

Gece Işığa Maruz Kalma, Sirkadiyen Melatonin Ritmi ve Metabolik Bozulma

Exposure to Light at Night, Circadian Melatonin Rhythm and Metabolic Deterioration: Review

Dr. Ahmet KORKMAZ,^a
Dr. Russel J. REITER^b

^aFizyoloji AD,
Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve
Askeri Tıp Fakültesi, Ankara
^bDepartment of Cellular and
Structural Biology,
The University of Texas Health Science
Center at San Antonio, San Antonio,
TX, USA

Geliş Tarihi/Received: 05.11.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 02.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ahmet KORKMAZ
Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve
Askeri Tıp Fakültesi,
Fizyoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drakorkmaz@gmail.com

ÖZET İnsan genomu en azından 10 bin yıldır değişmemesine rağmen, yaşam tarzımız atalarımıza göre büyük değişiklikler göstermektedir. Toplumları yaygın şekilde etkileyen bu yaşam tarzı değişikliği Sanayi Devrimi ile başlamakla birlikte, II. Dünya Savaşı'ndan sonra hız kazanmıştır. Bizler 21. yüzyılda yaşayan bireyler olmamıza rağmen atalarımızla aynı genetik yapıya sahibiz. "Eski" genom karşılık "yeni" gelişen yaşam tarzının doğurduğu uyumsuzluk ve gen-çevre çatışması, pek çok kronik hastalığın özellikle bu değişimin daha hızlı ortaya çıktığı sanayileşmesini tamamlamış toplumları yaygın olarak etkilemesine neden olmuştur. Sadece bir yüzyıl önce en büyük morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyon hastalıkları iken, bugün nonenfeksiyöz kronik hastalıklar ölümlerin en büyük nedeni haline gelmiştir. Epidemik hale gelmiş metabolik hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom) toplumları yaygın olarak etkileyen sağlık sorunları haline gelmiştir. Bu metabolik hastalıklar çoğu gelişmekte olan toplumda da halihazırda büyük bir sorun haline gelmektedir. Sedanter yaşam, aşırı kalori alımı ve çevresel toksinler, kronik hastalıklar için bilinen risk faktörleridir. Bu çalışmada kısaca organizmanın fizyolojik altyapısını bozan postprandiyal dismetabolizm ve otonom disregülasyon gibi yeni risk faktörleri hakkında bilgi verilecektir. Bir majör yaşam tarzı değişikliği olan gece ışığı maruz kalma ve bozulmuş melatonin ritminin posprandiyal dismetabolizm ile ilişkisi ve metabolik bozulmaya nasıl katıldıkları incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Hiperglisemi; melatonin; sirkadiyen ritim

ABSTRACT Although the human genome has remained unchanged over the last 10,000 years, our lifestyle has become progressively more divergent from those of our ancient ancestors. This maladaptive change that widely influences the human populations became apparent with the Industrial Revolution and has been accelerating after World War II. Socially, we are people of the 21st century, but genetically we remain similar to our early predecessors. The inconsistency of suffering with "an ancient genome" versus "newly developed life style" and the gene-environment conflict likely contribute to several chronic diseases which are particularly apparent in developed countries experiencing rapid life style changes. Only a century ago infectious diseases were the major cause of mortality, whereas today non-infectious chronic diseases are the greatest cause of death in the world. Epidemics of metabolic diseases (e.g., cardiovascular diseases, Type 2 diabetes and metabolic syndrome) have become major contributors to the burden of poor health and they are presently emerging or accelerating in most developing countries. Sedentary life style, excess calorie intake and environmental toxins are well known risk factors for chronic diseases. This paper provides a brief outline of several novel risk factors which destroy the physiological infrastructure of the organism. Postprandial dysmetabolism in relation to one major lifestyle consequence, e.g., light at night and subsequent disrupted melatonin rhythm has crucial roles in a variety of conditions that involve metabolic deterioration.

Key Words: Hyperglycemia; melatonin; circadian rhythm

Fizyolojik açıdan hemen tüm canlılar internal ve eksternal tehditlere karşı yüksek düzeyde sağlamlılık (robustness) gösterecek ortak özelliklere sahiptir. Bu ortak özellikler (kan biyokimyasının sıkı kontrolü, hemostaz, termoregülasyon, egzersize kardiyopulmoner ve strese nöroendokrin yanıtlar vb.) sayesinde, biyolojik sağlamlık veya yakın bir ifade ile homeostazis özenle korunarak hayatta kalma, çevreye adaptasyon ve üreme gibi temel fonksiyonların devam etmesi sağlanır. Böylece biyolojik sağlamlık, internal ve eksternal bozucuların sürekli tehdidi altında olmasına rağmen “fizyolojik fonksiyonların kesintisiz kontrolü ve bakımı” ile devam ettirilir. Bu kontrol ve onarım programı her türün kendine özgü genomunda kodlanmıştır.

Yaşam, ancak türe ait genomun onun çevresi ile yeterli düzeyde uyumlu olabildiği sürece devam eder. Biyolojik adaptasyon, bir türün genetik yükü ile onun değişen çevresi arasındaki uyumu sağlayan dinamik bir süreçtir. Çevre sabit kaldığı veya makul değişimler gösterdiği sürece, canlıların genetik yükü o çevrede yaşayanlar için optimum yarar sağlayacak bir noktada dengelenir.¹ Çevresel değişim adaptasyona izin vermeyecek kadar hızlı olursa, canlıların uyum yeteneği bozulur ve gen-çevre çatışması ortaya çıkar. Bu uyumsuzluğun başladığı dönemde (çevrenin hızla değiştiği dönem) yaşayan bireylerin genetik yükleri, önceki çevreye uyumludur ve bu nedenle organizmanın fizyolojik çalışma prensipleri (homeostazis-iç denge) bozulur. Bireyin çevre ile etkileşimindeki bozukluk -türün yok olmasına neden olmamış ise- fenotipe hastalık, artmış morbidite ve mortalite olarak yansır. Fenotipe Tip 2 diyabet (T2D), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve metabolik sendrom (MS) olarak yansıyan gen-çevre bozuklukları, biyolojik sağlamlığı tehdit eden ve hasarın mevcut düzenleyici sistemlerle ortadan kaldırılamadığı uzun süreçlerin sonucunda ortaya çıkar. Epidemik bir karakter kazanmış metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde, bozulmuş fizyolojik mekanizmaların göz önüne alınması ve bunların düzeltilmesinin de tedavinin bir parçası olarak kabul edilmesinde büyük yararlar olduğu açıktır.

Hızla gelişmekte olan ülkemizde, anılan metabolik hastalıkların toplumun önemli bir kesimini etkilediği bilinmektedir.² Özellikle MS ile ilgili yayınlar son dönemde büyük artış göstermiştir.³⁻⁵ Bununla birlikte MS'nin dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diyabet ile ilişkisi de açıkça ortaya konmuştur.⁶⁻⁹ Sonuç olarak MS'nin önemli bir halk sağlığı problemi haline geldiği açıktır ve prevalansı her 10 yılda bir katlanarak artmaktadır. Neden olduğu hastalıkların ve komplikasyonlarının maliyeti bütün dünyada olduğu gibi Türkiye’de de ekonomiye ve ulusal sağlık bütçesine ağır yük getirmektedir.¹⁰ Bu nedenle farmakolojik tedavilerin yanında alınacak koruyucu önlemler ve tüm kesimlerin bilgilendirilmesi son derece önemlidir.

METABOLİK HASTALIKLARIN PATOFİZYOLOJİSİ

T2D, KVH ve MS, homeostatik mekanizmaların kompleks bir şekilde bozulması sonucu ortaya çıkan klinik tablolardır. Bununla birlikte “glukoz ve insülin değişkeni”nin metabolik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan ana yolak (common pathway) olduğu kabul edilir.¹¹ Kronik hiperglisemi ve dislipideminin neden olduğu insülin direnci, metabolik bozulmanın pek çok klinik bulgusu ile yakından ilişkilidir. Ancak metabolik bozulmanın nedeni mi, sonucu mu olduğu halen açık değildir. Son dönemde yapılan klinik gözleme dayalı prospektif ve retrospektif çalışmalar, hiperglisemi ve dislipideminin insülin direncinden çok daha önce metabolik bozulmayı başlattığını göstermektedir.

HİPERGLİSEMİ, HİPERLİPİDEMİ VE POSTPRANDİYAL DİSMETABOLİZM

Pek çok biyokimyasal analiz (örneğin; kan şekeri, kan yağları) sistematik olarak açlık döneminde yapıldığı için, postprandiyal dönemde organizmada neler olduğu ancak teorik olarak bilinmektedir. Sabah açlık döneminde yapılan biyokimyasal ölçümlerin tamamen normal olduğu yıllarda, postprandiyal dönem kan biyokimyası organizmaya kalıcı hasar verebilir. Bu nedenle postprandiyal dönemin, metabolik hastalıkların patogeneğinde önemli bir “bozucu” faktör olup olmadığını tartışmak yararlı olabilir.

