



red. Andrzej Z. Kotarba

Zanieczyszczenie światłem. Źródła, obserwacje, skutki.

Centrum Badań Kosmicznych PAN, Warszawa, 2019

ss. 27–38



Światło w nocy zmienia metabolizm

Danuta **Rosolowska-Huszcz**

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa

e-mail: danuta_rosolowska_huszcz@sggw.pl

Zarys treści: Rytmika okołodobowa charakteryzuje metabolizm wszystkich makroskładników pokarmowych – węglowodanów, lipidów i białek. Funkcjonowanie systemu zegarowego organizmu składającego się z zegara nadrzędnego w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN) i zegarów obwodowych jest zsynchronizowane z dobowymi zmianami światła i ciemności przez sygnały świetlne docierające do SCN za pośrednictwem drogi siatkówkowo-podwzgórzowej. Właściwa synchronizacja systemu zegarowego organizmu może zostać zakłócona przez impulsy świetlne w ciemnej fazie doby. Skutkiem tego są m.in. zmiany w funkcjonowaniu metabolizmu. Wykazano związek natężenia światła w nocy na różnych obszarach z częstością występowania otyłości. Stwierdzono, że większa intensywność światła wiąże się z większym otłuszczeniem ciała, wyższym stężeniem cholesterolu LDL i triglicerydów oraz zmniejszonym stężeniem HDL w krążeniu, a także zmniejszeniem wrażliwości na insulinę, co oznacza zwiększenie ryzyka otyłości, miażdżycy i cukrzycy typu 2. Światło w nocy przedłuża dominujące w fazie jasnej u ludzi efekty układu współczulnego, takie jak podwyższone ciśnienie krwi, podwyższone stężenie glukozy we krwi i wzmożona częstotliwość uderzeń serca. U myszy pod wpływem światła w nocy obserwowano zmniejszoną ekspresję genów zegarowych i zmiany rytmu okołodobowego w podwzgórzu i tkankach ważnych dla regulacji metabolizmu. Podobne efekty, jak te powodowane przez światło w ciemnej fazie doby, stwierdzano u myszy z mutacjami genów zegarowych. Światło w nocy wywołuje także zmiany w dobowych rytmach hormonów zaangażowanych w regulację metabolizmu. Zmiany w rytmach hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej i nadnerczowej mogą znosić wzrost wydzielania hormonów zapewniający przygotowanie metabolizmu do dziennej aktywności. Szkodliwe działanie



Udostępniono na licencji CC BY-NC 4.0 2019 © Autor/Autorzy i CBK PAN

światła w ciemnej fazie doby może również wynikać ze zmniejszenia działania melatoniny – antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego, hipotensyjnego, antyestrogenowego i normalizującego metabolizm lipidów.

