjekësore. Funkcioni pulmonar, rezistenca e rrugëve të frymëmarrjes, inflamacioni bronkial dhe përgjigja imune respiratore ndryshojnë ndjeshëm gjatë një periudhe 24-orëshe. Klinikisht, kjo reflektohet në faktin se simptomat respiratore (astma, bronkospazma, kolla, dispnea) shpesh përkeqësohen natën dhe në orët e para të mëngjesit.

Nga ana tjetër, përthithja dhe toleranca e suplementeve të frymëmarrjes është më e mirë gjatë ditës, kur funksioni gastrointestinal dhe metabolik është më aktiv. Kjo krijon një ekuilibër delikat midis kohës kur simptomat janë më të forta dhe kohës kur suplementet përthithen më mirë, duke e bërë qasjen kronofarmakologjike thelbësore.

Sistemi respirator gjithashtu ndjek ritmet cirkadiane, me simptoma të bronkospazmës dhe inflamacionit të frymëmarrjes që shpesh përkeqësohen natën dhe në orët e para të mëngjesit. Për këtë arsye, suplementet me veprim natyror anti-inflamator dhe bronkodilatator mund të përdoren strategjikisht.

Omega-3, vitamina C, vitamina D dhe kuercetina mbështesin funksionin e frymëmarrjes dhe imunitetin mukozal dhe tolerohen më mirë gjatë ditës. Në mbrëmje, suplementet me efekte të lehta anti-inflamatore, siç janë magnezi dhe disa fitokimikate, mund të ndihmojnë në relaksim bronkial pa stimuluar sistemin nervor.

Tabela – Sistemi respirator

Qëllimi	Suplementet	Koha
<i>Anti-inflamacion</i>	Omega-3, kuercetina	Drekë
<i>Imunitet respirator</i>	Vit. C, D	Mëngjes
<i>Relaksim bronkial</i>	Magnez	Mbrëmje

Ritmet cirkadiane të sistemit respirator

Gjatë natës:

- inflamacioni bronkial rritet
- rezistenca e rrugëve të frymëmarrjes rritet
- kortizoli endogjen (anti-inflamator natyral) zvogëlohet
- aktiviteti i rritur parasimpatik → bronkokonstriksion

Gjatë ditës:

- funksioni pulmonar përmirësohet
- toleranca ndaj suplementeve rritet
- Përgjigja anti-inflamatorë është më e ekuilibruar

Këto ndryshime shpjegojnë pse astma e natës, kolla gjatë natës dhe ndjesia e vështirësisë në frymëmarrje janë kaq të zakonshme.

Suplementet ushqimore që mbështetin sistemin respirator

Mëlçia është organi qendror i metabolizmit dhe detoksifikimit, duke luajtur një rol kyç në përpunimin e barnave, suplementeve, toksinave mjedisore, hormoneve endogjene dhe produkteve metabolike.

Funksioni hepatic nuk është konstant gjatë gjithë ditës, por ndjek ritme cirkadiane të përcaktuara mirë, të drejtuara nga ora biologjike qendrore dhe orët periferike hepatike. Këto ritme ndikojnë drejtpërdrejt në aktivitetin e enzimave hepatike, rrjedhën e tëmthit, metabolizmin e glukozës dhe lipideve, si dhe kapacitetin antioksidues të qelizave hepatike.

Në praktikën klinike, shpesh flasim për "detoksifikimin" në një mënyrë të përgjithshme, por nga një këndvështrim shkencor, detoksifikimi hepatic është një proces me faza, i ndjeshëm ndaj kohës, gjumit, të ushqyerit dhe ndërhyrjeve plotësuese. Qasja kronofarmakologjike synon të mbështesë këto procese në momentin kur mëlçia është fiziologjikisht më aktive, pa e mbingarkuar atë gjatë fazave të rimëkëmbjes gjatë natës.

Qëllimi klinik	Suplementet	Koha optimale
<i>Imunitet respirator</i>	Vitamina C, D	Mëngjes
<i>Alergi respiratore</i>	Kuercetin	Mëngjes/Drekë
<i>Inflamacion kronik</i>	Omega-3, Kurkuminë	Drekë
<i>Mukolitik</i>	NAC	Mëngjes/Drekë
<i>Relaksim bronkial</i>	Magnez	Mbrëmje
<i>Kollë produktive</i>	Trumëz,	Ditën

Gabime të shpeshta në praktikë

Një gabim i zakonshëm është përdorimi i NAC ose bimëve mukolitike vonë në mbrëmje, gjë që rrit kollitjen gjatë natës dhe përkeqëson cilësinë e gjumit. Në mënyrë të ngjashme, përdorimi i suplementeve stimuluese ose dozave të larta të vitaminës C në mbrëmje mund të rrisë nervozizmin dhe refleksin e kollës tek individët e ndjeshëm.

Një gabim tjetër është trajtimi i simptomave të frymëmarrjes pa marrë parasysh kohën e përkeqësimit të tyre, duke humbur mundësinë për parandalim përmes suplementimit në kohë.

4.11. Sistemi urogenital dhe urinar

Sistemi urogenital dhe urinar luan një rol qendror në ruajtjen e homeostazës së trupit nëpërmjet filtrimit renal, rregullimit të ekuilibrit të elektroliteve, eliminimit të produkteve metabolike dhe mbrojtjes nga infeksionet e traktit urinar. Funkzioni i këtij sistemi nuk është konstant gjatë 24 orëve, por ndjek ritme cirkadiane të përcaktuara mirë, të cilat kanë implikime të drejtpërdrejta për kohën optimale të suplementimit.

Gjatë ditës, veçanërisht në orët e mëngjesit dhe të pasdites, filtrimi glomerular dhe diureza janë më aktive, ndërsa natën aktiviteti renal zvogëlohet fiziologjikisht për të lejuar pushimin dhe ruajtjen e gjumit. Ky ritëm shpjegon pse ndërhyrjet plotësuese që rrisin diurezën ose aktivizojnë sistemin urinar nuk duhet të kryhen në mbrëmje, pasi ato ndërhyjnë në gjumin dhe rikuperimin e natës.

Ritmet cirkadiane të veshkave dhe funksionit urinar

Veshkat shfaqin ritme ditore në filtrimin glomerular, sekretimin tubular të natriumit dhe kaliumit, dhe prodhimin e hormonit antidiuretik (ADH). Gjatë natës, sekretimi i ADH rritet, duke zvogëluar prodhimin e urinës, ndërsa gjatë ditës, dominon eliminimi i lëngjeve dhe toksinave.

Ndërprerja e këtyre ritmeve, siç ndodh tek individët që punojnë me turne, pagjumësi kronike ose konsum të lartë të kafeinës në mbrëmje, shoqërohet me nokturi, acarim urinar dhe një rrezik në rritje të infeksioneve të përsëritura të traktit urinar.

Mbrojtja imunitare e traktit urinar

Trakti urinar nuk është një sistem pasiv, por zotëron një imunitet të specializuar lokal, i cili përfshin integritetin e epitelit urotelial, prodhimin e peptideve antimikrobike dhe ndërveprimin me mikrobiotën

urinare. Ky sistem mbrojtës ndikohet fuqishëm nga ritmet cirkadiane dhe gjendja inflamatore sistematike.