Risk grubundaki bireylerin önemli bir bölümü, normal açlık değerlerine sahip olmasına rağmen, öğünlerden sonra hiperglisemiye maruz kalırlar ve bozulmuş oral glukoz tolerans değerlerine sahiptirler.¹² Klinik veriler sınırda glukoz değerlerine sahip bireylerin (100-140 mg/dL), postprandiyal hiperglisemi (PPH; glukoz homeostazisinde ilk belirlenen anormallik) değerlerinin KVH için predispozan bir faktör olabileceğini göstermiştir. Prospektif gözlem çalışmaları, glukoz yüklemesini takiben, birinci veya ikinci saatteki kan glukoz değerlerinin, açlık kan şekeri (AKŞ) veya HbA_{1c} değerlerine göre, KVH açısından daha iyi bir belirteç olduğunu ispatlamıştır.^{13,14} Yeni bir çalışma AKŞ/HbA_{1c} takibiyle değerlendirilen, iyi regüle edilmiş diyabetik hastalarda bile postprandiyal hipergliseminin oldukça sık karşılaşılan bir durum olduğunu ortaya koymuştur.¹⁵ Toplum tabanlı çalışmalar, AKŞ değeri 90 mg/dL düzeyinde olan bireylerde, ikinci saat postprandiyal glukoz değerlerinin > 200 mg/dL düzeyinde olduğunu göstermiştir.¹⁴⁻¹⁶ T2D'nin erken dönemlerinde, AKŞ kabul edilebilir düzeylerde seyrederken, PPH değerleri makrovasküler (miyokard infarktüsü) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati) komplikasyonlara neden olabilir.¹²⁻¹⁴

Postprandiyal glukoz değerleri, HbA_{1c} değerleri iyi düzeyde olan (< %7.3) hastalarda toplam glukoz metabolizmasına > %70 oranında katılır ve PPH'nin önemli bir unsur olduğunu gösterir.¹⁷ Rastgele ölçülen PPH değerleri, glisemik kontrol ve PPH'nin tedavisi için önemli bir bilgi kaynağıdır.¹⁸ Hızlı etkili insülin analogları (maksimum kan düzeylerine regular insülininden iki kat veya daha hızlı ulaşanlar) HbA_{1c} düzeylerini AKŞ'yi hedefleyen uzun etkili insülin analogları kadar efektif ya da daha çok düşürürler.¹⁹ Bu sonuç, postprandiyal dönemde ortaya çıkan kan biyokimyasının önemi ne işaret etmektedir.

Bu veriler ışığında PPH'nin, AKŞ düzeylerinin normal ya da kabul edilebilir sınırlarda olduğu yıllar boyunca organizmayı etkilediğini ve diyabet tanısı konulmadan önce önemli ölçüde hasar verdiğini söylemek olasıdır. Tanıdan önceki bu yıllarda yapılan rutin biyokimyasal testlerde (AKŞ ve açlık kan lipid profili), T2D tanısı koyduracak

olumsuzluklara rastlanması düşük bir olasılıktır. Bu iddiayı destekleyen veriler, 1990'lı yıllarda yapılmış en geniş kapsamlı diyabet araştırması kabul edilen "United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)" çalışmasında ortaya çıkmıştır. Diyabet tanısı konmuş hastaların yaklaşık %50'sinin tanı konulduğunda, hiperglisemi ve/veya dislipideminin neden olduğu en az bir diyabetik komplikasyona (nöropati, nefropati, retinopati) sahip olduğu gösterilmiştir.²⁰

Postprandiyal glukoz düzeyleri ile artmış kardiyovasküler risk arasındaki ilişki de ortaya konmuştur.²¹ Epidemiyolojik çalışmalar PPH ile artmış kardiyovasküler ölüm, felç, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalığı arasında anlamlı birliktelik bulmuştur.²² PPH'ye bağlı risk artışı 120-140 mg/dL düzeylerinde başlar ve prediyabetik olarak tanımlanan bu dönemde kardiyovasküler risk halihazırda %58 oranında artar.²² Normal glukoz toleransına sahip hastalarda bile, PPH artmış kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlerden mortalite ile ilişkilidir.²³

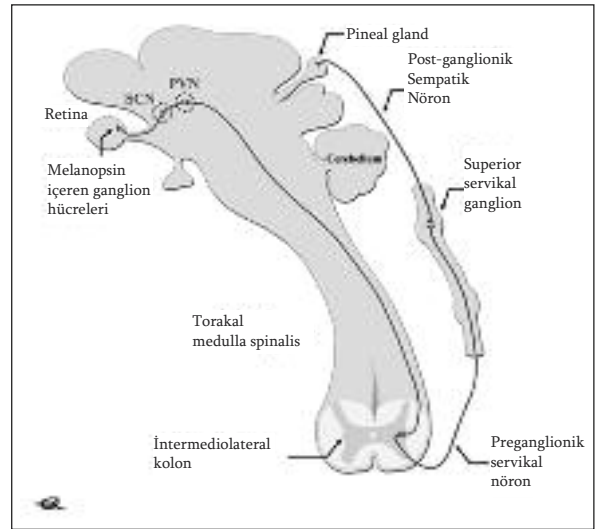
Hiperglisemi genellikle dislipidemi ile birliktedir ve pek çok durumda dislipidemi, hücrel disfonksiyona (örneğin; endotelial ve beta-hücre disfonksiyonu) neden olan bağımsız bir risk faktördür. Artmış trigliserid (TG), şilomikron parçacıkları ve serbest yağ asitleri (postprandiyal dislipidemi) oksidatif stres ve inflamasyona neden olarak hipergliseminin etkilerini potansiyalize eder.²⁴ AKŞ gibi TG de fizyolojik olarak düşük olduğu bir dönem olan açlık durumunda ölçülür.²² Zira açlık ve postprandiyal TG düzeyleri gün içerisinde son derece değişkendir ve yenen son yemeğin içeriği ile ölçümün yapıldığı zaman arasındaki periyodun uzunluğuna bağlıdır. Çalışmalar postprandiyal TG düzeylerinin miyokard infarktüsü ile yakın ilişkisini ve her 100 mg/dL yükselişe karşılık miyokard infarktüsü riskinin %40 arttığını bildirmiştir.²⁵ Postprandiyal TG düzeylerinin, T2D hastalarında belirli oranda aterosklerotik süreç ve karotid arteriyel kalınlaşmaya katıldığı da bilinmektedir.²⁶ Buraya kadar özetlenen klinik veriler postprandiyal dönemin metabolik hastalıkların patogeneğinde önemli bir unsur olduğunu göstermektedir. Her ne kadar öğle yemeğini takip eden postprandiyal dönemde de benzer sorunlar olma-

sına rağmen tartışmanın bundan sonraki bölümünde akşam saatlerindeki değişimlere ağırlık verilecektir.²¹

BİYOLOJİK SAAT, FOTONÖROENDOKRİN SİSTEM VE METABOLİZMAYA NÖROENDOKRİN YANITLAR

Organizmada kan şekeri ve başka temel fizyolojik mekanizmalar (kan basıncı, vücut sıcaklığı, kan kortizol düzeyleri vb.) gerçekte 24 saat esasına dayalı günlük (sirkadiyen) bir ritme tabidir. Bu ritim, yukarıda anılan parametrelerin 24 saat esasına göre “normal” aralıkta salınımlarını kontrol eder. Örneğin; insanlarda kan basıncı fizyolojik olarak aydınlık periyotta yüksek-normal, karanlık periyotta ise düşük-normal seyrederek. Tüm sistem hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus (SCN)’ta bulunan ana biyolojik saatin kontrolü altında çalışır. Biyolojik saat için pek çok “Zeitgeber” (time giver-zaman bildirici) olmakla birlikte, en önemli unsur aydınlık/karanlık döngüsüdür. Yeni çalışmalar organizmadaki tüm hücrelerde benzer bir saat olduğunu ve periferik biyolojik saatlerin SCN’deki ana saat ile uyumlu çalıştığını göstermiştir.²⁷

Biyolojik saat, fotonöroendokrin (FNES) sistemin bir parçası olarak çalışır. FNES, organizmadaki sirkadiyen ritimleri organize eden karmaşık bir sistemdir. Sistemin aferentleri gözden başlar ve retinanın ışık bilgisini (aydınlık/karanlık) santral sinir sistemi (SSS)’ndeki merkezlere iletmesi ile devam eder. Retinal ışık bilgisine (foto) dayalı olarak otonom (nöro) ve endokrin (endokrin) yanıtlar oluşturularak sirkadiyen ritimler düzenlenir (Şekil 1). Günümüzde epidemik hale gelmiş metabolik hastalıkların patogeneğinde FNES’deki fizyolojik işleyişin bozulmasının önemli yer tuttuğu iddia edilmektedir.²⁸ Melanopsin içeren retinal ganglion hücreleri dış dünyadan gelen aydınlık/karanlık bilgisini FNES’e taşıyarak sirkadiyen ritimleri çevre ile uyumlu hale getirir. Sistemin nöroendokrin çıktıları tüm organizmada sirkadiyen gen ekspresyonunu, organizmanın otonom düzenini ve davranışlarını etkiler. Belirgin şekilde düzenlenen ve iyi bilinen sirkadiyen ritimler arasında vücut sıcaklığı, kan kortizol düzeyleri, uyku-uyanıklık, kan basıncı, na-



ŞEKİL 1: FNES sisteminin anatomik organizasyonu.