Słowa kluczowe: rytmy biologiczne, metabolizm, melatonina, światło w nocy

1. Wstęp

Rytmika dobowa metabolizmu umożliwia optymalne powiązanie zapotrzebowania organizmu na energię z jej produkcją i wykorzystaniem. Następstwo procesów ustawione przez system zegarowy organizmu powinno zapewniać ich optymalny przebieg, najbardziej korzystny energetycznie, dostosowany do warunków środowiskowych wewnętrznych i zewnętrznych. Synchronizacja rytmów warunkuje prawidłowe działanie metabolizmu. Około 10% transkryptomu u ssaków wykazuje okodobowe oscylacje. Wśród genów o rytmicznej ekspresji wiele uczestniczy w koordynacji metabolizmu makroskładników pokarmowych – białek, lipidów i węglowodanów. Okodobowe rytmy wykazują także osoczowe stężenia hormonów zaangażowanych w regulację metabolizmu i bilansu energetycznego, a więc pobierania pokarmu i wydatku energetycznego (Fonken i Nelson, 2014). System kontrolujący rytmy okodobowe w organizmie składa się z nadrzędnego zegara w obrębie jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN, *suprachiasmatic nuclei*) oraz zegarów w tkankach obwodowych. Endogeny rytm zegara w SCN jest modulowany przez sygnały świetlne docierające do SCN drogą siatkówkowo-podwzgórzową. Zegar nadrzędny koordynuje funkcjonowanie zegarów obwodowych drogami nerwowymi i humoralnymi i tymi drogami otrzymuje też informacje zwrotne. Funkcjonowanie zegarów obwodowych podlega także wpływowi czynników metabolicznych za pośrednictwem receptorów jądrowych i zmian epigenetycznych (Potter i in., 2016). Obszary podwzgórza związane z regulacją bilansu energii otrzymują sygnały bezpośrednią drogą z SCN. Rozprężenie zegara centralnego i zegarów obwodowych albo zmiany w sprzężeniu zwrotnym między zegarem i metabolizmem wywołwane są m.in. przez impulsy świetlne w ciemnej fazie doby. Niepełna ciemność podczas snu może powodować desynchronizację rytmów dobowych procesów biochemicznych, fizjologicznych i behawioralnych (Froy, 2010). Celem tego opracowania jest scharakteryzowanie efektów metabolicznych „zanieczyszczenia światłem”, czyli rozjaśnienia fazy ciemnej przez nocne oświetlenie. W zakres pracy nie wchodzi natomiast problem przesunięcia u ludzi okresu aktywności na porę nocy przez wykonywanie pracy zmianowej.

2. Molekularny mechanizm zegara biologicznego

Zarówno w SCN, jak i w zegarach obwodowych funkcjonuje mechanizm oparty na pętach transkrypcyjno-translacyjnych sprzężeń zwrotnych. Geny zegarowe kodują czynniki transkrypcyjne CLOCK (ang. *circadian locomotor output cycles caput*) i BMAL1 (ang. *brain and muscle arnt-like protein 1*), które tworzą heterodimer indukujący transkrypcję następnych genów zegarowych – *Period 1, 2 i 3 (Per)* i *Cryptochrome 1 i 2 (Cry)*. Białka PER 1-3 i CRY 1,2 gromadzą się w cytoplazmie podczas jasnej fazy doby i po osiągnięciu odpowiedniego stężenia przemieszczają się do jądra, gdzie powodują represję genów czynników CLOCK

i BMAL. Pełny cykl obejmujący transkrypcję *Per* i *Cry* oraz syntezę PER i CRY trwa około 24 godzin. Heterodimer CLOCK:BMAL1 indukuje także ekspresję genów receptorów sierocych związanych z kwasem retinowym *Rev-erb* i *Rora*, które hamują ekspresję genu *BMAL1* (Fonken i Nelson, 2014).

Na ekspresję genów zegarowych wpływają składniki pokarmowe za pośrednictwem receptorów jądrowych. Ładunek energetyczny komórki sygnalizowany jest przez aktywność kinazy aktywowanej przez AMP (AMPK) i sirtuin (SIRT), a także stosunek stężeń nukleotydów NAD/NADH. Wpływ na ekspresję genów zegarowych wykazano m.in. dla glukozy, aminokwasów i kwasów tłuszczowych (Froy, 2010).

3. Okołodobowa rytmika metabolizmu

Rytmika okołodobowa charakteryzuje metabolizm wszystkich makroskładników pokarmowych – węglowodanów, lipidów i białek. Mechanizm zegarowy wpływa na ekspresję genów enzymów metabolicznych zarówno bezpośrednio, przez wpływ heterodimeru CLOCK-BMAL1 na transkrypcję, jak i za pośrednictwem rytmicznie działających czynników hormonalnych (Bailey i in., 2014).