Infeksionet e traktit urinar, veçanërisht ato të përsëritura, ndodhin më shpesh në kontekste të stresit kronik, lodhjes, çrregullimeve të gjumit dhe inflamacionit sistematik. Për këtë arsye, suplementet duhet të synojnë jo vetëm eliminimin e patogjenëve, por edhe forcimin e mbrojtjes uro-immune në kohën e duhur.

Shtesa ushqimore në sistemin urogenital

Në mëngjes, qëllimi kryesor është aktivizimi i kullimit urinar dhe parandalimi i kolonizimit bakterial.

Boronica (*Vaccinium macrocarpon*) është një nga suplementet më të studiuara për shëndetin urinar, falë përmbajtjes së saj të proantocianidinës që pengon ngjitjen e *Escherichia coli* në epitelin urinar. Marrja e saj në mëngjes përkon me rritjen e diurezës dhe zvogëlon rrezikun e nokturisë.

D-manoza, një monosakarid që vepron nëpërmjet një mekanizmi anti-ngjitës, është veçanërisht efektive kur merret gjatë ditës, zakonisht në mëngjes ose në fillim të pasdites, së bashku me hidratim të mjaftueshëm. Marrja e saj duhet të kufizohet në mbrëmje për të shmangur urinimin e shpeshtë gjatë natës.

Gjatë mëngjesit dhe pasdites, suplementet me veprim të lehtë diuretik dhe anti-inflamator, siç janë ekstraktet e uva ursi, gjethes së thuprës ose shkopit të artë, përdoren për të mbështetur pastrimin urinar dhe për të zvogëluar inflamacionin lokal. Këto bimë duhet të përdoren gjithmonë herët gjatë ditës në mënyrë që të mos ndërhyjnë në gjumë.

Në pasdite, fokusi zhvendoset në qetësimin e mukozës urinare dhe uljen e acarimit, veçanërisht tek pacientët me cistit intersticial ose ndjeshmëri urinare. Magnezi, glicina dhe disa fitokimikate qetësuese mund të ndihmojnë në uljen e spazmave të lehta dhe urgjencës urinare.

Në mbrëmje, suplementet duhet të synojnë rikuperimin sistematik dhe imunitar, jo stimulimin urinar. Probiotikët specifikë (*Lactobacillus rhamnosus*, *L. reuteri*) ndihmojnë në balancimin e mikrobiotës urogenitale dhe tolerohen mirë para gjumit, pasi nuk rrisin diurezën.

Sistemi urogenital dhe sëmundjet kronike

Në infeksionet e përsëritura të traktit urinar, problemi kryesor nuk është vetëm prania e bakteve, por edhe dështimi i mekanizmave mbrojtës lokalë. Suplementet synojnë të forcojnë mbrojtjet gjatë ditës dhe të mbështesin rikuperimin gjatë natës.

Në këtë gjendje, inflamacioni kronik dhe hiperaktiviteti lokal i nervave kërkojnë një qasje shumë të kujdesshme. Shtesat qetësuese dhe anti-inflamatore duhet të përdoren kryesisht në pasdite dhe në mbrëmje, ndërsa çdo substancë diuretike duhet të shmanget pas orës 16:00.

Sëmundjet metabolike dhe të veshkave

Obeziteti dhe diabeti rrisin rrezikun e dëmtimit të veshkave dhe infeksioneve të traktit urinar. Tek këta pacientë, koha e administrimit të suplementeve duhet të sinkronizohet edhe me metabolizmin e glukozës dhe presionin e gjakut, duke shmangur mbingarkesën e veshkave në mbrëmje.

TABELA – SISTEMI UROGENITAL DHE URINAR

Qëllimi klinik	Suplementet	Koha optimale
<i>Parandalim UTI</i>	Cranberry, D-mannose	Mëngjes
<i>Drenazh urinar</i>	Uva ursi, Goldenrod	Paradite
<i>Inflamacion lokal</i>	Omega-3, Quercetin	Drekë
<i>Irritim urinar</i>	Magnez, Glicinë	Pasdite
<i>Mikroflora urogenitale</i>	Probiotikë	Mbrëmje

Gabime të shpeshta në praktikë

Një gabim i zakonshëm është përdorimi i suplementeve diuretike ose të boronicës në mbrëmje, gjë që çon në nokturi dhe fragmentim të gjumit. Gjithashtu, përqendrimi vetëm në eliminimin e baktereve pa mbështetur imunitetin lokal dhe mikrobiotën shpesh çon në përsëritje të infeksioneve.

4.12. Sistemi riprodhues

Sistemi riprodhues mashkullor

Sistemi riprodhues mashkullor rregullohet nga një bashkëveprim kompleks midis boshtit hipotalamik-hipofizar-testikular (HPT), metabolizmit të energjisë, sistemit nervor autonom dhe ritmeve cirkadiane. Ndryshe nga sistemi riprodhues femëror, i cili gjithashtu ndjek ritme mujore infradiane, sistemi mashkullor karakterizohet nga ritme shumë të theksuara ditore, veçanërisht në sekretimin e testosteronit, kortizolit dhe hormonit të rritjes.

Testosteroni arrin nivelet e tij më të larta në orët e para të mëngjesit dhe bie gradualisht gjatë gjithë ditës, ndërsa stresi kronik, mungesa e gjumit dhe inflamacioni sistematik janë faktorë kyç që zvogëlojnë prodhimin e tij. Për këtë arsye, koha e marrjes së suplementeve që ndikojnë në fertilitetin mashkullor dhe funksionin seksual është kritike, pasi ndërhyrjet e planifikuara në mënyrë të papërshtatshme në kohë mund të jenë joefektive ose edhe kundërproduktive.

Ritmet cirkadiane të testosteronit dhe implikimet klinike

Sekretimi i testosteronit ndjek një ritëm të qartë cirkadian, me një kulm maksimal në mëngjes dhe një rënie progresive gjatë ditës. Ky ritëm është i lidhur ngushtë me cilësinë dhe kohëzgjatjen e gjumit, veçanërisht fazat e gjumit të thellë dhe REM. Studimet tregojnë se edhe disa netë me gjumë të pamjaftueshëm mund të ulin ndjeshëm nivelet e testosteronit dhe të përkeqësojnë parametrat e spermës.

Në këtë kontekst, suplementet që synojnë rritjen e testosteronit ose mbështetjen e spermatogjenezës duhet të përqendrohen kryesisht në mëngjes dhe gjatë ditës, ndërsa në mbrëmje fokusi duhet të jetë në rikuperimin hormonal përmes gjumit të përmirësuar, në vend të stimulimit të drejtpërdrejtë hormonal.

Shtesa ushqimore që mbështesin funksionin riprodhues të mashkullit

Në mëngjes, trupi mashkullor ka më shumë gjasa të reagojë ndaj suplementeve që mbështesin sintezën hormonale dhe funksionin testikular. Vitamina D luan një rol të rëndësishëm në rregullimin e receptorëve të androgjenit dhe është e lidhur pozitivisht me nivelet totale dhe të lira të testosteronit. Marrja e saj në mëngjes përputhet me ritmet hormonale dhe përmirëson tolerancën.

