

Ο ρόλος της μελατονίνης στον σακχαρώδη διαβήτη και τις επιπλοκές του – νεότερα πειραματικά δεδομένα

Ι.Α. Μαγγανά^{1,2}

Α. Γαλλή-Τσινοπούλου²

Περίληψη

Η μελατονίνη αποτελεί ορμονικό προϊόν της επίφυσης και εκκρίνεται κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας. Πρόσφατα, έχει δειχθεί ότι η ορμόνη αποτελεί ισχυρό δέκτη ελεύθερων ριζών καθώς και σημαντικό ρυθμιστή της λειτουργίας πολλών αντιοξειδωτικών και προοξειδωτικών ενζύμων. Είναι αποδεδειγμένο ότι το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην παθογένεση, όσο και στις επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη. Η μελατονίνη εκτός από την αντιοξειδωτική της λειτουργία, είναι πιθανό να επηρεάζει την έκκριση της ινσουλίνης και την ομοίωσταση της γλυκόζης ώστε να συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τις προαναφερθείσες δράσεις της μελατονίνης και εστιάζεται κυρίως στα πειραματικά δεδομένα που συνηγορούν για τον ευνοϊκό της ρόλο στον σακχαρώδη διαβήτη και τις επιπλοκές του.

Εισαγωγή

Η μελατονίνη είναι μία ορμόνη, που παράγεται στην επίφυση του εγκεφάλου από το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Απομονώθηκε το 1958 από τον Lerner στις ΗΠΑ¹. Τα τελευταία πενήντα χρόνια εκπονείται πληθώρα μελετών που αφορούν στη φυσιολογία και παθοφυσιολογία της μελατονίνης καθώς και στις αλληλεπιδράσεις της με άλλα ενδοκρινή όργανα και ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Η μελατονίνη είναι ευρέως διαδεδομένη ως ρυθμιστής του κιρκάδιου ρυθμού αλλά σύγχρονα δεδομένα καταδεικνύουν επιπλέον την ευνοϊκή της δράση και σε άλλες λειτουργίες του οργανισμού². Τη βάση για τις παραπάνω λειτουργίες της ορμόνης αυτής αποτελεί ο αντιοξειδωτικός ρόλος της και, γι' αυτόν τον λόγο, πολλές από τις πρόσφατες μελέτες διερευνούν τα πιθανά οφέλη της δράσης της στον σακχαρώδη διαβήτη. Τα δεδομένα αυτά αφορούν κυρίως πειραματικές μελέτες που συνηγορούν για το ότι η χορήγηση μελατονίνης έχει ανασταλτικά αποτελέσματα στην παθογένεση και στις επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη³. Παρά το γεγονός ότι τα αρχικά πειράματα είναι ενθαρρυντικά, η περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη πριν να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα.

¹ Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

² Δ' Παιδιατρική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκη

Ο ρόλος της μελατονίνης

Η σύνθεση και η απελευθέρωση της μελατονίνης από την επίφυση διεγείρεται από το σκοτάδι και καταστέλλεται από το φως, γεγονός που δείχνει τη σχέση της με τον κιρκάδιο ρυθμό αλλά και με τη ρύθμιση διαφόρων λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού. Η έκκρισή της εμφανίζει ημερήσια διακύμανση. Αυξάνει λίγο μετά την εμφάνιση του σκότους ενώ η μέγιστη έκκρισή της εμφανίζεται περίπου μετά τα μεσάνυχτα (2.00-4.00 π.μ.) και η ελάχιστη το μεσημέρι⁴. Η μελατονίνη συμμετέχει στην προσαρμογή των βιολογικών ρυθμών του οργανισμού στον κύκλο φωτός-σκότους του περιβάλλοντος με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση του συνδρόμου αλλαγής χρονικής ζώνης (jet lag). Μία ακόμα σημαντική ένδειξη χορήγησης της αποτελεί η πρωτοπαθής αιπνία, κυρίως στους ηλικιωμένους. Αν και ο ρόλος της ορμόνης δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί, γνωρίζουμε ότι έχει ευνοϊκή δράση σε πληθώρα ασθενειών. Φαίνεται να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης, στις διαταραχές του συναισθήματος και δρα προστατευτικά στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς επίσης έχει επίδραση στην ενδοκρινική λειτουργία επηρεάζοντας τις ορμόνες της υπόφυσης, στην αναπαραγωγή μέσω αντιγοναδικής δράσης και στη διαδικασία της γήρανσης. Νεότερες μελέτες δείχνουν ότι δρα κατά του καρκίνου, ενώ παράλληλα μειώνει τις παρενέργειες της χημειο- και ανοσοθεραπείας⁵⁻⁷.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές παρενέργειες από τη χορήγηση της ορμόνης από το στόμα. Αυτές περιλαμβάνουν κυρίως την υποθερμία, την αυξημένη υπνηλία, τη μειωμένη εγρήγορση και ενδεχομένως επιπτώσεις στην αναπαραγωγή. Έχει βέβαια παρατηρηθεί ότι η χορήγηση φαρμακολογικών δόσεων της ορμόνης σε φυσιολογικά άτομα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της ωχρινोटρόπου ορμόνης και την αύξηση της συγκέντρωσης της προλακτίνης στον ορό. Στην Ελλάδα, η μελατονίνη είναι εγκεκριμένη από την Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Φαρμάκων (EMEA) με την εμπορική ονομασία Circadin και για τη χορήγηση της απαιτείται ιατρική συνταγή^{5,8,9}.