3.1. Metabolizm węglowodanów

Stężenie glukozy w osoczu, zarówno u ludzi, jak i gryzoni laboratoryjnych, podlega oscylacjom okołodobowym z niższymi poziomami podczas snu, niż w okresie czuwania. Rytm aktywności nie wydaje się jednak jedynym czynnikiem wpływającym na okołodobowy rytm stężenia glukozy w osoczu. Na podporządkowanie go endogennemu zegarowi głównemu wskazuje szczyt występujący przed rozpoczęciem dziennej aktywności, znany jako *dawn phenomenon* (Bolli i in., 1984), tj. oscylacje utrzymujące się podczas głodzenia i ich zanik po ablacji chirurgicznej SCN (La Fleur i in., 1999). Podobnie fluktuacje zawartości glikogenu w wątrobie utrzymują się u gryzoni podczas głodzenia (Ishikawa i Shimazu, 1976). Wahania okołodobowe w poziomie glikogenu wynikają ze zmian aktywności syntazy i fosforylasy glikogenu (Ishikawa i Shimazu, 1976). Dobowe wahania intensywności wątrobowej glukoneogenezy i glikogenolizy przebiegają równolegle. Ich szczyt w fazie przejścia od fazy uśpienia do stanu czuwania wynika w glukoneogenezie z maksymalnej aktywności karboksykinazy fosfoenolopiroginianowej (Kida i in., 1980), a w metabolizmie glikogenu z maksymalnej aktywności fosforylasy glikogenu (Ishikawa i Shimazu, 1976). Dobowe fluktuacje wątrobowego metabolizmu glikogenu i glukoneogenezy są regulowane przez zegar okołodobowy w wątrobie (Lamia i in., 2008; Zhang i in., 2010). Na skutek mutacji genu *Clock* obserwowano zmniejszenie oscylacji zawartości glikogenu w wątrobie i aktywności syntazy glikogenu. Glukoneogeneza jest regulowana przez CRY drogą beta adrenergiczną za pośrednictwem białka wiążącego odcinek regulowany przez cAMP (Bailey i in., 2014).

Regulacja okołodobowa homeostazy glukozy obejmuje także wydzielanie insuliny i wrażliwość tkanek na nią. Stężenie insuliny w osoczu wzrasta po posiłkach (Kalsbeek i Strubbe, 1998), zależy jednak także od centralnego zegara w SCN. Wykazano, że obustronne usunięcie SCN powoduje obniżenie wrażliwości na insulinę (Coomans i in., 2013). Dobowe zmiany w wykorzystywaniu glukozy przez mięśnie szkieletowe i mięsień sercowy utrzymują się w warunkach *ex vivo*, co wska-

zuje na działanie wewnątrztkankowych mechanizmów zegarowych. Usunięcie genów zegarowych w mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych powoduje zmiany w dobowych rytmach utleniania glukozy i syntezy glikogenu (Bailey i in., 2014).

3.2. Metabolizm lipidów

Rytm dobowy metabolizmu lipidów jest zgodny z rytмами snu/czuwania i spożywania pokarmu, jednak obserwuje się go także podczas głodzenia, w ciągłym przyćmionym oświetleniu i cogodzinnym izokalorycznym przyjmowaniu pokarmu (Dallman i in., 2012). Wchłanianie jelitowe lipidów wykazuje u gryzoni fluktuacje dobowe z większą intensywnością w okresie wyższej aktywności (ciemna faza) (Pan i Hussain, 2009). Ta rytmika jest pod kontrolą zegarów okołodobowych, których występowanie stwierdzono w różnych odcinkach przewodu pokarmowego (Bailey i in., 2014). Rytm okołodobowy obserwuje się w stężeniach wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu z wyższymi poziomami w okresach braku aktywności zarówno u ludzi (Chua i in., 2013), jak i gryzoni (Shostak i in., 2013). W przeciwieństwie do tego, maksymalne stężenie triglicerydów w krążeniu występuje w okresie dobowej aktywności – u ludzi 8 godzin po włączeniu światła (Dallmann i in., 2012), a u szczurów w nocy (CT 18) (Pan i Hussain, 2007). Ekspresja genów kluczowych enzymów w metabolizmie lipidów oraz głównego lipogenego czynnika transkrypcyjnego – białka wiążącego element sterolowy (SREBP), wykazuje również rytmikę okołodobową (Matsumoto i in., 2009; Shostak i in., 2013; Adamovich i in., 2014). REV-ERB α reguluje dobowy rytm SREBP, kluczowych enzymów w syntezie kwasów tłuszczowych (syntaza kwasów tłuszczowych, karboksylaza acetylo-CoA) i syntezie kwasów żółciowych (hydroksylaza 7 α -cholesterolowa) (Le Martelot i in., 2009). Wykazano również rytmy okołodobowe w ekspresji genów enzymów zaangażowanych w lipolizę (lipaza hormonozależna, adipocytarna lipaza triglicerydów) i utlenianie kwasów tłuszczowych (palmitoilotransferaza karnitynowa, dehydrogenaza średniołańcuchowych acylo-CoA) (Shostak i in., 2013). Stwierdzono, że rytmiczność ta zależy od genów zegarowych, ponieważ nie występuje u myszy ich pozbawionych lub zawierających geny zmutowane. U tych myszy obserwuje się stłuszczenie wątroby (Turek i in., 2005) oraz zmiany metabolizmu lipidów prowadzące do otyłości i miażdżycy, objawiające się podwyższonym stężeniem VLDL i triglicerydów w krążeniu (Raspe i in., 2002; Gooley i Chua, 2014).