Organizmadaki sirkadiyen ritimler SCN’nin retinal ışık bilgisine karşın oluşturduğu yanıtlarla oluşturulur. Gün boyunca retinaya ulaşan ışık bilgisi SCN’yi inhibe eder. Bu inhibisyon sempatik merkezlerin aktivasyonu ve pineal melatonin üretim ve salgılanmasının baskılanması ile sonuçlanır. Sabah başlayan bu süreç (şafak fenomeni) plazma kortizol, norepinefrin ve glukoz düzeyleri, kan basıncı ve nabız yükselmesine neden olur. Aktif periyodun sonunda retina, aydınlığın azalması ile orantılı olarak SCN üzerindeki inhibisyonu kaldırır (alacakaranlık fenomeni). SCN aktivasyonu sempatik deşarjin baskılanması ve pineal melatonin üretim ve salgılanmasının artması ile sonuçlanır. Bu süreçte yukarıdaki biyokimyasal ve kardiyak parametreler ters yönde değişim gösterir ve organizmanın otonom kontrolü parasempatik sisteme geçer. Gece uzun süre işi maruz kalma, TV, bilgisayar SCN’nin aktivasyonuna engel olur, sempatik sistem bir süre daha aktif kalır, pineal melatonin salgısı ötelenir ve toplam üretilen melatonin miktarı düşer.

bız ve kan şekeri sayılabilir. Biyolojik saatin ana kontrolü altında çalışan sayısız periferik hücreler biyolojik saat, FNES kaynaklı nöroendokrin çıktıları kullanarak sirkadiyen davranış gösterir.²⁷

Memelilerde, aydınlık/karanlık bilgisi SCN tarafından içselleştirilir ve iki ana komponent bu çıktılarından etkilenir. Birincisi hipotalamusta oluşturulan otonom yanıtlar, ikincisi ise pineal melatonin salgısıdır. FNES’in anatomik yapısı ve nöral bağlantıları, organizmanın işleyiş mantığına otonom sinir sistemi (OSS) ile pineal melatonin sekresyonunun önemli katkıları olduğunu ortaya koymuştur. SCN’de üretilen nöral çıktıların tüm MSS yanında, görece uzun bir yoldan pineal beze ulaştırılması ve bu yol üzerinde pineal bez ile direkt ilişkisi olmayan otonom merkezlere uğraması, bu uzun yolun fonksiyonel bir anlamı olabileceğini düşündürmüştür.

RETİNADAN PİNEAL BEZE GİDEN UZUN YOL; FİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

SCN ile pineal bez arasında anatomik olarak çok kısa bir mesafe olmasına rağmen, dış ortam bilgisi bir başka yoldan geçerek hedefine ulaşır. Bu uzun yol, SCN'den paraventriküler nukleus (PVN)'a, oradan torakal medulla spinalisin intermediolateral (IML) kolonuna ve nihayet superior servikal ganglion (SCG)'a ulaşır. Bu sempatik gangliyonun kaynaklanan postganglionik nöronlar pineal bezdeki melatonin salgılayan hücrelerde (pinealosit) sonlanırlar.^{29,30} Teorik olarak, melatonin sekresyonuna neden olmadan önce sempatik yolların bilgilendirilmesi önemli bir koruyucu mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır.

BİR ERKEN UYARI SİSTEMİ OLARAK FOTONÖROENDOKRİN

Erken uyarı sistemleri gerek toplumsal olgularda (hava durumu, saldırı durumu vs.) gerekse organizmada yaygın kullanılan sistemlerdir. Örneğin; stresi ilk algılayan korteks, periferin henüz bu yeni durumdan hiç haberi yok iken hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerinden periferi hazırlar. Sefalik fazda gerçekleşen gastrointestinal salgılar (tüm salgının %10'u) sindirim sistemine henüz hiç bir gıda girmeden salgılanır. Benzer bir uyarı sistemi de FNES tarafından düzenlenir.

Aydınlıkla birlikte SCN retina tarafından inhibe edilir. Bu inhibisyon, hipotalamus üzerinden gerekli merkezlere iletilir ve aktif periyodun başladığı bildirilir. SCN kaynaklı çıktılar pineal bez ulaşmadan sempatik zincirden geçer. Bu sayede perifer, otonomik kontrolün parasempatik sistemden devralındığını (karanlık periyodun sona erdiğini) ve sempatik sistemin kontrolü ele alacağını (aktif periyodun başlayacağını) öğrenir. Periferin bu erken bilgilendirilmesi, organizmada nöronal olanlara göre daha yavaş aktive olan endokrin organizasyonlar için önemli bir avantajdır. Bilincimiz dışında, her sabah yaşadığımız bu mekanizma şafak fenomeni (dawn phenomenon) olarak bilinir. Şafak fenomeni, kan kortizol ve epinefrin düzeylerinin yükselmesi ile başlar ve melatonin salgısının inhibisyonu ile devam eder. Bu değişime paralel

olarak kan basıncı, kan şekeri ve vücut sıcaklığının yükselmesi ile tamamlanır. Retina gün boyu SCN'yi inhibe eder ve melatonin salgılanmasına izin vermez. Bu inhibisyon aynı zamanda otonom kontrolün sempatik sistemde kalmasını sağlar. Melatonin sentez ve salgılanmasının inhibisyonu ve periferin sempatik kontrol altında çalışması, aydınlığın etkisinin azaldığı alacakaranlığa kadar devam eder.

Alacakaranlıkta, retinal ganglion hücreleri ışığın azaldığını fark eder ve SCN üzerindeki inhibisyonu ışık düzeyinin azalmasına paralel olarak kaldırır. SCN'deki inhibisyonun kalkması sempatik tonusu baskılayarak perifer üzerindeki etkisinin azalmasını sağlar. Alacakaranlık fenomeni (dusk phenomenon) olarak bilinen bu durum, yukarıda anılan biyokimyasal parametrelerin düşük-normal düzeylere inmesi ile sonuçlanır (kan kortizol ve epinefrin düzeyleri, kan basıncı, kan şekeri, vücut sıcaklığı vb.). Periferin otonomik kontrolü parasempatik sisteme geçer ve fizyolojik mekanizmalar zihinsel/bedensel aktif çalışma modundan, enerji depolarının restorasyonu, oksidatif ve metabolik hücresel atıkların temizlenmesini de kapsayan dinlenme (digest and rest) moduna geçer. Alacakaranlık ile başlayan metabolik restorasyon dönemi uyku ile tamamlanır ve aydınlık periyod ile yeniden yukarıda açıklanan süreç başlar.

GECE IŞIĞA MARUZ KALMA, UZAMIŞ SEMPATİK AKTİVİTE VE POSTPRANDİYAL PERİYOD

Yirminci yüzyıl, insanlık tarihindeki en büyük çevresel değişime tanıklık etmiştir. II. Dünya Savaşı'ndan sonra hızlanan bu çevresel değişim, metabolik hastalıkların epidemik hale geldiği dönem ile örtüşmektedir. Organizmanın yabancı olduğu ve adaptasyonu için zamana ihtiyaç duyduğu önemli çevresel değişimlerden biri, gecelerin aydınlatılması ve alacakaranlıkta başlayan otonom görev değişiminin ötelenmesidir. Sanayileşme ve şehirleşme süreci, insanoglunun yaşam alanlarının hemen tamamında aydınlatmayı zorunlu kılmıştır (yollar, alışveriş merkezleri, spor alanları ve evler). Batı ülkelerinde 2001 yılında gece aydınlığa maruz kalan insanların oranı %62 iken, bugün bu oran %99'a ulaşmıştır.³¹ Daha kötüsü şudur ki; aydınlat-

mada kullanılan beyaz ışık, organizmanın işleyişini bozan unsurlardan sadece bir tanesidir.

Beyaz ışık veya bir başka deyişle görülebilir ışık, 400 nm (mor)-700 nm (kırmızı) arasındaki dalga boylarının karışımıdır. FNES beyaz ışığa değil, bu ışığı oluşturan belirli dalga boyu aralığına duyarlıdır. Retinal ganglion hücrelerinde bulunan pigmentler sadece mavi ışığa uyan kısa dalga boylarına yanıt verir. Mavi ışığa ait dalga boyları (446-483 nm) retina üzerinde en güçlü etkiye sahiptir ve melatonin sentezini tamamen baskılar.³² 460 nm dalga boyundaki mavi ışığın (sabah gökyüzünün aydınlanması), pineal inhibisyon, hipertermi, dikkat artışı ve taşikardi oluşturma yönünden 550 nm dalga boyundaki kırmızı (alacakaranlık) ışığa oranla çok daha güçlü olduğu bilinmektedir.³³ Böylece, alacakaranlık fenomeninde ortaya çıkan ilk fizyolojik azalmalar (vücut sıcaklığı, kan basıncı, nabız, dikkat) ortamdaki ışığın değil, kısa dalga boylarının azalması ile ilgilidir. Gelişmişlikle büyük paralellik gösteren ve dünyadaki en yaygın iki ev içi faaliyet olan televizyon ve bilgisayar ekranından ağırlıklı olarak düşük dalga boyunda (mavi) ışık yayılır. Karanlıkta televizyon seyredilen bir odaya pencereden bakıldığında bu durum çıplak gözle de fark edilebilir. Bu nedenlerle 21. yüzyılda yaşayan insanların büyük kısmı gerek aydınlatma amaçlı gerekse mavi dalga boylarının yoğun olarak yayıldığı (TV, monitör) ortamlara uzun süre maruz kalırlar.