Κλινικές επαγωγές από τη χορήγηση της μελατονίνης στους διαβητικούς ασθενείς

Η χορήγηση της μελατονίνης φαίνεται ότι επιδρά θετικά στους μηχανισμούς της παθογένεσης και των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη,

αφενός μέσω του αντιοξειδωτικού της ρόλου και αφετέρου μέσω της δράσης της στον μεταβολισμό της γλυκόζης.

Όπως η μελατονίνη, έτσι και η ινσουλίνη εμφανίζει κιρκάδιο ρυθμό έκκρισης στους ανθρώπους που μεταβάλλεται όμως με αντίστροφο τρόπο σε σχέση με αυτόν της μελατονίνης¹⁰. Τα επίπεδα της ινσουλίνης κορυφώνονται όταν η μελατονίνη είναι ελάχιστη και αντίστροφα. Έχει παρατηρηθεί ότι η συγκέντρωση της μελατονίνης είναι επηρεασμένη στο πλάσμα και στον σίελο των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2¹¹. Η μείωση των επιπέδων της μελατονίνης έχει συσχετιστεί με αρκετές διαταραχές και κυρίως με τον διαβήτη, γεγονός που υποδηλώνει ότι το ερέθισμα της ορμόνης είναι απαραίτητο για την ομοίωση της γλυκόζης^{2,3,12,13}. Στον ΣΔ τύπου 2, η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης και η γλυκονεογένεση εμφανίζουν ημερονύκτιο ρυθμό που οδηγεί στην υπεργλυκαιμία νηστείας. Η αύξηση στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης είναι πιθανό να σχετίζεται με διαταραγμένη λειτουργία του υπερχιασματικού πυρήνα στον σακχαρώδη διαβήτη^{14,15}. Ορισμένοι ερευνητές εκφράζουν την άποψη ότι ο κιρκάδιος ρυθμός της έκκρισης της μελατονίνης αμβλύνεται στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 καθώς και ότι υπάρχει μία σύνθετη σχέση ανάμεσα στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και τη νυχτερινή έκκριση της μελατονίνης¹⁶. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η νυχτερινή αιχμή που εμφανίζει η συγκέντρωση της μελατονίνης δεν παρατηρείται στη διαβητική νευροπάθεια. Τα διαταραγμένα επίπεδα μελατονίνης που παρατηρούνται στους διαβητικούς ασθενείς χωρίς εμφανή σημεία νευροπάθειας δηλώνουν ότι ίσως σ' αυτούς τους ασθενείς να υπάρχει μία υποκλινική κατάσταση συμπαθητικής απονεύρωσης¹⁷. Τέλος, η συγχορήγηση μελατονίνης και κιρκικού ψευδαργύρου σε συνδυασμό ή όχι με τη μετφορμίνη (υπογλυκαιμικός παράγοντας), βελτιώνει τον έλεγχο τόσο της γλυκόζης νηστείας, όσο και της μεταγευματικής γλυκόζης στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, οι ουσίες αυτές ελαττώνουν τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και βελτιώνουν το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και τη μικροαλβουμινουρία.^{18,19}

Πειραματικά δεδομένα από τη χορήγηση της μελατονίνης

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, χρησιμοποιούνται ευρέως δύο ουσίες για την πρόκληση του σακχαρώδους διαβήτη σε πειραματικά