Koordynacja metabolizmu lipidów przez zegar okołodobowy jest warunkiem zachowania prawidłowych faz metabolizmu adipocytów białej tkanki tłuszczowej, tzn. gromadzenia triglicerydów w fazie aktywnej i lipolizy z uwalnianiem kwasów tłuszczowych w fazie nieaktywnej (katabolicznej). Mutacje genów zegarowych powodują zablokowanie uwalniania kwasów tłuszczowych w fazie nieaktywnej i wystąpienie otyłości (Shostak i in., 2013).

3.3. Metabolizm białka i aminokwasów

Synteza DNA i naprawa DNA są najbardziej intensywne pod koniec okresu aktywności (Garcia i in., 2001). Maksimum syntezy białka przypada w sercu na okres snu, natomiast w mięśniach szkieletowych w aktywnej fazie doby (Bailey i in., 2014). Badania z wykorzystaniem mikromacierzy wykazały u myszy rytmiczne zmiany w ekspresji genów białek związanych z proteolizą i autofagią pod koniec fazy nieaktywnej oraz zależność tych rytmów od obecności genu *Bmal1* (Reddy

i in., 2006). Dobowe zmiany w stężeniu wolnych aminokwasów w krążeniu, osiągające maksimum w fazie aktywnej, wydają się niezależne od spożywania białka, skoro utrzymują się zarówno w czasie głodzenia, jak i przy spożywaniu pożywienia pozbawionego białka (Bailey i in., 2014). Rytmicznym zmianom intensywności degradacji w ciągu doby podlegają białka zegara biologicznego zaangażowane w regulację turnover białek CRY (Yoo i in., 2013).

4. Wpływ światła na rytmy dobowe

Światło jest głównym zewnętrznym czynnikiem wpływającym na pracę zegara biologicznego, synchronizującym ją z cyklicznymi zmianami światła i ciemności. W warunkach stałej ciemności lub ciągłego rozproszonego światła okres rytmów odbiega w niewielkim stopniu od 24 godzin. Światło docierające do SCN drogą siatkówkowo-podwzgórzową indukuje szybkie zmiany w aktywności neuronów. Pod wpływem pulsów światła stwierdzano u chomików i myszy w SCN ekspresję natychmiastowych wczesnych genów (Guido i in., 1999; Porterfield i in., 2007). Puls światła w fazie ciemnej powoduje też w SCN szybką indukcję genu białka PER1 i może wywołać przesunięcie fazowe rytmów okołodobowych (Schwartz i in., 2011). Najsilniej pobudza SCN u ludzi i gryzoni światło o falach krótkich, niebieskie, natomiast fale długie, czerwone, nie aktywują komórek zwojowych siatkówki, które wysyłają aksony do SCN (Hattar i in., 2003). Pobudzone przez światło neurony SCN za pośrednictwem jąder przykomorowych podwzgórza (PVN), pośrednio bocznych komórek rdzenia kręgowego (IML) i górnego zwoju szyjnego, przekazują do szyszynki impulsy hamujące wydzielanie melatoniny. Zapadnięcie ciemności znosi hamowanie syntezy i wydzielania melatoniny, która z kolei działa hamująco na ekspresję genów zegarowych w SCN (Arendt, 1988).