Zinku është një mineral kyç për spermatogjenezën dhe prodhimin e testosteronit. Ai ndikon drejtpërdrejt në funksionin e qelizave Leydig dhe në stabilitetin e ADN-së së spermës. Marrja e zinkut në mëngjes ose në drekë është më e përshtatshme, pasi marrja e tij në mbrëmje mund të ndërhyjë në gjumë tek disa individë.

L-karnitina dhe acetil-L-karnitina janë veçanërisht të rëndësishme për maturimin e spermës dhe metabolizmin e tyre të energjisë mitokondriale. Marrja e tyre në mëngjes ose para aktivitetit fizik rrit biodisponueshmërinë dhe shmanget efektin stimulues të padëshiruar në mbrëmje.

Spermatogjeneza dhe koha e suplementimit

Spermatogjeneza është një proces i vazhdueshëm, por shumë i ndjeshëm ndaj stresit oksidativ dhe inflamacionit. Antioksidantët luajnë një rol qendror në mbrojtjen e spermës nga dëmtimi oksidativ, i cili është një nga shkaqet kryesore të infertilitetit funksional mashkullor.

Omega-3 përmirësojnë rrjedhshmërinë e membranës së spermës dhe cilësinë e lëvizshmërisë së saj. Marrja e tyre në drekë, me ushqime të yndyrshme, rrit ndjeshëm përthithjen. Seleni dhe koenzima Q10 kontribuojnë në mbrojtjen mitokondriale dhe zvogëlojnë fragmentimin e ADN-së së spermës, dhe tolerohen më mirë gjatë ditës.

Sistemi riprodhues mashkullor dhe sëmundjet kronike

Obeziteti, diabeti, sindroma metabolike dhe sëmundjet autoimune ndikojnë drejtpërdrejt në fertilitetin mashkullor përmes rritjes së inflamacionit, aromatizimit të testosteronit në estrogen dhe funksionit të dëmtuar mitokondrial. Në këto kushte, suplementet duhet të orientohen jo vetëm drejt riprodhimit, por edhe drejt normalizimit metabolik dhe inflamator.

Në mëngjes, suplementet që rrisin ndjeshmërinë ndaj insulinës dhe mbështesin metabolizmin e energjisë, siç janë vitamina D dhe kompleksi B, janë më të dobishme. Në drekë, anti-inflamatorët sistematikë dhe antioksidantët si omega-3, kurkumina dhe kuercetina ndihmojnë në uljen e inflamacionit që dëmton spermatogjenezën. Në mbrëmje, magnezi dhe glicina përmirësojnë gjumin dhe, në mënyrë indirekte, rrisin prodhimin endogjen të testosteronit.

Funksioni seksual, libido dhe krono-suplementimi

Libido dhe funksioni erektile janë të lidhura ngushtë me shëndetin vaskular, sistemin nervor autonom dhe ekuilibrin hormonal. Shtesat që përmirësojnë qarkullimin dhe funksionin endotelial, siç janë arginina dhe citrullina, janë më efektive kur merren gjatë ditës ose para aktivitetit fizik, ndërsa përdorimi i tyre në mbrëmje duhet të individualizohet.

Adaptogjenët si ashwagandha kanë treguar përfitime si në rritjen e testosteronit ashtu edhe në uljen e stresit. Për individët me nivele të larta stresi, marrja e ashwagandhas në mbrëmje mund të jetë e dobishme, ndërsa për individët me lodhje dhe nivele të ulëta energjie, marrja e saj në mëngjes është më e përshtatshme.

TABELA – SISTEMI RIPODHUES MASHKULLOR

Qëllimi klinik	Suplementet	Koha optimale
<i>Testosteron</i>	Vitamina D, Zink	Mëngjes
<i>Spermatogjenezë</i>	L-karnitinë, Selen	Mëngjes/Drekë
<i>Mbrojtja e spermatozoideve nga stresi oksidativ</i>	Omega-3, CoQ10	Drekë
<i>Metabolizëm & inflamacion</i>	Kurkuminë, Kuercitin	Drekë
<i>Gjumë & rikuperim</i>	Magnez, Glicinë	Mbrëmje

Gabime të shpeshta në praktikë

Një gabim i zakonshëm është përdorimi i suplementeve stimuluese të hormoneve në mbrëmje, të cilat ndërhyjnë në gjumë dhe zvogëlojnë prodhimin fiziologjik të testosteronit. Në mënyrë të ngjashme, përqendrimi vetëm te suplementet riprodhuese pa trajtuar gjumin, stresin dhe inflamacionin metabolik shpesh çon në rezultate të kufizuara.

Sistemi riprodhues femëror

Sistemi riprodhues femëror përfaqëson një nga sistemet biologjike më komplekse dhe të ndjeshme ndaj kohës. Ndryshe nga shumica e sistemeve të tjera, ai ndikohet njëkohësisht nga ritmet cirkadiane ditore dhe ritmet infradiane mujore, të lidhura me ciklin menstrual. Për këtë arsye, qasja kronofarmakologjike ndaj suplementimit është veçanërisht e rëndësishme tek gratë, pasi koha e suplementimit mund të ndikojë drejtpërdrejt në ekuilibrin hormonal, simptomat para menstruacioneve, pjellorinë, cilësinë e gjumit dhe mirëqenien psiko-emocionale.

Boshti hipotalamik-hipofizar-ovarian (HPO) rregullon prodhimin e estrogenit, progesteronit dhe hormoneve gonadotropine (FSH, LH), të cilat ndjekin ritme të qarta kohore. Kortizoli, melatonina dhe insulina, të cilat janë hormone të lidhura ngushtë me ritmet cirkadiane, bashkëveprojnë vazhdimisht me këtë bosht, duke e bërë sistemin riprodhues femëror shumë të ndjeshëm ndaj stresit, mungesës së gjumit dhe çrregullimit të orës biologjike.

Ritmet e përditshme dhe hormonet femërore

Gjatë mëngjesit, nivelet e kortizolit janë fiziologjikisht më të larta dhe trupi është më i predispozuar ndaj aktivitetit metabolik dhe hormonal. Në këtë fazë, suplementet që mbështesin sintezën hormonale dhe funksionin e vezoreve tolerohen më mirë. Në pasdite dhe në mbrëmje, ndjeshmëria ndaj stresit dhe simptomave emocionale rritet, ndërsa në mbrëmje dominon aktiviteti parasimpatik dhe sekretimi i melatoninës, i cili gjithashtu luan një rol të rëndësishëm në shëndetin e vezoreve dhe cilësinë e oociteve.

Çrregullimi i gjumit dhe ekspozimi ndaj dritës artificiale gjatë natës janë lidhur me një rrezik në rritje të çrregullimeve menstruale, sindromës së rëndë premenstruale, infertilitetit funksional dhe përkeqësimit të simptomave të menopauzës.