μοντέλα ζώων. Αυτές είναι η αλλοξάνη και η στρεπτοζοκίνη, που εκδηλώνουν εκλεκτική δράση στο πάγκρεας, όπου συγκεντρώνονται αμέσως στα β-κύτταρα και προκαλούν την παραγωγή ελεύθερων ριζών. Τα β-κύτταρα είναι αρκετά ευαίσθητα στις οξειδωτικές αλλαγές επειδή έχουν πολύ χαμηλή αντιοξειδωτική ικανότητα²⁰. Έχει αποδειχτεί ότι στην περίπτωση του διαβήτη που επάγεται από τη στρεπτοζοκίνη, τα επίπεδα της νυχτερινής συγκέντρωσης της μελατονίνης στην επίφυση βρίσκονται ελαττωμένα στα συριακά χάμστερ (Syrian hamsters), αλλά όχι στους επίμυες^{21,22}. Ο ρυθμός, όμως, της έκκρισης της μελατονίνης, που αντικατοπτρίζει τη λειτουργία του υπερχιασματικού πυρήνα δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση της στρεπτοζοκίνης. Η μεταβολή στη συγκέντρωση της μελατονίνης δεν αφορά μόνο στο πλάσμα και στην επίφυση, αλλά και στο πάγκρεας, στους νεφρούς, στον σπλήνα και στο δωδεκαδάκτυλο. Οι ερευνητές πιστεύουν ότι οι χαμηλότερες τιμές της μελατονίνης που προκαλεί η στρεπτοζοκίνη στα όργανα στόχους είναι πιθανό να συμβάλλουν στον αποσγχρονισμό του ημερήσιου ρυθμού, καθώς και στη μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των παραπάνω ιστών^{23,24}.

Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από την αυξημένη παρουσία ελευθέρων ριζών οξυγόνου –αυξημένη παραγωγή - μειωμένη αδρανοποίηση-, που μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεια ορισμένων χρόνιων επιπλοκών. Το οξειδωτικό στρες εμφανίζεται σε πολλά όργανα όπως το ήπαρ, ο νεφρός και η καρδιά και η συνεισφορά της μελατονίνης ως αντιοξειδωτικός παράγοντας φαίνεται ενδιαφέρουσα.

Παγκρεατικός Ιστός

Σε πειράματα στο εργαστήριο δημιουργήθηκαν διαβητικοί επίμυες με τη χορήγηση μιας δόσης στρεπτοζοκίνης. Στο πλάσμα τους βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, λιπιδίων, χοληστερόλης, λιπιδικών υπεροξειδίων, νιτρικού οξειδίου και ουρικού οξέος. Ταυτοχρόνως, τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών παραγόντων όπως είναι η σερουλοπλασμίνη, η αλβουμίνη και οι θειόλες ήταν σημαντικά ελαττωμένα. Ακολούθησε η εξέταση ομογενοποιημένων ιστών ήπατος και νεφρού, όπου παρατηρήθηκε ομοίως μειωμένη η δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων (υπεροξειδική δισμουτάση – SOD) και αυξημένα τα επίπεδα των λιπιδικών υπεροξειδίων (μαλονδιαλδεΐδη – MDA), σημεία χαρακτηριστικά του οξειδωτικού στρες. Η θεραπεία με μελα-

τονίνη (ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση για 15 ημέρες) προκάλεσε την πλήρη αντιστροφή των παραπάνω αποτελεσμάτων, τόσο στο πλάσμα όσο και στους ιστούς και αποκατέστησε την οξειδωτική ισορροπία²⁵. Φαίνεται λοιπόν ότι η χορήγηση της ορμόνης αυτής μπορεί να ωφελήσει στην πρόληψη των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη όπως είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφρο- και νευροπάθεια μέσω της εξισορρόπησης ελεύθερων ριζών και αντιοξειδωτικών ουσιών. Άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η μελατονίνη έχει άμεση δράση στο οξειδωτικό στρες δεσμεύοντας τις ελεύθερες ρίζες καθώς και έμμεση δράση στη λειτουργία των αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως είναι η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSH), η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση (CAT) και η συνθετάση του νιτρικού οξειδίου. Ωστόσο υπάρχουν πειράματα στα οποία δεν αποδεικνύεται η δράση της στη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας και της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών²⁶⁻³¹. Τέλος, έρευνες δείχνουν ότι η μακροχρόνια χορήγηση μελατονίνης σε επίμυες με ΣΔ τύπου 2 ελαττώνει την υπερχοληστερόλαια, την υπερινσοφαιμία και την υπερεπιδερμική και αποκαθιστά στο φυσιολογικό τα επίπεδα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα και στους ιστούς, πιθανώς μέσω της δράσης της στην αντίσταση στην ινσουλίνη³².