Otonom mekanizmaların çalışma prensipleri göz önüne alındığında, gece ışığa maruz kalmanın tamamen gündüzü taklit eden bir durum olduğu ve organizmanın daha uzun süre sempatik kontrol altında kalması ile sonuçlandığı açıktır. Aydınlatma, televizyon ve bilgisayar ekranı retinayı inhibe etmeye devam eder. Bu sayede alacakaranlıkta başlaması beklenen otonom değişim tam olarak gerçekleştirilemez. Tamamen parasempatik sisteme ait olan akşam yemeğine ait postprandiyal periyod, sempatik aktivasyonun devam etmesi nedeni ile bulanır. Bu dönemde normal-düşük olması beklenen kan basıncı, nabız, kan şekeri gibi parametreler aydınlığa maruz kalma süresine paralel olarak grece yüksek kalır. Organizma, beklentileri doğrultusunda karanlığa maruz kalamadığı, ancak sos-

yal belirteçlerle istirahat dönemine geçtiğini fark ettiği bir periyoda girer. Aldığı karmaşık girdilerden dolayı otonomik konfüzyon (autonomic confusion) olarak tanımlanan bu postprandiyal dismetabolik dönem yıllar içerisinde ortaya çıkacak metabolik hastalıkların altyapısını oluşturmada önemli role sahiptir.^{22,34-36} Fizyolojik olarak parasempatik sistemin baskın olması beklenen karanlık periyoda, yukarıda açıklanan "aydınlık gece" faktöründen dolayı, belirli değişimler gerçekleştirilemez. Basitçe kan damarlarının parasempatik inervasyonunun olmadığı düşünüldüğünde, kan basıncının niçin düşük-normal değerlere inemediği ve sempatik sistemin kronotropik etkisi göz önüne alındığında da nabızın niçin düşmediği kolaylıkla anlaşılır.

Yeni çalışmalar, en yaygın iki sedanter davranış olan uzun süreli bilgisayar kullanma ve televizyon seyretmenin, T2D, MS ve şişmanlık açısından risk faktörü olduğunu göstermiştir.³⁷ Bu davranışların risk faktörü olması, tamamen düşük fiziksel aktivite ve yüksek kalori alımı ile ilişkili görülebilir. Bununla birlikte, fiziksel aktivite ve enerji almından tamamen bağımsız, gece televizyon izlemenin kendisinin MS için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.³⁸ Uzun dönem gece aydınlığa maruz kalmanın, postprandiyal dönemi bulandırmasının yanında, plazma melatonin pikini geciktirdiği ve üretilen toplam melatonin miktarını baskıladığı da bilinmektedir. Televizyon izlemenin, toplam üretilen melatonin miktarının indirekt ancak güvenilir göstergesi olan, üriner melatonin metaboliti (6-sülfatoksi melatonin) miktarını düşürdüğü gösterilmiştir.³⁹

Buraya kadar yapılan değerlendirmeler ve UKPDS çalışmasının sonuçları, kronik metabolik hastalıkların epidemik hale gelmesinde, düşük fiziksel aktivite, pozitif enerji balansı gibi belirgin risk faktörlerinin yanında, sirkadiyen mekanizmaların bozulması sonucu postprandiyal dismetabolizm olarak karşımıza çıkan sürecin katkısını ortaya koymaktadır. Klinik tanı konmuş pek çok birey, gerçekte yıllar öncesinden başlayan bir sürecin sonunda hasta olarak tanımlanmakta ve bu hastalıklar tüm metabolik süreçleri derinlemesine etkilemiş bir halde (komplike T2D, MS) kar-

şımıza çıkmaktadır. Organizmanın sağlıklı devamlılığını sağlayan fizyolojik mekanizmaların büyük hasar gördüğü metabolik hastalıkların sadece farmakolojik önlemlerle tedavi edilemeyeceği de bu tartışmadan çıkan bir başka sonuç olarak görülmelidir.

Hotamışlıgil'in ifadeleri ile, gelecekte sistem tabanlı entegre yaklaşımların, tek bir molekülü hedefleyen farmakolojik tedavi yöntemlerinin önüne geçeceği açıktır.⁴⁰ Bu gerçek, sağlıklı yaşlanma ve metabolik hastalıkların tedavisinde "yeni bir homeostazis"e ihtiyacımız olduğunun ifadesidir. İnsanoğlunun uzun süredir değişmemiş olan genomik altyapısı ile sadece birkaç nesil içerisinde hızla değişmiş çevreye uyum sağlamakta zorlandığı ve ortaya çıkan gen-çevre çatışmasının kendisini ağırlıklı metabolik hastalıklar olarak ifade ettiğini söylemek olasıdır. Şaşırtıcı gibi görünse de, nöropsikiyatrik hastalıkların biyolojik temelinde de benzer bozulmalar olduğu kabul edilmektedir. Pek çok nöropsikiyatrik hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, uyku ve iştah bozuklukları (artma ve azalma), yorgunluk, libido ve konsantrasyon kaybı gibi metabolik bulguların sık görülmesi, hastalığın kompleks bir nörobiyolojik temelini olabileceğini düşündürmüştür.⁴¹ Bu nedenle, bazı araştırmacılar bu durumu nöropsikiyatrik sendrom yerine "Tip II metabolik sendrom" olarak tanımlamayı önermiştir.⁴²

Tıp eğitimi içerisinde yer verilmeyen pek çok konudan biri olmakla birlikte, pineal bez fizyolojisi yukarıda açıklanan mekanizmalar başta olmak üzere, homeostazise katkı sağlayan önemli bir düzenlemedir. Melatonin ritmi dünya üzerindeki biyolojik yaşamda ortaya çıkan ilk sinyallerden biri olarak kabul edilmekte ve metabolik hastalıkların patogenezinde de ilk bozulan düzenleyici mekanizmalardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴³ Klasik hormon özellikleri göstermeyen melatonin, metabolizmanın regülasyonu ile çok yakından ilişkilidir. Negatif "feed-back" inhibisyonunun olmaması (kan düzeyleri tamamen ve sadece aydınlık/karanlık döngüsü ile ilişkilidir), reseptörlerinden bağımsız pek çok etkeninin olması, organizmada hemen tüm hücreler tarafından otokoid, parakoid ve reseptörlerinden bağımsız etkileri için

sentezlenmesi, melatoninin farklı bir molekül olduğunu ortaya koyan birkaç özelliğinden biridir.

PİNEAL BEZ VE MELATONİN

Yaygın inanişin aksine, tıbbın en temel kuralı kabul edilen önce zarar verme "primum nil nocere" Hipokrat Yemini'nin içinde geçmez. Bu Latince ifadenin ilk olarak Galen (130-210) tarafından ifade edildiği iddia edilir. Pineal bezi anatomik ve fonksiyonel olarak tanımlayan ilk araştırmacı da Galen'dir. Pineal bez SSS'de merkezi olarak yerleşmiş çam kozalağına (pineal) benzeyen bir endokrin organdır. Descartes (1596-1650), 17. yüzyılın ilk yarısında pineal bezi "ruhun oturduğu yer" olarak tanımlamış ve organizmayı çevresi ile ilişkilendirdiğini iddia etmiştir. Temel tıp kitaplarında halen yer verilmeyen pineal bezin fizyolojik önemi üzerine süren tartışmalar, Lerner ve ark.nın 1950'li yıllarda melatonin keşfetmesi ile ayrı bir boyut kazanmıştır.

Melatonin, membran (MT 1-2) ve nükleer (NMR) olmak üzere iki tür reseptöre sahiptir. Amfipatik bir molekül olan melatonin için organizmada herhangi bir anatomofizyolojik bariyer bulunmamaktadır. Membran reseptörlerinden bağımsız olarak, kan-beyin bariyeri, plasenta ve hücre membranından kolaylıkla geçebilir ve hücre içine girer. Bu nedenle melatoninin reseptör aracılı ve reseptörlerinden bağımsız iki tür etkisinden söz edilir. Melatonin reseptörleri ile regüle edilen fizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve pek çok hormon için tanımlanan özgül görevler melatonin için geçerli değildir. Membran reseptörleri ile düzenlendiği düşünülen en önemli fizyolojik mekanizmalar, mevsimsel üreme, kemik metabolizması ve uykuya geçişin sağlanmasıdır.⁴⁴ Nükleer reseptörleri hakkında yeterli bilgi olmamasına rağmen, son dönemdeki çalışmalar, melatoninin homeostazise asıl katkısının özellikle nükleer reseptörleri aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir.⁴⁵

Melatoninin reseptör bağımlı olmayan etkilerinin arasında kendisinin ve çoğu metabolitine ait güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri önemli yer tutmaktadır.⁴⁶⁻⁴⁸ 1993 yılında antioksidan özelliği keşfedilen melatonin, bilinen en güçlü antioksidan moleküllerden biridir. Melatoninin an-

tioksidan potansiyelinin E vitamini, C vitamini ve β -karotenden çok daha üstün olduğu gösterilmiştir.⁴⁹⁻⁵⁴ Melatoninin bu antioksidan etkileri romatoid artrit, primer hipertansif yaşlılar ve kadın tipi infertilitede klinik olarak gösterilmiştir.⁵⁵⁻⁵⁷

Son dönemde, özellikle vitamin antioksidanların (A, C ve E) kronik hastalıkların önlenmesine ve tedavisine katkıları olmadığına dair güçlü klinik çalışmalar ve meta-analizler yayınlanmıştır.⁵⁸ Oysa kronik hastalıkların tamamında oksidatif stres ve ilişkili süreçler ana patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu gerçeğe rağmen antioksidanların işe yaramaması birkaç ana nedene bağlıdır. Bunlardan bir tanesi, oksidatif stresten çok daha önemli bir hücrel bozucu olan nitrozatif strese karşı klasik vitamin antioksidanların bir etkinlik gösterememesi ve ikincisi, tüm vitamin antioksidanların aynı zamanda birer prooksidatif ajan olmalarından kaynaklanmaktadır. Melatonin, vitamin antioksidanların bu iki handikapından bağımsızdır; melatonin nitrozatif strese karşı da güçlü koruyuculuk sağlar ve prooksidan özelliği yoktur. Bu nedenle melatonin "terminal antioksidan" olarak bilinir.⁵⁹