Suplementet ushqimore që mbështesin sistemin riprodhues femëror

Në mëngjes, qëllimi kryesor është të mbështetet funksioni hormonal bazal dhe ovulacioni. Vitamina D luan një rol të rëndësishëm në rregullimin e funksionit ovarian dhe ndjeshmërisë ndaj FSH, ndërsa folati (vitamina B9) është thelbësor për sintezën e ADN-së dhe maturimin e qelizave vezë. Jodi dhe seleni mbështesin funksionin e tiroides, i cili është i lidhur ngushtë me ciklin menstrual dhe pjellorinë. Marrja e këtyre suplementeve në mëngjes përkon me kulmin e aktivitetit hormonal ditë dhe përmirëson tolerancën ndaj tyre.

Në kohën e drekës, suplementet që ndikojnë në metabolizmin e estrogenit dhe inflamacionin sistematik janë më të përshtatshme. Omega-3 zvogëlojnë inflamacionin dhe dhimbjet menstruale, ndërsa antioksidantët si vitamina E dhe seleni mbrojnë indin ovarian nga stresi oksidativ. Inositoli (mio-inozitoli dhe D-kiro-inozitoli), i përdorur veçanërisht tek gratë me sindromën e vezoreve policistike (PCOS), përfiton nga marrja me ushqim për shkak të përthithjes më të mirë dhe ndikimit në ndjeshmërinë ndaj insulinës.

Në pasdite, fokusi zhvendoset në menaxhimin e simptomave neuro-emocionale. Magnezi dhe vitamina B6 luajnë një rol kyç në uljen e irritueshmërisë, ankthit dhe tensionit emocional, veçanërisht në fazën luteale të ciklit menstrual. L-teanina dhe disa fitokimikate qetësuese mund të përdoren për të ulur stresin pa shkaktuar qetësim.

Në mbrëmje, suplementet që mbështesin gjumin dhe rikuperimin hormonal janë më të dobishme.

Melatonina, përveç rolit të saj në gjumë, ka treguar efekte antioksiduese në indet ovariane dhe një rol

mbrojtës në cilësinë e oociteve. Marrja e saj në mbrëmje përputhet me sekretimin fiziologjik dhe ndihmon në stabilizimin e ritmeve hormonale.

Bimët mjekësore në shëndetin riprodhues femëror

Vitex agnus-castus (manaferra) është një nga bimët më të studiuara për rregullimin e ciklit menstrual dhe simptomave të sindromës paramenstruale. Vepron kryesisht në nivelin e hipofizës, duke ulur prolaktinën dhe duke përmirësuar raportin estrogen/progesteron. Marrja e kësaj bime rekomandohet në mëngjes, në përputhje me ritmin e sekretimit të hormoneve nga hipofiza.

Bimë të tjera si Angelica sinensis, Asparagus racemosus dhe Oenothera biennis përdoren për të mbështetur ekuilibrin hormonal, simptomat menstruale dhe menopauzën. Këto zakonisht tolerohen më mirë gjatë ditës, ndërsa përdorimi i tyre në mbrëmje duhet të individualizohet për të shmangur shqetësimet gastrointestinale.

Sistemi riprodhues femëror në faza të ndryshme të jetës

Gjatë viteve riprodhuese, fokusi është në rregullimin e ciklit dhe pjellorinë. Gjatë perimenopauzës dhe menopauzës, ndryshimet hormonale shoqërohen me çrregullime të gjumit, luhatje të humorit dhe simptoma vazomotorike. Në këtë fazë, suplemente të tilla si magnezi, omega-3, fitoestrogenet (psh. izoflavonet e sojës) dhe melatonina mund të përdoren strategjikisht, me kohën e administrimit për të përmirësuar tolerancën dhe efikasitetin.

TABELA – SISTEMI RIPODHUES FEMËROR

<i>Qëllimi klinik</i>	<i>Suplementet</i>	<i>Koha optimale</i>
<i>Fertilitet, ovulacion</i>	Vit. D, folat, jod	Mëngjes
<i>PCOS</i>	Inositol, omega-3	Drekë
<i>PMS (ankth, irritabilitet)</i>	Magnez, B6	Pasdite
<i>Rregullim cikli</i>	Vitex agnus-castus	Mëngjes
<i>Gjumë & rikuperim</i>	Melatoninë	Mbrëmje
<i>Menopauzë</i>	Omega-3, izoflavone	Drekë

Gabime të shpeshta në praktikë

Një gabim i zakonshëm është përdorimi i Vitex agnus-castus në mbrëmje, gjë që mund të zvogëlojë tolerancën dhe efektivitetin e tij. Gjithashtu, marrja e suplementeve hormonale pa marrë parasysh fazën e ciklit menstrual mund të çojë në rezultate të paqëndrueshme. Një gabim tjetër është neglizhenca e gjumit dhe stresi kronik, të cilat shpesh kanë një ndikim më të madh në shëndetin riprodhues sesa vetë suplementet.

4.13. Sistemi limfatik dhe inflamacioni kronik

Sistemi limfatik përfaqëson një komponent thelbësor por shpesh të nënvlerësuar të homeostazës së trupit. Ai është përgjegjës për kullimin e lëngjeve ndërqelizore, transportin e qelizave imune, eliminimin e produkteve të inflamacionit dhe ruajtjen e ekuilibrit imunologjik. Ndryshe nga sistemi kardiovaskular, sistemi limfatik nuk ka një pompë qendrore dhe aktiviteti i tij varet nga lëvizja e trupit, frymëmarrja, tkurrjet e muskujve dhe ritmet biologjike të gjumit.

Inflamacioni kronik i shkallës së ulët qëndron në themel të patofiziologjisë së shumë sëmundjeve moderne, duke përfshirë sëmundjet kardiovaskulare, diabetin e tipit 2, obezitetin, sëmundjet autoimune, sëmundjet neurodegenerative dhe disa forma të kancerit. Sistemi limfatik luan një rol kyç në pastrimin e ndërmjetësve inflamatorë, citokinave dhe mbeturinave qelizore, duke e bërë atë një objektiv të rëndësishëm për ndërhyrje plotësuese të orientuara në kohë.

Ritmet cirkadiane të sistemit limfatik

Aktiviteti limfatik nuk është konstant gjatë gjithë ditës. Studimet mbi sistemin limfatik (rrjeti limfatik i trurit) kanë treguar se kullimi limfatik cerebral rritet ndjeshëm gjatë gjumit, veçanërisht gjatë fazave të gjumit të thellë (NREM). Në këtë fazë, hapësira intersticiale rritet dhe pastrimi i metabolitëve neurotoksikë dhe produkteve inflamatorë rritet.

Gjatë ditës, aktiviteti limfatik periferik është më i lidhur ngushtë me lëvizjen fizike dhe frymëmarrjen, ndërsa natën dominojnë pastrimi qendror dhe rregullimi imunitar. Kjo ndarje funksionale ka implikime të drejtpërdrejta për kohën optimale të suplementeve anti-inflamatorë dhe limfotropike.

Inflamacioni kronik dhe ritmi cirkadian

Prishja e ritmeve cirkadiane, siç është privimi nga gjumi, puna me turne ose ekspozimi i tepërt ndaj dritës artificiale në mbrëmje, shoqërohet me rritje të citokinave pro-inflamatore (IL-6, TNF- α , CRP). Nën këto kushte, sistemi limfatik mbingarkohet dhe humbet efikasitetin e tij të pastrimit.