Μεγάλη σημασία έχουν τα αποτελέσματα της ιστοχημικής εξέτασης του παγκρέατος διαβητικών επιμύων, στους οποίους χορηγήθηκε μελατονίνη. Ο διαβήτης και σ' αυτή την περίπτωση δημιουργήθηκε με την ένεση μιας δόσης στρεπτοζοκίνης. Παρατηρήθηκε ότι σχεδόν όλα τα β-κύτταρα του παγκρέατος έχουν υποστεί εκφυλισμό ή νέκρωση, με αποτέλεσμα τη μείωση στην έκκριση της ινσουλίνης και την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος. Η χορήγηση μελατονίνης προκάλεσε ελαφριά μείωση των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης, μικρή αύξηση στα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και μερική αναγέννηση/υπερπλασία στα β-κύτταρα³³. Ανάλογα πειράματα δείχνουν στον παγκρεατικό ιστό σημαντική αύξηση της μαλονδιαλδεΐδης (MDA), κατάλληλο δείκτη της οξείδωσης των λιπιδίων καθώς και σημαντική μείωση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GSH), σημεία ενδεικτικά οξειδωτικού στρες. Η χορήγηση της μελατονίνης και σε αυτή την περίπτωση ελάττωσε το MDA και ενίσχυσε τη λειτουργικότητα της GSH χωρίς όμως να επηρεάσει την υπεργλυκαιμία³⁴. Τέλος, από μία άλλη έρευνα συνάγεται ότι η προστασία που παρέχει η μελατονίνη στην περίπτωση της βλάβης των β-κυττάρων στον πειραματικό διαβήτη, ίσως να σχετίζεται περισσό-

τερο με την ευνοϊκή δράση της ορμόνης στη βλάβη του DNA και την ενεργοποίηση της πολύ (ADP-ριβόζη) πολυμεράσης παρά με τη δράση της στο οξειδωτικό του αζώτου (NO)³⁵.

Νεφρικός Ιστός (Διαβητική νεφροπάθεια)

Σημαντική φαίνεται να είναι η δράση της μελατονίνης και στην περίπτωση της διαβητικής νεφροπάθειας. Σε διαβητικούς επίμνες (ύστερα από ενδοπεριτοναϊκή ένεση στρεπτοζοκίνης) η εξέταση ομογενοποιημένου νεφρικού ιστού έδειξε αύξηση της μαλονδιαλδεΐδης (MDA), καθώς και του οξειδίου του αζώτου (NO) και ελάττωση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GSH). Η μακροχρόνια χορήγηση μελατονίνης (τέσσερις εβδομάδες) προκάλεσε την αναστροφή των παραπάνω αποτελεσμάτων, χωρίς βέβαια να επιδράσει στη γλυκόζη του αίματος. Επιπλέον απέτρεψε τη μορφολογική καταστροφή του νεφρού επιδρώντας στο οξειδωτικό στρες και κυρίως στην υπεροξειδωσία των λιπιδίων και στο οξειδωτικό του αζώτου³⁶. Παρόμοιες μελέτες, στις οποίες όμως η μελατονίνη χορηγήθηκε για μικρότερο διάστημα (πέντε ημέρες) έδειξαν επίσης βελτίωση της νεφρικής βλάβης, χωρίς ωστόσο να επηρεάσει τα συστατικά του αίματος^{37,38}. Από άλλες δοκιμές συνάγεται ότι η θεραπεία διαβητικών επιμνών με μελατονίνη εμπόδισε την ανάπτυξη σπειροματοπάθειας και τη λευκωματουρία, χωρίς όμως δράση στα επίπεδα της γλυκόζης αίματος³⁹. Ανάλογα πειράματα σε κουνέλια που έγιναν διαβητικά ύστερα από ενδοπεριτοναϊκή ένεση αλλοξάνης, δείχνουν ότι ο διαβήτης προκαλεί μείωση της γλουταθειονικής οξειδοαναγωγής και αύξηση των ελεύθερων ριζών στον ηπατικό και νεφρικό ιστό. Επίσης παρατηρήθηκαν στον ορό αυξημένα επίπεδα ουρίας και κρεατινίνης. Η χορήγηση μελατονίνης και σε αυτήν την περίπτωση προκάλεσε την αντιστροφή των παραπάνω αποτελεσμάτων, αποδεικνύοντας τον αντιοξειδωτικό και νεφροπροστατευτικό της ρόλο⁴⁰. Μια άλλη μελέτη σχετική με την κατάσταση του οξειδωτικού στρες στον νεφρό προτείνει ότι τα επίπεδα της Ν-ακετύλο-β-D-γλυκοζαμιניδάσης (NAG), η έκκριση της αλβουμίνης, η δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης (XO) καθώς και η μαλονδιαλδεΐδη (MDA) αποτελούν περισσότερο αξιόπιστους δείκτες νεφρικής σωληναριακής βλάβης σε σχέση με τους κλασικούς δείκτες όπως είναι η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSH). Και από την παραπάνω μελέτη επιβεβαιώνεται η αντιοξειδωτική

δράση της μελατονίνης καθώς και η ευεργετική της δράση στη διαβητική νεφροπάθεια⁴¹.