Melatoninin klasik bir hormon olarak değerlendirilmesini olanaksız kılan bir başka özelliği, organizmada pineal bezin yanında hemen her hücrede sentez edilmesidir. Retina, lens, beyin, solunum epiteli, trombosit ve lenfositler, kemik iliği, gastrointestinal sistem, testis, yumurtalık ve deri bunlara örnek verilebilir.⁶⁰ Gastrointestinal sistem (GİS) melatonin konsantrasyonu, gece ölçülen kan melatonin düzeylerinden 10-100 kat daha fazladır ve sindirim sisteminde, pineal bezden yaklaşık 400 kat fazla melatonin sentezlenir.⁶¹ Dokularda büyük miktarlarda sentezlenen ekstrapineal melatonin, pineal melatoninin sirkadiyen ritmine eşlik etmez ve lokal olarak etki gösterir. Miktarın büyüklüğüne rağmen, ekstrapineal melatonin sentezinin aydınlık/karanlık döngüsü (retinal melatonin hariç) ile bir ilgisi yoktur. Bu nedenle ekstrapineal melatoninin oksidatif ve nitrozatif strese (nitro-oksidatif stres) karşı hücrel bir koruyucu olarak sentezlediği kabul edilir.^{46,47} Bu görüş, özellikle devamlı toksin, parazit, bakteri, ultraviyole ve diğer tür radyasyon kaynaklı strese maruz kalan GİS ve

deri için doğrudur. Antioksidan etkileri yanında proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerini (NF- κ B, AP-1), inflamatuvar mediyatörleri [tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL)] ve inflamatuvar enzimleri (iNOS, COX-2) de bloke ederek hücrenin fizyolojik ortamının devamlılığına katkıda bulunur.⁶²⁻⁶⁵ Nitro-oksitativ stres, inflamasyon, yaşlanma ve metabolik hastalıklar arasındaki yakın ilişki, ekstrapineal melatoninin hücrel düzeyde etkin "sağlıklı yaşlanma düzenleyici" bir molekül olduğu tezini güçlendirmektedir.⁶⁶ Sadece karanlık periyotta sentezlenip kana ve daha sonra tüm vücut sıvılarına dağılan pineal melatonin ise ekstrapineal melatonininden farklıdır. Özgül endokrin organında sentezlenen pineal melatonin, bu nedenlerden dolayı "hormon" yerine "karanlığın kimyasal ifadesi" denmesi daha uygundur.⁶⁷

Bundan sonraki bölümde, pineal melatoninin katıldığı birkaç ana fizyolojik düzenleme tartışılacaktır. Bu bölüme geçmeden önce bir noktanın hatırlatılmasında yarar vardır; fare, sıçan gibi kemirgen memelilerin biyolojik ritimleri insan ile bir konuda farklılık ve bir konuda benzerliğe sahiptir. Bu tür memeliler insandan farklı olarak, gece aktiftir ve insanda sabah gerçekleşen tüm değişimler bu hayvanlarda alacakaranlıkta ortaya çıkar. Yani bu hayvanlar gece boyunca sempatik etkinlik altındadır; dolayısıyla kan şekeri, kan basınçları vb. alacakaranlık ile yükselmeye başlar. Tüm bunların tersi şafak fenomeni için geçerlidir. Benzerlik ise tüm memelilerde, gece veya gündüz aktif olmasından bağımsız olarak, kan melatoninini daima gece yüksektir. Bu iki noktanın hayvan çalışmalarının yorumlanması sırasında göz önüne alınması oldukça önemlidir.

■ KAN ŞEKERİNİN DÜZENLENMESİ VE PİNEAL BEZ

Kan şekerinin düzenlenmesinde FNES'in önemli role sahip olduğu SCN hasarı oluşturularak yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. SCN'si hasarlanmış deney hayvanlarında kan kortizol ve glukoz düzeylerinde ortaya çıkan alacakaranlık yükselmesi ortadan kalkar ve sabah ortaya çıkan kan basıncı düşüşü kaybolur.⁶⁸ SCN hasarının, aynı zamanda pineal bilgilendirme yapan nöral yolun ortadan

kalkması anlamına da geldiği açıktır. SCN'si sağlam, ancak pinealektomi yapılan deney hayvanlarında da glukoz homeostazisinin bariz şekilde bozulduğu gösterilmiştir.⁶⁹ Melatonin ritminin, pankreatik insülin sekresyonunu ve endokrin pankreası etkilediği ve diyabetik hayvanlarda kan şekerini, HbA_{1c} düzeylerini, plazma lipid profilini ve karaciğer enzimlerini düzenlediği deneysel olarak ispatlanmıştır.⁷⁰⁻⁷²

İnsanlarda melatoninin kan glukozunu nasıl etkilediği ayrıntılı olarak bilinmemekle birlikte, T2D hastalarında serum melatonin düzeylerinin düştüğü ve pankreas melatonin reseptörlerinin arttığı bilinmektedir.^{71,73} Klinik çalışmalar genel olarak, tanı konduktan sonra yapıldığı için, bozulmuş melatonin ritminin T2D patogenezindeki kesin rolü tam olarak bilinmemektedir.^{74,75} Bununla birlikte pek çok deneysel ve klinik veri, melatoninin endokrin pankreas ile yakın ilişki içerisinde olduğunu ve T2D patogenezinde bozulmuş ritmin önemli yer tuttuğunu göstermiştir.⁷⁶ Melatonin aynı zamanda güçlü bir antioksidan ve antiinflamatuar olarak tüm diyabetik durumlarda, hiperglisemiden kaynaklanan hücrel toksisiteye karşı en önemli koruyuculardan biridir.⁷⁷

■ PİNEAL MELATONİN VE KAN BASINCININ REGÜLASYONU

Arteriyel kan basıncı (AKB)'nın gün içerisinde fizyolojik olarak salındığı yüzyıldan fazla bir zamandır bilinmektedir. Millar-Craig ve ark.nın intraarteriyel monitörizasyon ile ortaya koyduğu veriler, insanlarda AKB'nin sabah uandıktan bir süre sonra en yüksek düzeye çıktığını ve bunu takiben düzenli olarak azalarak uykuda en düşük düzeylere indiğini ortaya koymuştur.⁷⁸ Her sabah uyanmadan önce yükselmeye başlayan AKB (morning surge), gece en düşük düzeylerine iner (nocturnal dip) ve ritim ömür boyu devam eder.

Karanlık periyoddaki yaklaşık %10-20'lik düşüş, primer hipertansiyonun tanı ve tedavisinde önemli yer tutar. Her 3 hipertansif hastadan 1'inde gece AKB düşmeleri kaybolur (non-dipper patern). Bu durum insülin direnci, obezite ve koroner kalp hastalığı ile de yakından ilişkilidir.⁷⁹⁻⁸¹ Klinik veriler non-dipper paterni olan hipertansiyon hastala-

rının, normal ritmi olan hipertansiyon hastalarına göre daha yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye sahip olduğunu göstermiştir.⁸²

Düşük gece melatonin düzeyleri non-dipper paterni olan hipertansiyon hastalarında rapor edilmiştir.⁸³ Bu tür hipertansiyonu olan kadın hastalara yatmadan bir saat önce 3 mg melatonin verildiğinde, günlük AKB ritminin yeniden ortaya çıktığı gösterilmiştir.⁸⁴ Benzer sonuçlar primer hipertansif erkeklerde de, gece 2.5 ve 2 mg melatonin uygulandığında alınmıştır.^{85,86} Gece melatonin uygulamasının, Tip 1 diyabetik hastalardaki noktürnal kan basıncı düşüşüne yardımcı olduğu da klinik bulgular arasındadır.⁸⁷ Geniş katımlı klinik çalışmaların, konu hakkında daha aydınlatıcı bilgiler vermesi beklenir. Yine de mevcut veriler, gece 3 mg melatonin uygulamasının kan basıncı regülasyonuna katkı yapabileceğini düşünmeye yetecek düzeydedir.⁸⁸

Son dönemde tüketimi hızla artan fruktoz metabolik süreçler için önemli bir tehdit unsurudur.⁸⁹ Fruktozdan zengin diyet ile beslenen deney hayvanlarında hızla MS ve buna eşlik eden unsurlar (örneğin; insülin direnci, hipertansiyon) gelişmektedir. Fruktozdan zengin diyet ile MS oluşturulmuş deney hayvanlarında gelişen hipertansiyon, günlük melatonin uygulaması ile tamamen normal düzeylere indirilmiş ve insülin direncinde azalma sağlanmıştır.⁹⁰ Yukarıdaki çalışmada melatoninin genel olarak reseptörden bağımsız etkilerinin (örneğin; antioksidan ve antiinflamatuar) katkılarından söz edilmiş ve bu etkiler 17 primer hipertansiyonlu yaşlı hasta üzerinde test edilerek doğrulanmıştır.⁵⁶ Benzer yararlı etkilerin MS'li hastalardan da elde edildiği ve melatonin uygulamalarının kan yağları ve insülin direnci üzerinde yararlı etkileri klinik olarak rapor edilmiştir.⁹¹

Holmes ve ark., yaklaşık 35 yıl önce pinealektomili deney hayvanlarında hipertansiyon geliştiğini rapor etmişlerdir.⁹² Bununla birlikte, konu hakkındaki çalışmalar genellikle spontan hipertansif rat (SHR)'larda yapılmıştır. SHR'lerde noktürnal serum melatonin düzeylerinin düşük olduğu ve bu deney hayvanlarına melatonin verildiğinde AKB'nin normal sınırlara döndüğü gösterilmiş-

gülenen GABA'nın deney hayvanlarında ve insanlarda AKB'yi düşürdüğü uzun zamandır bilinmektedir.