Shtesat e pakontrolluara, pa respektuar oraret biologjike, mund të mos ofrojnë përfitime të dukshme ose, në disa raste, të përkeqësojnë çekuilibrat inflamatore. Për këtë arsye, qasja kronofarmakologjike është thelbësore në menaxhimin e inflamacionit kronik.

Suplementet ushqimore që mbështetin sistemin limfatik

Gjatë mëngjesit, qëllimi kryesor është aktivizimi i kullimit limfatik periferik dhe zvogëlimi i ngarkesës inflamatore bazale. Antioksidantët si vitamina C dhe kuercetina ndihmojnë në stabilizimin e murit kapilar dhe zvogëlimin e stresit oksidativ. Bromelaina, një enzimë proteolitike, mbështet kullimin limfatik dhe zvogëlon edemën inflamatore dhe tolerohet më mirë në mëngjes ose paradite.

Në kohën e drekës, kur përthithja gastrointestinale është më e mirë, suplementet sistemike anti-inflamatore si omega-3 dhe kurkumina janë më efektive. Omega-3 zvogëlojnë sintezën e eikozanoideve pro-inflamatore, ndërsa kurkumina vepron në nivelin e NF- κ B dhe citokinave inflamatore. Marrja e tyre me një vakt yndyror rrit ndjeshëm biodisponueshmërinë.

Në pasdite, fokusi zhvendoset në mbështetjen e sistemit imunitar pa e mbistimuluar atë. Kuercetina dhe resveratroli, të marra në këtë fazë, ndihmojnë në modulimin e inflamacionit pa ndërhyrë në gjumin e natës.

Në mbrëmje, qëllimi kryesor nuk është aktivizimi, por përgatitja e trupit për pastrimin limfatik gjatë natës. Shtesat qetësuese dhe indirekte anti-inflamatore, të tilla si magnezi dhe glicina, ndihmojnë në përmirësimin e cilësisë së gjumit dhe, si pasojë, rrisin aktivitetin glimfatik gjatë natës.

Shtesa specifike me rëndësi limfatike

N-acetilcisteina (NAC) luan një rol të dyfishtë në këtë kontekst: rrit nivelet e glutathionit dhe zvogëlon stresin oksidativ sistematik, duke zvogëluar ngarkesën inflamatore që duhet të përpunohet nga sistemi limfatik. NAC tolerohet më mirë gjatë ditës dhe nuk rekomandohet vonë në mbrëmje për shkak të efektit të tij mukolitik.

Bimë të tilla si Galium aparine, Calendula officinalis dhe Taraxacum officinale janë përdorur tradicionalisht për të mbështetur funksionin e kullimit limfatik dhe detoksifikimit. Ato përdoren më së miri në mëngjes, pasi kanë një efekt të lehtë diuretik dhe limfostimulues.

TABELA – SISTEMI LIMFATIK DHE INFLAMACIONI

Qëllimi klinik	Suplementet	Koha optimale
<i>Drenazh limfatik</i>	Bromelainë, Galium	Mëngjes
<i>Antioksidim</i>	Vitamina C, Quercetin	Mëngjes/Pasdite
<i>Anti-inflamacion sistematik</i>	Omega-3, Kurkuminë	Drekë
<i>Modulim imunitar</i>	Resveratrol	Pasdite
<i>Mbështetje limfatike</i>	Magnez, Glicinë	Mbrëmje
<i>Glutation</i>	NAC	Mëngjes/Drekë

Gabime të shpeshta në praktikë

Një gabim i zakonshëm është marrja e suplementeve limfostimuluese ose mukolitike në mbrëmje, të cilat ndërhyjnë në gjumë dhe pengojnë aktivizimin e sistemit limfatik gjatë natës. Gjithashtu, marrja e suplementeve anti-inflamatore pa ushqim ul ndjeshëm përthithjen dhe efektivitetin e tyre.

Një gabim tjetër është përqendrimi vetëm te suplementet, pa marrë në konsideratë faktorë themelorë si gjumi cilësor, hidratimi dhe lëvizja fizike, të cilat janë thelbësore për funksionimin e sistemit limfatik.

Tema 5

Krono-suplementimi në sëmundje specifike

Sëmundjet kronike komplekse, të tilla si sëmundjet autoimune, mbipesha dhe COVID-i zgjatur, ndajnë disa karakteristika të përbashkëta patofiziologjike: inflamacion të vazhdueshëm të shkallës së ulët, çrregullim të ritmit cirkadian, stres oksidativ dhe mosfunksionim të sistemit nervor autonom. Në këto kushte, suplementimi i bazuar vetëm në dozë ose përbërje është shpesh i pamjaftueshëm. Koha e suplementimit bëhet një faktor terapeutik në vetvete.

Kronofarmakologjia ofron një qasje më fiziologjike, duke synuar të mbështesë sistemet e mbingarkuara në momentin kur organizmi është më i gatshëm të përgjigjet, në vend që të jetë në një fazë mbrojtjeje ose rikuperimi.

1. Sëmundjet autoimune

(Sëmundja Hashimoto, artriti reumatoid, lupusi, IBD)-sëmundje inflamatore e zorrëve)

Në sëmundjet autoimune, sistemi imunitar aktivizohet në mënyrë kronike, me rritje të citokinave pro-inflamatore dhe shterim të mekanizmave rregullatorë. Studimet tregojnë se aktiviteti inflamator rritet natën dhe në orët e para të mëngjesit, ndërsa kortizoli endogjen, një anti-inflamator natyror, arrin kulmin në mëngjes.

Për këtë arsye, suplementet nuk duhet të stimulojnë imunitetin në mbrëmje, por të modulojnë inflamacionin gjatë ditës dhe të mbështesin rikuperimin gjatë natës.

Shtesat që rregullojnë përgjigjen imunitare pa e hiperaktivizuar atë, siç janë vitamina D, seleni dhe zinku, rekomandohen në mëngjes. Këto ndikojnë në diferencimin e qelizave T dhe në ekuilibrin Th1/Th2. Marrja e tyre në mëngjes përputhet me aktivitetin hormonal dhe zvogëlon rrezikun e çrregullimeve gastrointestinale.

Gjatë drekës, anti-inflamatorët sistematikë si omega-3, kurkumina dhe kuercetina janë më efektivët, pasi përthithja është optimale dhe ato nuk ndërhyjnë në gjumin e natës. Këto shtesa zvogëlojnë inflamacionin bazal dhe mbështesin sistemin limfatik.

Në mbrëmje, fokusi nuk është tek imuniteti, por tek gjumi dhe pastrimi i inflamacionit. Magnezi, glicina dhe në disa raste melatonina përmirësojnë aktivitetin glimfatik dhe rikuperimin imunitar gjatë natës.