Ηπατικός Ιστός

Με οπτικό και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρήθηκε ότι η μελατονίνη βελτίωσε επιπλέον και τις μορφολογικές και ιστοπαθολογικές αλλαγές που προκάλεσε ο διαβήτης στο ήπαρ επιμνών. Η μαλονδιαλδεΐδη (MDA), δείκτης της οξειδωσίας των λιπιδίων, ήταν αυξημένη αλλά μειώθηκε με τη χορήγηση μελατονίνης. Αν και δεν βρέθηκαν σημαντικές αλλαγές στην οξειδωτική κατάσταση του ιστού μετά τη χορήγηση της μελατονίνης, η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) έτεινε να είναι αυξημένη στα διαβητικά ποντίκια σε σχέση με αυτά που είχαν θεραπευτεί⁴². Άλλη ανάλογη μελέτη δείχνει ότι η υπεργλυκαιμία είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (κατά 25%), της καταλάσης (κατά 20%), της γλυκόζο-6-φωσφορικής δεϋδρογονάσης (κατά 55%) και της τρανσκετολάσης (κατά 40%) στο ήπαρ των διαβητικών επιμνών. Η χορήγηση μελατονίνης, παρόλο που δεν επηρέασε την υπεργλυκαιμία και τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, είχε ωστόσο μικρή θετική επίδραση στα αντιοξειδωτικά ένζυμα, ενώ αποκατέστησε τη δραστηριότητα της γλυκόζο-6-φωσφορικής δεϋδρογονάσης και της τρανσκετολάσης⁴³.

Αμφιβληστροειδής (Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια)

Η μελατονίνη δρα ευεργετικά και στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, σε πειραματικό επίπεδο προς το παρόν. Γνωρίζουμε ότι τα νευρογλοιακά κύτταρα παρέχουν δομική και μεταβολική στήριξη στους νευρώνες του αμφιβληστροειδούς. Στον διαβήτη ένα από τα πρώιμα παθογενετικά ευρήματα είναι η αμφιβληστροειδική νευρογλοιακή επανενεργοποίηση. Τα νευρογλοιακά κύτταρα αντιδρούν με επέκταση και έκφραση μιας πρωτεΐνης (GFAP-glial fibrillary acid protein) και πιθανώς αυτές οι αλλοιώσεις να προάγουν τη δυσλειτουργία των τριχοειδών. Προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος της μελατονίνης στα παραπάνω ευρήματα δημιουργήθηκαν στο εργαστήριο διαβητικοί επίμνες με στρεπτοζοκίνη και μελετήθηκε η υπεροξειδωσία των λιπιδίων καθώς και η νευρογλοιακή επανενεργοποίηση στον αμφιβληστροειδή. Η υπεροξειδωσία των λιπιδίων που μετρήθηκε με βάση τα επίπεδα της μαλονδιαλδεΐδης (MDA) βρέθηκε αυξημένη στα πειραματόζωα και μειώθη-

κε στη συνέχεια με τη χορήγηση της μελατονίνης ως θεραπευτικό μέσο. Ομοίως αυξημένη ήταν και η νευρογλοιακή δραστηριότητα όπως φάνηκε από τη μέτρηση της GFAP με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους. Η χορήγηση μελατονίνης περιόρισε μερικώς τη γλοίωση⁴⁴. Αξίζει επιπλέον να αναφέρουμε ότι στον αμφιβληστροειδή τα επίπεδα του οξειδωτικά τροποποιημένου DNA είναι αυξημένα, ενώ η δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων είναι διαταραγμένη. Επίσης, αυξάνονται τα επίπεδα των υπεροξειδίων και τα μιτοχόνδρια γίνονται δυσλειτουργικά. Τα παραπάνω φαινόμενα σε συνδυασμό με την αυξημένη απόπτωση των τριχοειδικών κυττάρων και τη δημιουργία ακυτταρικών τριχοειδών και ανώμαλων περικυττάρων αποτελούν τα πρώιμα ευρήματα της αμφιβληστροειδοπάθειας σε διαβητικά μοντέλα ζώων. Όπως αποδεικνύεται όμως σε αυτά τα πειραματικά μοντέλα, η μακροχρόνια χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως είναι η μελατονίνη, εμποδίζουν την εξέλιξη των προηγούμενων φαινομένων και συνεπώς την αμφιβληστροειδοπάθεια⁴⁵.