Benzer şekilde, PVN'deki GABAerjik kontrolün azalması sempatik deşarjı artırarak kronik hipertansiyonun patogeneze katılır.¹²⁶⁻¹²⁹ Yine metabolik bozulma ile ilişkili olarak GABA, diyabetik retinopati ve nöropati patogenezinde de önemli yer tutar.^{130,131} Bu çalışmanın konusu ile direkt ilgili olmamakla birlikte, melatoninin iyi bilinen antikonvülzan etkisine, epilepsi patogenezinde önemli yer tutan glutamat lehine bozulmuş glutamat/GABA dengesini yeniden oluşturması aracılık ediyor olabilir.¹³²⁻¹³⁴ Konvülviz krizi takiben artan pineal melatonin sekresyonunun organizmanın epileptik nöbete karşı reaksiyonunun bir parçası olduğu ifade edilmiştir.¹³⁵ Tüm bu bulgular, önemli metabolik bozulmalardan biri olan yüksek kan basıncının patogenezinde sirkadiyen ritimlerin (özellikle melatoninin) önemli yer tuttuğuna işaret etmektedir.

Bu tezi destekleyen yeniliklerden biri de, insan genomundaki yaklaşık 25 bin genin %10'unun ekspresyonunun biyolojik saatin kontrolü altında sirkadiyen ritme tabii olmasıdır.¹³⁶ Moleküler çalışmalar, yaklaşık 2.500 civarında olan sirkadiyen genlerin metabolizmanın regülasyonunda ağırlıklı rolü olduğunu göstermektedir. Glukoz homeostazisi, OSS'nin regülasyonu, yağ asiti sentezi ve adipogenez bunlara örnek olarak verilebilir.¹³⁷⁻¹⁴⁰ Sirkadiyen ritimlerin bozulması genlerin sirkadiyen olarak ifadesini etkiler ve MS'ye ait klinik bulgular olarak karşımıza çıkar.¹⁴¹⁻¹⁴³

Genlerin sirkadiyen ifadesi, SCN'de konuşlanmış biyolojik saatin ana komponentini oluşturan birkaç grup "saat/zaman geni (clock genes)" (*Clock/Bmal/Per*)'nin ifadesine bağlıdır. Bu sirkadiyen genlerden *Clock* ve *Bmal*'ın plazma glukoz ve TG'inin diurnal değişimini, *Bmal1*'in ise lipid sentezi ve adipogenez yönettiği gösterilmiştir.^{137,140} Tüm saat genlerinin sirkadiyen dalgalanması FNES'in nöroendokrin çıktılarına bağlıdır. Örneğin; adiposit kültürünün geceyi taklit edecek şekilde ritmik melatonine maruz bırakılması *Clock*, *Bmal1* ve *Per1* genlerinin pik yapması ile sonuçlanır.¹⁴⁴ Maymunlarda yapılan bir çalışma, hem

SCN'nin kendisindeki hem de adrenal bezdeki saat genlerinin tamamen diurnal melatonin ritmi ile düzenlendiğini ortaya çıkarmıştır.¹⁴⁵

SONUÇ VE ÖNERİLER

Anlaşılaçağı üzere organizmanın işleyişi "aydınlık/karanlık" döngüsüne tahminlerin çok ötesinde bağlıdır. Bu bağlantı, çevresel bilgiyi nöroendokrin kodlara dönüştüren FNES sistemi ile ilişkili merkezler tarafından düzenlenir. Organizma, çevresel değişimlere adaptasyon gösterecek mekanizmalara sahip olmakla birlikte, değişim çok hızlı olduğunda gen-çevre uyumsuzluğu kaçınılmaz gibi görülmektedir. 20. yüzyılda karşılaştığımız gen-çevre uyumsuzluğunun etkilediğı fizyolojik mekanizmalardan biri sirkadiyen ritimlerdir. Organizmanın otonom işleyişi ile ilgili olan ve değişmeyen bu ritimlerin bozulması pek çok metabolik bozukluk için zemin hazırlamaktadır (Tablo 1).

Melatonin yıllardır klasik bir hormon olarak değerlendirildiğı, ancak özgül görevleri tam olarak tanımlanamadığı için ilaç olarak kullanılma şansı bulamamıştır. Son derece ucuz olması, patentinin olmaması ve gelişmiş ülkelerde "uykusuzluk/jetlag (uzun uçuşlarda ortaya çıkan uyum sorunu)" için pazarlanması, tıbbın ilgisini çekmesine engel olmuştur. Bugün ABD'de en çok kullanılan gıda desteklerinden biri olan melatonine ait toksikolojik veriler, bu molekülün nontoksik olduğunu ve son derece geniş bir doz aralığına sahip olduğunu göstermiştir.¹⁴⁶ Gebe sıçanlarda yapılan çalışmalar maternal "lowest-no-observed-effect-level (LOAEL)" dozunun 200 mg/kg/gün ve gelişimsel "no-observed-adverse-effect-level (NOAEL)" dozunun \geq 200 mg/kg/gün olduğunu ortaya koymuştur.¹⁴⁷ Klinik

TABLO 1: Sirkadiyen melatonin ritmi ile ilişkili mekanizmalar ve ilişkili bozukluklar.

Fizyolojik melatonin ritmi	Bozulmuş melatonin ritmi (gece işiğ a maruz kalma)
Otonom sinir sisteminin düzeni	Karanlık periyotta uzamış sempatik aktivite
Kan basıncının regülasyonu	Özellikle gece fizyolojik kan basıncı düşüşünün ortadan kalkması
Kan şekerinin regülasyonu	Postprandiyal hiperglisemi
Sirkadiyen gen ekspresyonu	Bozulmuş sirkadiyen gen ekspresyonu

bir çalışmada deri hiperpigmentasyonuna karşı 1000 mg/gün dozunda uygulanmış ve hiçbir zararlı etki rapor edilmemiştir.¹⁴⁸

Son birkaç yıl içinde, melatoninin kendisi olmasa da farmakolojik reseptör agonistleri tedavi edici hekimlikte yer bulmuştur. ABD'de uyku sorunlarının tedavisi için geliştirilen agonisti ramelteon (Rozerem®), aynı zamanda ABD Gıda ve İlaç Güvenliği Kurumundan onay almıştır. Klinik çalışmalar ramelteonun etkin ve güvenilir bir uyku ilacı olduğunu ortaya koymuştur.¹⁴⁹ Bir başka

melatonin agonisti olan agomelatin (Valdoxan®) ise şaşırtıcı sayılabilecek bir hastalık grubuna karşı (majör depresyon) geliştirilmiştir. Bu çalışmada da kısaca söz edilen nöropsikiyatrik bozuklukların patogeneğinde bozulmuş sirkadiyen ritimlerin olabileceği tezi, agomelatinin güçlü antidepresan etkisi ile ispatlanmıştır.¹⁵⁰⁻¹⁵³ Yakın gelecekte bu çalışmada tartışılan mekanizmalar doğrultusunda, melatoninin kendisinin veya agonistlerinin metabolik hastalıkların tedavisinde yardımcı bir ajan olarak kullanılması büyük yararlar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81(2):341-54.
2. Bayram F, Gundogan K, Ozturk A, Yazıcı C. [Prevalence of metabolic syndrome in the World and Turkey]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):18-24.
3. Korkmaz A, Topal T. [Modern life style and new diseases]. *TAF Prev Med Bull* 2006;5(4):307-16.
4. Beyhan Z, Taşlıpınar A. [Metabolic syndrome and cancer]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):30-4.
5. Gören B, Fen T. [The metabolic syndrome: review]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(5):686-96.
6. Özgen G. [Metabolic syndrome and dyslipidemia]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):43-5.
7. Kaya A. [The metabolic syndrome and hypertension]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):25-9.
8. Çömlekçi A. [Evaluation of cardiovascular risk in metabolic syndrome and coronary artery Disease]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):55-9.
9. Üçkaya G, Çorakçı A. [Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):30-4.
10. Erbaş T. [Management of the metabolic syndrome]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(3):84-8.
11. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000;152(10):908-11.
12. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR, et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 2005;27 (Suppl B):S42-56.
13. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(5):816-23.
14. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22(6):920-4.
15. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49(5):846-54.
16. Liu BF, Miyata S, Hirota Y, Higo S, Miyazaki H, Fukunaga M, et al. Methylglyoxal induces apoptosis through activation of p38 mitogen-activated protein kinase in rat mesangial cells. *Kidney Int* 2003;63(3):947-57.
17. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26(3):881-5.
18. El-Kebbi IM, Ziemer DC, Cook CB, Gallina DL, Barnes CS, Phillips LS. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2004;27(2):335-9.
19. Halimi S, Raskin P, Liebl A, Kawamori R, Fulcher G, Yan G. Efficacy of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005;27(Suppl B):S57-74.
20. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
21. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):813-9.
22. O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2007;100(5):899-904.
23. Sasso FC, Carbonara O, Nasti R, Campana B, Marfella R, Torella M, et al. Glucose metabolism and coronary heart disease in patients with normal glucose tolerance. *JAMA* 2004;291(15):1857-63.
24. Anderson RA, Evans ML, Ellis GR, Graham J, Morris K, Jackson SK, et al. The relationships between post-prandial lipaemia, endothelial function and oxidative stress in healthy individuals and patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2001;154(2):475-83.
25. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96(8):2520-5.
26. Teno S, Uto Y, Nagashima H, Endoh Y, Iwamoto Y, Omori Y, et al. Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(9):1401-6.
27. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002;309(1):193-9.
28. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev* 2007;11(6):465-84.

29. Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuizen JJ, Feenstra MG, Ter Horst GJ, Romijn HJ, et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci* 1999;11(5):1535-44.
30. Teclemariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM. Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol* 1999;406(2):171-82.
31. Navara KJ, Nelson RJ. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J Pineal Res* 2007;43(3):215-24.
32. Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4502-5.
33. Cajochen C, Münch M, Kobińska S, Kräuchi K, Steiner R, Oelhafen P, et al. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1311-6.
34. Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, Fliers E, et al. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic imbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003;52(11):2652-6.
35. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007;56(11):2655-67.
36. Bell DS, O'Keefe JH, Jellinger P. Postprandial dysmetabolism: the missing link between diabetes and cardiovascular events? *Endocr Pract* 2008;14(1):112-24.
37. Fung TT, Hu FB, Yu J, Chu NF, Spiegelman D, Tofler GH, et al. Leisure-time physical activity, television watching, and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Epidemiol* 2000;152(12):1171-8.
38. Gao X, Nelson ME, Tucker KL. Television viewing is associated with prevalence of metabolic syndrome in Hispanic elders. *Diabetes Care* 2007;30(3):694-700.
39. Salti R, Tarquini R, Stagi S, Perfetto F, Cornélissen G, Laffi G, et al. Age-dependent association of exposure to television screen with children's urinary melatonin excretion? *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(1-2):73-80.
40. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444(7121):860-7.
41. Shelton RC. The molecular neurobiology of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(1):1-11.
42. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, et al. Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? *Ann Clin Psychiatry* 2007;19(4):257-64.
43. Claustat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9(1):11-24.
44. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Pilar Teron M, Flores LJ, Koppisepi S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci* 2007;52:11-28.
45. Smirnov AN. Nuclear melatonin receptors. *Biochemistry (Mosc)* 2001;66(1):19-26.
46. Reiter RJ, Tan DX, Jou MJ, Korkmaz A, Manchester LC, Paredes SD. Biogenic amines in the reduction of oxidative stress: melatonin and its metabolites. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(4):391-8.
47. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res* 2007;42(1):28-42.
48. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Hardeland R, Leon J, Rodriguez C, Reiter RJ. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol* 2005;165(1-2):139-49.
49. Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozocin-induced diabetes mellitus. *J Pineal Res* 2002;32(4):225-30.
50. Wahab MH, Akoul ES, Abdel-Aziz AA. Modulatory effects of melatonin and vitamin E on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice. *Tumori* 2000;86(2):157-62.
51. Montilla P, Cruz A, Padillo FJ, Túnez I, Gascon F, Muñoz MC, et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J Pineal Res* 2001;31(2):138-44.
52. Hsu C, Han B, Liu M, Yeh C, Casida JE. Phosphine-induced oxidative damage in rats: attenuation by melatonin. *Free Radic Biol Med* 2000;28(4):636-42.
53. Gultekin F, Delibas N, Yasar S, Kilinc I. In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Arch Toxicol* 2001;75(2):88-96.
54. Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ, Valdivia-Velázquez M, Martínez-Barboza G, Acosta-Martínez JP, et al. Orally administered melatonin reduces oxidative stress and proinflammatory cytokines induced by amyloid-beta peptide in rat brain: a comparative, in vivo study versus vitamin C and E. *J Pineal Res* 2003;35(2):80-4.
55. Forrest CM, Mackay GM, Stoy N, Stone TW, Darlington LG. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(4):517-26.
56. Kedziora-Kornatowska K, Szewczyk-Golec K, Czuczajko J, Pawluk H, van Marke de Lumen K, et al. Antioxidative effects of melatonin administration in elderly primary essential hypertension patients. *J Pineal Res* 2008;45(3):312-7.
57. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res* 2008;44(3):280-7.
58. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361(9374):2017-23.
59. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med* 2009;15(1-2):43-50.
60. Stefulj J, Hörtner M, Ghosh M, Schauenstein K, Rinner I, Wöfler A, et al. Gene expression of the key enzymes of melatonin synthesis in extrapineal tissues of the rat. *J Pineal Res* 2001;30(4):243-7.
61. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002;47(10):2336-48.
62. Sasaki M, Jordan P, Joh T, Itoh M, Jenkins M, Pavlick K, et al. Melatonin reduces TNF- α induced expression of MAdCAM-1 via inhibition of NF- κ B. *BMC Gastroenterol* 2002;2:9.
63. Mei Q, Yu JP, Xu JM, Wei W, Xiang L, Yue L. Melatonin reduces colon immunological injury in rats by regulating activity of macrophages. *Acta Pharmacol Sin* 2002;23(10):882-6.
64. Li JH, Yu JP, Yu HG, Xu XM, Yu LL, Liu J, Luo HS. Melatonin reduces inflammatory injury through inhibiting NF- κ B activation in rats with colitis. *Mediators Inflamm* 2005;2005(4):185-93.
65. Deng WG, Tang ST, Tseng HP, Wu KK. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. *Blood* 2006;108(2):518-24.
66. Pacher P, Szabó C. Role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme. *Antioxid Redox Signal* 2005;7(11-12):1568-80.

67. Reiter RJ. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol* 1991;79(1-3):C153-8.
68. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes* 2001;50(6):1237-43.
69. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, van der Vliet J, Buijs RM. Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations. *J Neuroendocrinol* 2001;13(12):1025-32.
70. Peschke E, Stumpf I, Bazwinsky I, Litvak L, Dralle H, Mühlbauer E. Melatonin and type 2 diabetes - a possible link? *J Pineal Res* 2007;42(4):350-8.
71. Peschke E, Frese T, Chankiewicz E, Peschke D, Preiss U, Schneyer U, et al. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status. *J Pineal Res* 2006;40(2):135-43.
72. Goncharova ND, Vengerin AA, Khavinson VKh, Lapin BA. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas. *Exp Gerontol* 2005;40(1-2):51-7.
73. Tutuncu NB, Batur MK, Yildirim A, Tutuncu T, Deger A, Koray Z, et al. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Pineal Res* 2005;39(1):43-9.
74. Hussain SA, Khadim HM, Khalaf BH, Ismail SH, Hussein KI, Sahib AS. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Saudi Med J* 2006;27(10):1483-8.
75. Kadhim HM, Ismail SH, Hussein KI, Bakir IH, Sahib AS, Khalaf BH, et al. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *J Pineal Res* 2006;41(2):189-93.
76. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res* 2008;44(1):26-40.
77. Korkmaz A, Topal T, Oter S, Tan DX, Reiter RJ. Hyperglycemia-related pathophysiologic mechanisms and potential beneficial actions of melatonin. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8(11):1144-53.
78. Millar-Craig MW, Bishop CN, Rafferty EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978;1(8068):795-7.
79. Anan F, Takahashi N, Ooie T, Yufu K, Saikawa T, Yoshimatsu H. Role of insulin resistance in nondipper essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003;26(9):669-76.
80. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension* 2005;45(4): 602-7.
81. Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, Lapenna D, Cucurullo F, Mezzetti A. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1627-34.
82. Palatini P. Non-dipping in hypertension: still a challenging problem. *J Hypertens* 2004; 22(12):2269-72.
83. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, Laudon M, Grossman E. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2003;12(1):19-24.
84. Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A, Baldassari F, Arangino S, Volpe A. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am J Hypertens* 2005;18(12 Pt 1):1614-8.
85. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004;43(2):192-7.
86. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006;119(10):898-902.
87. Cavallo A, Daniels SR, Dolan LM, Bean JA, Khoury JC. Blood pressure-lowering effect of melatonin in type 1 diabetes. *J Pineal Res* 2004;36(4):262-6.
88. Simko F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *J Pineal Res* 2007;42(4):319-22.
89. Korkmaz A. [Fructose; a hidden threat for chronic diseases]. *TAF Prev Med Bull* 2008; 7(4):343-6.
90. Leibowitz A, Peleg E, Sharabi Y, Shabtai Z, Shamiss A, Grossman E. The role of melatonin in the pathogenesis of hypertension in rats with metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2008;21(3):348-51.
91. Robeva R, Kirilov G, Tomova A, Kumanov P. Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res* 2008;44(1): 52-6.
92. Holmes SW, Sugden D. Proceedings: The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat. *Br J Pharmacol* 1976;56(3):360P-1P.
93. Kawashima K, Nagakura A, Wurzbürger RJ, Spector S. Melatonin in serum and the pineal of spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A* 1984;6(8):1517-28.
94. Kawashima K, Miwa Y, Fujimoto K, Oohata H, Nishino H, Koike H. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. *Clin Exp Hypertens A* 1987;9(7):1121-31.
95. Nava M, Quiroz Y, Vaziri N, Rodriguez-Iturbe B. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(3):F447-54.
96. Girouard H, Chulak C, LeJosses M, Lamontagne D, de Champlain J. Chronic antioxidant treatment improves sympathetic functions and beta-adrenergic pathway in the spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2003;21(1): 179-88.
97. Girouard H, de Champlain J. Inhibitory effect of melatonin on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2004;17(4):339-46.
98. Girouard H, Denault C, Chulak C, de Champlain J. Treatment by n-acetylcysteine and melatonin increases cardiac baroreflex and improves antioxidant reserve. *Am J Hypertens* 2004;17(10):947-54.
99. Deniz E, Sahna E, Aksulu HE. Nitric oxide synthase inhibition in rats: melatonin reduces blood pressure and ischemia/reperfusion-induced infarct size. *Scand Cardiovasc J* 2006;40(4):248-52.
100. Pechánová O, Zicha J, Paulis L, Zenebe W, Dobesová Z, Kojsová S, et al. The effect of N-acetylcysteine and melatonin in adult spontaneously hypertensive rats with established hypertension. *Eur J Pharmacol* 2007;561(1-3):129-36.
101. Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res* 2007;56(6):671-84.
102. Osborn JW. Hypothesis: set-points and long-term control of arterial pressure. A theoretical argument for a long-term arterial pressure control system in the brain rather than the kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32(5-6):384-93.
103. Osborn JW, Jacob F, Guzman P. A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond the arterial baroreceptor reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288(4):R846-55.
104. Osborn JW, Collister JP, Carlson SH. Angiotensin and osmoreceptor inputs to the area postrema: role in long-term control of fluid homeostasis and arterial pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27(5-6):443-9.
105. Ferguson AV. The area postrema: a cardiovascular control centre at the blood-brain interface? *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69(7): 1026-34.
106. Xia CM, Shao CH, Xin L, Wang YR, Ding CN, Wang J, et al. Effects of melatonin on blood pressure in stress-induced hypertension in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(10): 1258-64.