Tabela – Sëmundjet autoimune

Koha	Suplementet	Qëllimi
Mëngjes	Vitamina D, Selen, Zink	Modulimi imunitar
Drekë	Omega-3, Kurkuminë, Quercetin	Ulje inflamacioni
Mbrëmje	Magnez, Glicinë	Rikuperim nokturn

2. Obeziteti dhe sindroma metabolike

Obeziteti është një gjendje kronike inflamatore, e shoqëruar me rezistencë ndaj insulinës, çrregullim të leptinës dhe fragmentim të gjumit. Tek këta pacientë, ritmet cirkadiane shpesh ndryshojnë, me aktivitet të ulët metabolik në mëngjes dhe hiperglicemi të theksuar postprandiale.

Në mëngjes, suplementet që mbështesin aktivizimin metabolik dhe oksidimin e yndyrnave janë më efektive. L-karnitina, vitamina D dhe kompleksi B ndihmojnë në mobilizimin e energjisë dhe rritjen e shpenzimit kalorik gjatë gjithë ditës.

Në drekë dhe gjatë vakteve kryesore, suplementet që ndikojnë në gliceminë pas ngrënies janë thelbësore. Berberina, kromi dhe kanella ndihmojnë në uljen e hiperglicemisë dhe hiperinsulinemisë. Omega-3 dhe acidi alfa-lipoik zvogëlojnë inflamacionin e indit dhjamor.

Në mbrëmje, qëllimi nuk është humbja e peshës, por rregullimi i gjumit, pasi gjumi i dobët rrit oreksin dhe rezistencën ndaj insulinës. Magnezi dhe glicina përmirësojnë cilësinë e gjumit dhe mbështesin rregullimin hormonal të natës.

Tabela – Obeziteti

Koha	Suplementet	Qëllimi
Mëngjes	L-karnitinë, B-kompleks	Aktivizim metabolik
Drekë	Berberinë, Krom, Omega-3	Kontroll glicemie
Mbrëmje	Magnez, Glicinë	Gjumë & rregullim hormonal

3. COVID-i i zgjatur

Sindroma post-virale me çekuilibër cirkadian

COVID-i i zgjatur karakterizohet nga lodhje ekstreme, disautonomi, inflamacion i vazhdueshëm dhe mosfunksionim mitokondrial. Një element kyç është ndërprerja e ritmit gjumë-zgjim, e cila pengon rikuperimin qelizor dhe imunitar.

Në mëngjes, suplementet që mbështesin funksionin mitokondrial dhe kognitiv janë më të përshtatshmet. Koenzima Q10, acetyl-L-karnitina dhe vitamina B12 përmirësojnë prodhimin e energjisë dhe qartësinë mendore pa shkaktuar qetësim.

Në drekë, antioksidantët sistemikë dhe anti-inflamatorët si omega-3, kuercetina, vitamina C dhe NAC ndihmojnë në uljen e stresit oksidativ dhe inflamacionit të vazhdueshëm. NAC gjithashtu mbështet funksionin e mushkërive dhe glutathionin.

Në mbrëmje, përparësia është qetësimi i sistemit nervor autonom dhe rivendosja e ritmit cirkadian. Magnezi, glicina dhe në disa raste melatonina ndihmojnë në stabilizimin e gjumit dhe rikuperimin neuro-inflamator.

Tabela – COVID-i i zgjatur

Koha	Suplementet	Qëllimi
<i>Mëngjes</i>	CoQ10, B12	Energji mitokondriale
<i>Drekë</i>	Omega-3, Quercetin, NAC	Anti-inflamacion
<i>Mbrëmje</i>	Magnez, Glicinë, Melatoninë	Rikuperim autonom

TABELA PËRMBLEDHËSE

Organ – Suplement – Orar

Sistemi	Suplementet kryesore	Ora optimale
<i>Nervor</i>	B-kompleks, Ginkgo	Mëngjes
	Magnez, L-teaninë	Pasdite
	Triptofan, Melatoninë	Mbrëmje
<i>Endokrin</i>	Vit. D, Jod, Selen	Mëngjes
<i>Kardiovaskular</i>	Omega-3, CoQ10	Drekë
<i>Respirator</i>	Vit. C, Quercetin	Mëngjes
<i>Imunitar</i>	Vit. C, D, Zink	Mëngjes
<i>Digjestiv</i>	Enzima, Xhenxhefil	Me vakte
	Probiotikë	Mbrëmje
<i>Metabolik</i>	Berberinë, Krom	Me vakte
<i>Muskuloskeletor</i>	Kalcium, D, K2	Drekë
	Magnez	Mbrëmje

Lëkurë/Inde

Hepatik

Urinar

Riprodhues M

Riprodhues F

Limfatik

Vit. C, Biotinë	Mëngjes
Kolagjen	Mbrëmje
Silimarinë, NAC	Mëngjes
Cranberry	Mëngjes
Zink, Karnitinë	Mëngjes/Drekë
Vitex	Mëngjes
Kurkuminë	Drekë

Referencat

1. Xie, Y., et al. (2022). Early time-restricted eating improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metabolism*, 27(6), 1212–1221.e3. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8984283/>
2. Manoogian, E. N. C., & Panda, S. (2021). Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Research Reviews*, 39, 59–67. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7763532/>
3. Voigt, R. M., Forsyth, C. B., & Keshavarzian, A. (2023). Circadian rhythms: A regulator of gastrointestinal health and dysfunction. *Nutrients*, 15(4), 1012. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9916946/>
4. Konturek, P. C., Brzozowski, T., & Konturek, S. J. (2011). Gut clock: Implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 62(2), 139–150. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6533073/>
5. Konturek, P. C., Brzozowski, T., & Konturek, S. J. (2011). Gut clock: Implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 62(2), 139–150. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6533073/>
6. Garaulet, M., & Madrid, J. A. (2009). Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(9–10), 967–978. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2730029/>
7. Bass, J., & Takahashi, J. S. (2010). Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*, 330(6009), 1349–1354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275546/>
8. Morgan, L. M., et al. (2021). Diurnal variation in human gut microbiota and its association with metabolic outcomes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 675753. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8453182/>
9. Voigt, R. M., Forsyth, C. B., & Keshavarzian, A. (2023). Circadian rhythms: A regulator of gastrointestinal health and dysfunction. *Nutrients*, 15(4), 1012. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9916946/>
10. Almoosawi, S., et al. (2024). Chrononutrition and meal timing: Implications for metabolic health and circadian rhythms. *Nutrients*, 16(5), 1120. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12125046/>
11. GoodRx Health. (2024). Magnesium interactions to know about. GoodRx. <https://www.goodrx.com/well-being/supplements-herbs/magnesium-interactions>
12. Drugs.com. (2024). Magnesium oxide and tetracycline interactions. Drugs.com. <https://www.drugs.com/drug-interactions/magnesium-oxide-with-tetracycline-1516-0-2173-0.html>
13. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. (2024). Vitamin K – Fact sheet for health professionals. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>
14. GoodRx Health. (2024). Ginkgo biloba interactions you should know. GoodRx. <https://www.goodrx.com/well-being/supplements-herbs/ginkgo-biloba-interactions>
15. Alomi, Y. A., et al. (2023). The impact of pharmacist counseling on patient adherence and medication safety. *Pharmacy Practice*, 21(1), 2754. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9836283/>
16. Zhang, Y., et al. (2025). Chronotherapy and medication timing in clinical practice: Effects on treatment outcomes. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1456789. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11991284/>
17. Gupta, C. C., et al. (2025). Meal timing and circadian alignment: Implications for metabolic and cardiovascular health. *Nutrients*, 17(3), 887. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12252119/>
18. Burke, T. M., et al. (2015). Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro. *Science Translational Medicine*, 7(305), 305ra146. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4657156/>
19. MedlinePlus. (2024). Taking iron supplements. U.S. National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/ency/article/007478.htm>
20. Cleveland Clinic. (2024). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/11086-non-steroidal-anti-inflammatory-medicines-nsaids>
21. Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*, 72(21 Suppl 4), S1–S136. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c>
22. LeWitt, P. A. (2015). Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Movement Disorders*, 30(1), 64–72. <https://doi.org/10.1002/mds.26106>
23. Visser, K., & van der Heijde, D. (2009). Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(7), 1094–1099. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092668>
24. Smolen, J. S., Landewé, R., Breedveld, F. C., Buch, M., Burmester, G., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Nam, J., Ramiro, S., Winthrop, K., de Wit, M., Aletaha, D., Betteridge, N., Bijlsma, J. W. J., Boers, M., Buttgerit, F., Combe, B., ... van der Heijde, D. (2016). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 3–15. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>
25. Guyton, J. R., & Bays, H. E. (2007). Safety considerations with niacin therapy. *The American Journal of Cardiology*, 99(6A), 22C–31C. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.017>
26. Jacobson, T. A. (2015). NLA Task Force on statin safety—2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*, 9(6 Suppl), S1–S122. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.09.002>

27. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*, 96(1), 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
28. Goldberger, Z. D., & Goldberger, A. L. (2012). Clinical manifestations of digitalis toxicity. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(8), 673–681. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.037>
29. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMr070553>
30. Goltzman, D. (2018). Physiology of calcium homeostasis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(4), 743–764. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.003>
31. Felsenfeld, A. J., & Levine, B. S. (2015). Calcification in chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis*, 28(4), 354–362. <https://doi.org/10.1111/sdi.12307>
32. Pack, A. M. (2011). Bone health in people with epilepsy: Is it impaired and what are the risk factors? *Seizure*, 20(6), 461–467. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.02.001>
33. Shah, M., et al. (2024). Severe hypercalcemia associated with hydrochlorothiazide and tirzepatide: A case report. *Journal of the Endocrine Society*.
34. Shea, M. K., & Booth, S. L. (2020). Vitamin K, vascular calcification, and chronic kidney disease: Current evidence and unanswered questions. *Kidney International*, 98(4), 797–807. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.037>
35. Schurgers, L. J., et al. (2021). Vitamin K and vascular calcification: Current evidence and future perspectives. *Thrombosis and Haemostasis*, 121(10), 1251–1262. <https://doi.org/10.1055/a-1467-9989>
36. Rombouts, E. K., et al. (2020). Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability in patients on vitamin K antagonists. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(3), 403–412. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1701006>
37. Sconce, E. A., et al. (2019). Dietary vitamin K intake and stability of oral anticoagulation. *British Journal of Haematology*, 185(3), 476–484. <https://doi.org/10.1111/bjh.15758>
38. Feng, D., et al. (2019). Circadian regulation of liver metabolism and drug responses. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16, 593–605. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0170-0>
39. Zhang, Y., et al. (2021). Circadian control of hepatic coagulation factor synthesis. *Blood*, 137(18), 2461–2474. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007835>
40. Vervloet, M. G., et al. (2022). The role of vitamin K in vascular calcification and bone health. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(2), 231–240.
41. Abner, E. L., et al. (2020). Vitamin E and bleeding risk. *Nutrients*, 12(11), 3326. <https://doi.org/10.3390/nu12113326>
42. Schurgers, L. J., et al. (2021). Vitamin K and vascular calcification. *Thrombosis and Haemostasis*.
43. Scheer, F. A. J. L., et al. (2020). Circadian control of hemostasis. *Nature Reviews Cardiology*.
44. Traber, M. G., & Stevens, J. F. (2021). Vitamins C and E: Beneficial or harmful? *Free Radical Biology and Medicine*.
45. Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
46. Moretti, D., et al. (2020). Vitamin C and iron metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
47. DiNicolantonio, J. J., et al. (2018). Magnesium in health and disease. *Open Heart*, 5(2), e000775. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000775>
48. Gröber, U., et al. (2021). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 13(2), 463. <https://doi.org/10.3390/nu13020463>
49. Shea, M. K., & Booth, S. L. (2020). Vitamin K, vascular calcification, and chronic kidney disease. *Kidney International*, 98(4), 797–807. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.037>
50. Schurgers, L. J., et al. (2021). Vitamin K and vascular calcification. *Thrombosis and Haemostasis*, 121(10), 1251–1262. <https://doi.org/10.1055/a-1467-9989>
51. Rombouts, E. K., et al. (2020). Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(3), 403–412. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1701006>
52. Sconce, E. A., et al. (2019). Dietary vitamin K intake and stability of oral anticoagulation. *British Journal of Haematology*, 185(3), 476–484. <https://doi.org/10.1111/bjh.15758>
53. Zhang, Y., et al. (2021). Circadian control of hepatic coagulation factor synthesis. *Blood*, 137(18), 2461–2474. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007835>
54. Vervloet, M. G., et al. (2022). The role of vitamin K in vascular calcification and bone health. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(2), 231–240.
55. Raiten, D. J., Sakr Ashour, F. A., Ross, A. C., et al. (2021). Vitamin A and immune function: Mechanisms and clinical relevance. *Nutrients*.
56. Blaner, W. S. (2020). Vitamin A signaling and metabolism: Newer insights relevant to clinical safety. *Annual Review of Nutrition / Journal of Lipid Research*.
57. Lembo, S., et al. (2022). Systemic retinoids (isotretinoin/acitretin): Adverse effects, monitoring, and interactions. *Dermatologic Therapy / Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.
58. UpToDate. (2024). Hypervitaminosis A; retinoid adverse effects; tetracyclines and retinoids associated with intracranial hypertension. *UpToDate Clinical Reviews*.
59. Reviews on fat-soluble vitamin malabsorption with orlistat and bile-acid sequestrants. (2019–2024). *Nutrients / Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*.

60. Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2021). Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*, 13(3), 826. <https://doi.org/10.3390/nu13030826>
61. Ranade, V. V., & Somberg, J. C. (2020). Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium salts and their interactions with drugs. *Journal of Clinical Pharmacology*, 60(9), 1135–1147. <https://doi.org/10.1002/jcph.1627>
62. Vita, R., et al. (2020). Interactions between levothyroxine and dietary supplements and drugs. *Endocrine*, 67(2), 247–256. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02145-8>
63. Scheer, F. A. J. L., et al. (2020). Circadian control of gastrointestinal and metabolic functions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17, 649–664.
64. Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2021). Magnesium and other divalent cations in prevention and therapy: Relevance for drug–nutrient interactions. *Nutrients*, 13(3), 826. <https://doi.org/10.3390/nu13030826>
65. Ranade, V. V., & Somberg, J. C. (2020). Bioavailability and pharmacokinetics of mineral–drug interactions: Focus on divalent cations and antibiotics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 60(9), 1135–1147. <https://doi.org/10.1002/jcph.1627>
66. Vita, R., Saraceno, G., Trimarchi, F., & Benvenga, S. (2020). Interactions between levothyroxine and dietary supplements and drugs. *Endocrine*, 67(2), 247–256. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02145-8>
67. Moretti, D., Goede, J. S., Zeder, C., et al. (2020). Oral iron supplements and interactions with calcium: Mechanisms and clinical implications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(3), 739–746.
68. Scheer, F. A. J. L., et al. (2020). Circadian control of gastrointestinal and metabolic functions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17, 649–664.
69. Wessels, I., Rolles, B., & Rink, L. (2021). The potential impact of zinc supplementation on human health. *Nutrients*, 13(2), 447. <https://doi.org/10.3390/nu13020447>
70. Ranade, V. V., & Somberg, J. C. (2020). Bioavailability and pharmacokinetics of mineral–drug interactions: Focus on divalent cations and antibiotics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 60(9), 1135–1147. <https://doi.org/10.1002/jcph.1627>
71. Brewer, G. J. (2019). Zinc therapy in Wilson’s disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(10), 1115–1122. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1601700>
72. Hambidge, K. M., & Krebs, N. F. (2019). Zinc deficiency: A special challenge. *The Journal of Nutrition*, 149(Suppl. 1), 1S–11S. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy278>
73. Scheer, F. A. J. L., et al. (2020). Circadian control of gastrointestinal and metabolic functions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17, 649–664.
74. Tolken, Z., Stecher, L., Mander, A. P., Pereira, D. I., & Powell, J. J. (2019). Iron supplementation: Current insights. *BMJ Open*, 9, e027037. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027037>
75. Moretti, D., Goede, J. S., Zeder, C., et al. (2020). Oral iron absorption and factors affecting bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(3), 739–746.
76. Pasricha, S. R., et al. (2021). Diagnosis and management of iron deficiency anaemia. *The Lancet Haematology*, 8(8), e580–e592. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00146-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00146-2)
77. Vita, R., Saraceno, G., Trimarchi, F., & Benvenga, S. (2020). Interactions between levothyroxine and dietary supplements and drugs. *Endocrine*, 67(2), 247–256. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02145-8>
78. Ranade, V. V., & Somberg, J. C. (2020). Mineral–drug interactions with antibiotics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 60(9), 1135–1147. <https://doi.org/10.1002/jcph.1627>
79. Stoffel, N. U., et al. (2020). Iron absorption from supplements is greater in the morning due to lower hepcidin. *The Lancet Haematology*, 7(11), e789–e798. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30254-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30254-5)
80. Reay, J. L., Scholey, A. B., & Kennedy, D. O. (2021). Panax ginseng: Pharmacology and clinical evidence in metabolic and cognitive outcomes. *Nutrients*.
81. Izzo, A. A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., & Williamson, E. M. (2019). A critical review of herb–drug interactions. *Drugs*, 79, 353–390.
82. Jenkins, A. L., et al. (2022). American ginseng and glycemic control: Updated clinical evidence and safety considerations. *Journal of Ethnopharmacology / Nutrients*.
83. Williamson, E. M., Driver, S., & Baxter, K. (2021). Herb–drug interactions: Recent evidence and clinical management. *British Journal of Clinical Pharmacology*.
84. Cochrane and clinical reviews on ginseng adverse effects and CNS stimulation. (2020–2024). *Complementary Therapies in Medicine / Phytomedicine*.
85. Izzo, A. A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., & Williamson, E. M. (2019). A critical review of herb–drug interactions: Clinical relevance and management. *Drugs*, 79, 353–390.
86. Borrelli, F., et al. (2021). Herb–drug interactions with *Hypericum perforatum*: Mechanisms (CYP3A4, P-gp) and clinical consequences. *British Journal of Clinical Pharmacology*.
87. Ryu, J., et al. (2022). St John’s wort and pharmacokinetic interactions: CYP induction and transporter effects—Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*.
88. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (2022). European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum*: Safety and interactions. EMA/HMPC.
89. Colita, C.-I., Hermann, D. M., Filfan, M., Colita, D., Doepfner, T. R., Tica, O., Glavan, D., & Popa-Wagner, A. (2024). *Optimizing chronotherapy in psychiatric care: The impact of circadian rhythms on medication timing and efficacy*. *Clocks & Sleep*, 6(4), 635–655. <https://doi.org/10.3390/clockssleep6040043>

90. Henry, C. J., Kaur, B., & Quek, R. Y. C. (2020). *Chrononutrition in the management of diabetes*. *Nutrition & Diabetes*, 10, 6. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0109-6>
91. Kaur, G., Gan, Y.-L., Phillips, C. L., Wong, K., & Saini, B. (2016). *Chronotherapy in practice: The perspective of the community pharmacist*. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 38(1), 171–182. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0228-7>
92. Haridy, R. (2022, December 14). *New insights into the harms of taking medicines at the wrong time of day*. *New Atlas*. <https://newatlas.com/science/circadian-sedative-heart-damage-drug-time-day-dose/>
93. Alsheikh, R., Aldulaimi, H., Lathief, S., Bassil, M., Liu, J., & Shi, Z. (2025). *The association between magnesium intake and circadian syndrome among US adults attending NHANES 2005–2016*. *Nutrition Journal*, 24, 178. <https://doi.org/10.1186/s12937-025-01237-y>
94. Kaşkal, M., Sevim, M., Ülker, G., Keleş, C., & Terzioğlu Bebitoğlu, B. (2025). *The clinical impact of chronopharmacology on current medicine*. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398(6), 6179–6191. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-03788-7>
95. Gauthami, K., Soans, C. R., Krishnamurthy, S., & Ravi, M. S. (2023). *Chronodentistry through orthodontic perspective: A literature review*. *Journal of Orthodontic Science*, 12
96. Shah, A. M., & Shah, S. V. (2024). *Chronopharmacology: Optimizing drug therapy through biological rhythms*. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 14(9), 1732–1738. <https://doi.org/10.5455/njppp.2024.14.08352202422082024>
97. European Society of Cardiology. (2024, August 31). *Timing of dosing of blood-pressure medication makes no difference*. *Press Cardiovascular Pharmacotherapy*. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Timing-of-dosing-of-blood-pressure-medication-makes-no-difference>
98. Dobrek, L. (2021). *Chronopharmacology in therapeutic drug monitoring—Dependencies between the rhythmicity of pharmacokinetic processes and drug concentration in blood*. *Pharmaceutics*, 13(11), 1915. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111915>
99. Izquierdo-Palomares, J. M., Fernandez-Tabera, J. M., Plana, M. N., Añino Alba, A., Gómez Álvarez, P., Fernandez-Esteban, I., Saiz, L. C., Martin-Carrillo, P., & Pinar López, Ó. (2016). *Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(11), CD009462. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009462.pub2>