Ενδοθήλιο (Αγγειοπάθεια)

Είναι γνωστό ότι το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, γεγονός σημαντικό στην παθογένεση των διαβητικών αγγειακών επιπλοκών. Η παρακάτω μελέτη έγινε προκειμένου να καθοριστεί η πιθανή δράση της μελατονίνης στις λειτουργικές και βιοχημικές αλλαγές που προκαλεί η υπεργλυκαιμία στην αορτή και στα σπυραγγώδη σώματα. Σε διαβητικούς επίμυες η συσπαστική ικανότητα της αορτής στη φαινυλεφρίνη ήταν σημαντικά μειωμένη και βελτιώθηκε ύστερα από τη χορήγηση μελατονίνης. Ομοίως η ικανότητα της ακετυλοχολίνης να προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή βρέθηκε διαταραγμένη. Στην ομάδα των διαβητικών επιμύων που έλαβαν μελατονίνη η αγγειοδιασταλτική λειτουργία δεν επηρεάστηκε σε πολύ μεγάλο βαθμό. Ανάλογες βλάβες από τον διαβήτη με αυτές της αορτής παρατηρήθηκαν και στα σπυραγγώδη σώματα^{46,47}.

Ορχικός Ιστός

Γνωρίζουμε ότι ο διαβήτης επηρεάζει τη λειτουργία των όρχεων. Σε διαβητικούς επίμυες η εξέταση ορχικού ιστού έδειξε ότι τα επίπεδα της μαλονδιαλδεΐδης (MDA) και της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) ήταν αυξημένα, ενώ τα επίπεδα της καταλάσης (CAT) και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GSH) βρέθηκαν ελαττωμένα.

Μετά από τη χορήγηση μελατονίνης η μαλονδιαλδεΐδη μειώθηκε σημαντικά και η υπεροξειδική δισμουτάση επίσης, ενώ αυξήθηκε η καταλάση. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης δεν επηρεάστηκε. Γνωρίζουμε ότι ο διαβήτης επιτείνει το οξειδωτικό στρες και ότι η μελατονίνη εμποδίζει την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Σύμφωνα με τα παραπάνω ίσως επιπλέον να ρυθμίζει και τη λειτουργία των αντιοξειδωτικών ενζύμων στους όρχεις των πειραματόζωων⁴⁸. Σε άλλο πείραμα, βρέθηκε ότι στους διαβητικούς επίμυες ήταν μειωμένη η διάμετρος των σπερματικών σωληναρίων, ήταν μεγαλύτερη η λέπτυνση της βασικής μεμβράνης και πολλά από τα γεννητικά κύτταρα ήταν εκφυλισμένα. Η χορήγηση μελατονίνης βελτίωσε σημαντικά τις παραπάνω μορφολογικές αλλαγές καθώς και την απόπτωση των σπερματοζωαρίων⁴⁹.

Εγκέφαλος (Γνωσιακές διαταραχές)

Τέλος, διάφορες μελέτες δείχνουν ότι ο διαβήτης ίσως να επηρεάζει την εγκεφαλική λειτουργία προκαλώντας γνωσιακές διαταραχές. Στο παρακάτω πείραμα οι λειτουργίες της γνώσης και της μάθησης ελέχθηκαν με τη χρήση ενός τεστ (Morris water maze test). Στον ιππόκαμπο και στον μετωπιαίο λοβό μετρήθηκαν τα επίπεδα της γλουταθειόνης και της υπεροξειδάσης των λιπιδίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στον διαβήτη εμφανίζονται διαταραχές τόσο της μάθησης όσο και της μνήμης⁴⁹. Επιπλέον η υπεροξειδάση των λιπών είναι αυξημένη και η συγκέντρωση της γλουταθειόνης ελαττωμένη. Η χορήγηση μελατονίνης και βιταμίνης E βελτίωσε τις γνωστικές και μαθησιακές επιδόσεις. Επίσης και τα δύο αντιοξειδωτικά επανέφεραν τα επίπεδα της υπεροξειδάσης και της γλουταθειόνης στα φυσιολογικά⁵⁰.