107. Coloma FM, Niles LP. Melatonin enhancement of [3H]-gamma-aminobutyric acid and [3H]muscimol binding in rat brain. *Biochem Pharmacol* 1988;37(7):1271-4.
108. Niles LP, Pickering DS, Arciszewski MA. Effects of chronic melatonin administration on GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Transm* 1987;70(1-2):117-24.
109. Wang F, Li J, Wu C, Yang J, Xu F, Zhao Q. The GABA(A) receptor mediates the hypnotic activity of melatonin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;74(3):573-8.
110. Srinivasan M, Aalinkeel R, Song F, Lee B, Laychock SG, Patel MS. Adaptive changes in insulin secretion by islets from neonatal rats raised on a high-carbohydrate formula. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279(6):E1347-57.
111. Kenney MJ, Weiss ML, Mendes T, Wang Y, Fels RJ. Role of paraventricular nucleus in regulation of sympathetic nerve frequency components. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(5):H1710-20.
112. Llewellyn-Smith IJ. GABA in the control of sympathetic preganglionic neurons. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29(5-6):507-13.
113. Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14(11 Pt 2):310S-16S.
114. Acuña-Castroviejo D, Lowenstein PR, Rosenstein R, Cardinali DP. Diurnal variations of benzodiazepine binding in rat cerebral cortex: disruption by pinealectomy. *J Pineal Res* 1986;3(2):101-9.
115. Castroviejo DA, Rosenstein RE, Romeo HE, Cardinali DP. Changes in gamma-aminobutyric acid high affinity binding to cerebral cortex membranes after pinealectomy or melatonin administration to rats. *Neuroendocrinology* 1986;43(1):24-31.
116. Xu F, Li JC, Ma KC, Wang M. Effects of melatonin on hypothalamic gamma-aminobutyric acid, aspartic acid, glutamic acid, beta-endorphin and serotonin levels in male mice. *Biol Signals* 1995;4(4):225-31.
117. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Kogan JN, Sachs GS, et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164(9):1340-7.
118. Ferguson AV, Latchford KJ, Samson WK. The paraventricular nucleus of the hypothalamus - a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12(6):717-27.
119. Dampney RA, Horiuchi J, Tagawa T, Fontes MA, Potts PD, Polson JW. Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone. *Acta Physiol Scand* 2003;177(3):209-18.
120. Akinci MK, Schofield PR. Widespread expression of GABA(A) receptor subunits in peripheral tissues. Widespread expression of GABA(A) receptor subunits in peripheral tissues. *Neurosci Res* 1999;35(2):145-53.
121. Rorsman P, Berggren PO, Bokvist K, Ericson H, Möhler H, Ostenson CG, et al. Glucose-inhibition of glucagon secretion involves activation of GABAA-receptor chloride channels. *Nature* 1989;341(6239):233-6.
122. Reetz A, Solimena M, Matteoli M, Folli F, Takei K, De Camilli P. GABA and pancreatic beta-cells: colocalization of glutamic acid decarboxylase (GAD) and GABA with synaptic-like microvesicles suggests their role in GABA storage and secretion. *EMBO J* 1991;10(5):1275-84.
123. Passariello N, Giugliano D, Torella R, Sgambato S, Coppola L, Frascolla N. A possible role of gamma-aminobutyric acid in the control of the endocrine pancreas. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(6):1145-9.
124. Adeghate E, Ponery AS. GABA in the endocrine pancreas: cellular localization and function in normal and diabetic rats. *Tissue Cell* 2002;34(1):1-6.
125. Benavides J, Malgouris C, Imbault F, Begasat F, Uzan A, Renault C, et al. "Peripheral type" benzodiazepine binding sites in rat adrenals: binding studies with [3H]PK 11195 and autoradiographic localization. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1983;266(1):38-49.
126. Zhang W, Herrera-Rosales M, Mifflin S. Chronic hypertension enhances the postsynaptic effect of baclofen in the nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 2007;49(3):659-63.
127. Li DP, Pan HL. Glutamatergic inputs in the hypothalamic paraventricular nucleus maintain sympathetic vasomotor tone in hypertension. *Hypertension* 2007;49(4):916-25.
128. Li DP, Pan HL. Role of gamma-aminobutyric acid (GABA)A and GABAB receptors in paraventricular nucleus in control of sympathetic vasomotor tone in hypertension. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320(2):615-26.
129. Zahner MR, Li DP, Pan HL. Benzodiazepine inhibits hypothalamic presympathetic neurons by potentiation of GABAergic synaptic input. *Neuropharmacology* 2007;52(2):467-75.
130. Ramsey DJ, Ripps H, Qian H. Streptozotocin-induced diabetes modulates GABA receptor activity of rat retinal neurons. *Exp Eye Res* 2007;85(3):413-22.
131. Moreno MC, de Zavalía N, Sande P, Jaliffa CO, Fernandez DC, Keller Sarmiento MI, et al. Effect of ocular hypertension on retinal GABAergic activity. *Neurochem Int* 2008;52(4-5):675-82.
132. Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Molina-Carballo A, Escames G, Martin-Medina E, Reiter RJ, et al. Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence. *J Child Neurol* 1998;13(10):501-9.
133. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Reiter RJ, Sánchez-Forte M, Moreno-Madrid F, Rufo-Campos M, et al. Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: two years' experience. *J Pineal Res* 1997;23(2):97-105.
134. Touret M, Parrot S, Denoroy L, Belin MF, Didier-Bazes M. Glutamatergic alterations in the cortex of genetic absence epilepsy rats. *BMC Neurosci* 2007;8:69.
135. Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Uberos-Fernández J, Moreno-Madrid F, Acuña-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations. *Neuropediatrics* 2007;38(3):122-5.
136. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002;109(3):307-20.
137. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol* 2004;2(11):e377.
138. Ikeda H, Yong Q, Kurose T, Todo T, Mizunoya W, Fushiki T, et al. Clock gene defect disrupts light-dependency of autonomic nerve activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;364(3):457-63.
139. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308(5724):1043-5.
140. Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M, et al. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(34):12071-6.
141. Su W, Guo Z, Randall DC, Cassis L, Brown DR, Gong MC. Hypertension and disrupted blood pressure circadian rhythm in type 2 diabetic db/db mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295(4):H1634-41.
142. Kudo T, Horikawa K, Shibata S. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: the circadian clock and hyperlipidemia. *J Pharmacol Sci* 2007;103(2):139-43.
143. Zvonic S, Pitsyn AA, Conrad SA, Scott LK, Floyd ZE, Kilroy G, et al. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes* 2006;55(4):962-70.

144. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY, Borges-Silva CN, Peres SB, Cipolla-Neto J, et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J Pineal Res* 2008; 45(4):422-9.
145. Valenzuela FJ, Torres-Farfan C, Richter HG, Mendez N, Campino C, Torrealba F, et al. Clock gene expression in adult primate suprachiasmatic nuclei and adrenal: is the adrenal a peripheral clock responsive to melatonin? *Endocrinology* 2008;149(4):1454-61.
146. Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR Jr, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res* 2000;29(4):193-200.
147. Jahnke G, Marr M, Myers C, Wilson R, Travlos G, Price C. Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 1999;50(2):271-9.
148. Nordlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45(4):768-74.
149. Sateia MJ, Kirby-Long P, Taylor JL. Efficacy and clinical safety of ramelteon: an evidence-based review. *Sleep Med Rev* 2008; 12(4):319-32.
150. Korkmaz A, Ates A, Algul A, Basoglu C. [Physiological approach to neuropsychiatric diseases; role of autonomic nervous system and melatonin]. *Bull Clin Psychopharmacol* 2009; 19(2):123-31.
151. Dubocovich ML. Agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(7):670-80.
152. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(5):283-91.
153. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10(5):661-73.