Συμπερασματικά, φαίνεται ενδιαφέρουσα η προοπτική της εφαρμογής της μελατονίνης σε ανθρώπους με στόχο την πρόληψη των χρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά για κάτι τέτοιο απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

Abstract

Maggana I, Galli-Tsinopoulou A. The role of melatonin in Diabetes Mellitus as well as in diabetic complications. Hellen Diabetol Chron 2010; 2: 142-148.

Melatonin is a pineal product mainly synthesized and secreted during the night. Recently, it was demonstrated that melatonin is a free radical scavenger

and also a regulator of antioxidant and pro-oxidant enzymes. Increased oxidative stress is a widely accepted participant in the development and progression of diabetes and its complications. Melatonin apart from its antioxidant capacity may influence insulin secretion and glucose homeostasis and thus may contribute to better diabetes control and management. This review briefly summarizes the published reports supporting this conclusion and focuses mainly in the experimental data regarding melatonin's beneficial role in diabetes mellitus.

Βιβλιογραφία

1. Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK. Melatonin: fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian J Biochem Biophys* 2008; 45: 289-304.
2. Claustat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24.
3. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res* 2008; 44: 26-40.
4. Γκίμπα-Τζιαμπίρη Ο. Η φυσιολογία του ανθρώπου, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις «Ζυγός», 2001; 3: 67-8.
5. Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis* 2007; 2: 6.
6. MayoClinic.com: Melatonin. www.mayoclinic.com/health/melatonin/NS_patient-melatonin.
7. Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Μελατονίνη, η ορμόνη του κωναρίου με τις πολλαπλές δράσεις. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2000; 17: 524-7.
8. 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: 768-74.
9. Wright JM, Aldhous M, Franey C, English J, Arendt J. The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 24: 375-82.
10. Boden G, Ruiz J, Urbain JL, et al. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol* 1996; 271: 246-52.
11. Cutando A, Gomez-Moreno G, Villalba J, et al. Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients. *J Pineal Res* 2003; 35: 239-44.
12. Peschke E, Frese T, Chankiewicz E, 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: 135-43.
13. Peschke E, Stumpf I, Bazwinsky I, et al. Melatonin and type 2 diabetes - a possible link? *J Pineal Res* 2007; 42: 350-8.
14. Radziuk J, Pye S. Diurnal rhythm in endogenous glucose production is a major contributor to fasting hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Suprachiasmatic deficit or limit cycle behaviour*. *Diabetologia* 2006; 49: 1619-28.
15. Van Cauter E. Putative roles of melatonin in glucose regulation. *Therapie* 1998; 53: 467-72.
16. Tutuncu NB, Batur MK, Yildirim A, et al. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Pineal Res* 2005; 39: 43-9.
17. O'Brien IA, Lewin IG, O'Hare JP, et al. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 24: 359-64.
18. Hussain SA, Khadim HM, Khalaf BH, et al. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Saudi Med J* 2006; 27: 1483-8.
19. Kadhim HM, Ismail SH, Hussein KI, 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: 189-93.
20. Bromme HJ, Ebel H, Peschke D, et al. Alloxan acts as a prooxidant only under reducing conditions: influence of melatonin. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 487-93.
21. Champney TH, Brainard GC, Richardson BA, et al. Experimentally-induced diabetes reduces nocturnal pineal melatonin content in the Syrian hamster. *Comp Biochem Physiol A* 1983; 76: 199-201.
22. Champney TH, Holtorf AP, Craft CM, et al. Hormonal modulation of pineal melatonin synthesis in rats and Syrian hamsters: effects of streptozotocin-induced diabetes and insulin injections. *Comp Biochem Physiol A* 1986; 83: 391-5.
23. Herichova I, Zeman M, Stebelova K, et al. Effect of streptozotocin-induced diabetes on daily expression of per2 and dbp in the heart and liver and melatonin rhythm in the pineal gland of Wistar rat. *Mol Cell Biochem* 2005; 270: 223-9.
24. Stebelova K, Herichova I, Zeman M. Diabetes induces changes in melatonin concentrations in peripheral tissues of rat. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 159-65.
25. Anwar MM, Meki AR. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. *Comp Biochem Physiol A Mol Intergr Physiol* 2003; 135: 539-47.
26. Montilla PL, Vargas JF, Túnez IF, Muñoz de Agueda MC, Valdehira ME, Cabrera ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 1998; 25: 94-100.
27. Klepac N, Rudes Z, Klepac R. Effects of melatonin on plasma oxidative stress in rats with streptozotocin induced diabetes. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 32-5.
28. Nishida S. Metabolic effects of melatonin on oxidative stress and diabetes mellitus. *Endocrine* 2005; 27: 131-6.
29. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Aksoy S. Effects of melatonin on oxidative-antioxidative status of tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Vascul. Pharmacol* 2002; 38: 127-30.
30. Sailaja Devi MM, Suresh Y, Das U. Preservation of the antioxidant status in chemically-induced diabetes mellitus by melatonin. *J Pineal Res* 2000; 29: 108-15.
31. Görgün M, Kökoğlu E, Gümmü ştaş M, Koray, Tuncay A, et al. Effects of Melatonin on Plasma S-Nitrosoglutathione and Glutathione in Streptozotocin-Treated Rats. *J Tox Environ Health* 2004; 67: 979-86.

32. Nishida S, Segawa T, Murai I, Nakagawa S. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Δ -5 desaturase activity. *J Pineal Res* 2002; 32: 26-33.
33. Kanter M, Uysal H, Karaca T, Sagmanligil HO. Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic β -cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Toxicol* 2006; 80: 362-69.
34. Yavuz O, Cam M, Bukan N, Guven A, Silan F. Protective effect of melatonin on β -cell damage in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Acta Histochem* 2003; 105: 261-6.
35. Andersson AK, Sandler S. Melatonin protects against streptozotocin, but not interleukin-1 β -induced damage of rodent pancreatic beta-cells. *J Pineal Res* 2001; 30: 157-65.
36. Cam M, Yavuz O, Guven A, Ercan F, Bukan N, Ustündag N. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pineal Res*. 2003; 35: 212-20.
37. Gumustekin M, Tekmen I, Guneli E, Tugyan K, Topcu A, Ergonen AT, et al. Short-term melatonin treatment improved diabetic nephropathy but did not affect hemorheological changes in diabetic rats. *Pharmazie* 2007; 62: 693-8.
38. Kurcer Z, Parlakpınar H, Vardi N, Tasdemir S, Iraz M, Fadıllıoğlu E, et al. Protective effects of chronic melatonin treatment against renal ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 365-71.
39. Ha H., Yu M., Kim K.H. Melatonin and taurine reduce early glomerulopathy in diabetic rats. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 944-50.
40. Winiarska K, Fraczyk T, Malinska D, Drozak J, Bryla J. Melatonin attenuates diabetes-induced oxidative stress in rabbits. *J Pineal Res* 2006; 40: 168-76.
41. Öktem F, Ozguner F, Ramazan Yılmaz H, Uz E, Dündar B. Melatonin reduces urinary excretion of N-acetyl- β -D-glycosaminidase, albumin and renal oxidative markers in diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Phys* 2006; 33: 95-101.
42. Guven A, Yavuz O, Cam M, Ercan F, Bukan N, Comunoglu C, et al. Effects of melatonin on streptozotocin-induced diabetic liver injury in rats. *Acta Histochem* 2006; 108: 85-93.
43. Sudnikovich EJ, Maksimchik YZ, Zabrodskaya SV, Kubyshev VL, Lapshina EA, Bryszewska M, et al. Melatonin attenuates metabolic disorders due to streptozotocin-induced diabetes in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 569: 180-7.
44. Baydas G, Tuzcu M, Yasar A, Baydas B. Early changes in glial reactivity and lipid peroxidation in diabetic rat retina: effects of melatonin. *Acta Diabetologica* 2004; 41: 123-28.
45. Kowluru RA, *Diabetic Retinopathy: Mitochondrial Dysfunction and Retinal Capillary Cell Death Antioxid Redox Signal* 2005; 7: 1581.
46. Paskaloglu K, Sener G, Ayançolu-Dülger G. Melatonin treatment protects against diabetes-induced functional and biochemical changes in rat aorta and corpus cavernosum. *Eur J Pharmacol* 2004; 499: 345-54.
47. Reyes-Toso CF, Linares LM., Ricci CR, Obaya-Naredo D, Pinto JE, Rodriguez RR, et al. Melatonin restores endothelium-dependent relaxation in aortic rings of pancreatectomized rats. *J Pineal Res* 2005; 39: 386-91.
48. Armagan A, Uz E, Yılmaz HR, Soyupek S, Oksay T, Özcelik N. Effects of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Asian J Androl* 2006; 8: 595-600.
49. Guneli E, Tugyan K, Ozturk H, Gumustekin M, Cilaker S, Uysal N. Effect of Melatonin on Testicular Damage in Streptozotocin-Induced Diabetes Rats. *Eur Surg Res* 2008; 40: 354-60.
50. Tuzcu M, Baydas G. Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Eur J Pharmacol* 2006; 537: 106-10.

Λέξεις-κλειδιά:

Διαβητικές επιπλοκές

Key-words:

Diabetic complications