4.1. Metaboliczne efekty światła w nocy

Około 99% populacji w USA i Europie doświadcza działania światła w nocy (Navara i Nelson, 2007). Chroniczna, to znaczy trwająca ponad 1 tydzień ekspozycja w nocy na światło o intensywności 5 lx, co jest porównywalne do zanieczyszczenia światłem na obszarach zurbanizowanych, jest wystarczająca do wywołania zmian w funkcjonowaniu rytmów dobowych zarówno u gryzoni wykazujących nocną lub dzienną aktywność, jak i u ludzi. Zmienia u gryzoni funkcjonowanie genów zegarowych w SCN i w tkankach obwodowych (Fonken i in., 2013). Światło o intensywności 5 lx tłumilo u myszy i chomików w SCN i wątrobie ekspresję genów i białek PER1 i PER2, BMAL1, CRY1, CRY2 i Rev-erb α (Fonken i in., 2013; Bedrosian i in., 2013).

Wielokrotnie stwierdzano związek między ekspozycją na światło w nocy a masą ciała. W badaniach populacyjnych stwierdzono związek natężenia światła w nocy na różnych obszarach z częstością występowania otyłości (Rybnikova i in., 2014). Znalaziono także korelację między stopniem elektryfikacji różnych obszarów a częstością występowania otyłości (Wyse i in., 2011). Badania przeprowadzone wśród Amiszów, którzy nie są poddani działaniu oświetlenia elektrycznego ani takich źródeł światła jak telewizja i komputery, wykazały, że występowanie u nich otyłości jest znacznie mniejsze, niż w ogólnej populacji w USA (Tremblay i in., 2008). Porównując wskaźniki metaboliczne u starszych osób śpiących przy natężeniu światła poniżej i powyżej 3 lx, stwierdzono, że większe natężenie światła wiąże się ze związk-

szeniem BMI, obwodu pasa, stężenia cholesterolu LDL i triglicerydów, a zmniejszeniem stężenia HDL w krążeniu, czyli wzrostem ryzyka otyłości i dyslipidemii. Nie stwierdzono jednak między obydwoma grupami różnic we wskaźnikach metabolizmu glukozy, które mogłyby wskazywać na ryzyko rozwoju cukrzycy typu II, ani też w dobowym wydalaniu 6-sulfatoksymelatoniny, stanowiącym miarę wydzielania melatoniny w ciągu doby (Obayashi i in., 2014). U myszy rozproszone światło w ciemnej fazie doby powodowało znacznie większy przyrost masy ciała powiązany ze zmniejszeniem wydatku energetycznego, zwiększeniem utleniania węglowodanów i zredukowaniem utleniania tłuszczu. Jednocześnie nie obserwowano różnic w spożyciu pokarmu w porównaniu z myszami hodowanymi w warunkach fazy ciemnej niezakłóconej światłem (Borniger i in., 2014). Można zatem przypuszczać, że nie ilość spożywanego pokarmu, ale zmiany w regulacji rytmiki dobowej spowodowane światłem działającym w fazie ciemnej stanowiły przyczynę zwiększenia odkładania tłuszczu. W innych badaniach skutkiem ekspozycji myszy w nocy na światło rozproszone 5 lx było zwiększenie przyrostu masy ciała, czemu towarzyszyły zmiany rytmów okołodobowych w podwzgórzu i tkankach ważnych dla regulacji metabolicznych. Obniżeniu uległa amplituda rytmów PER1 i PER2 w podwzgórzu i ekspresja wszystkich, oprócz jednego, genów zegarowych w wątrobie. Ponadto stłumiona została ekspresja *Rev-erba* w wątrobie i tkance tłuszczowej (Fonken i in., 2013a).

Światło w nocy wpływa na wydzielanie insuliny i jej działanie w tkankach obwodowych. W hodowli wysepek Langerhansa szczurów stwierdzono, że światło w nocy zaburza rytmikę transkrypcji genów zegarowych i synchronizację między wysepkami, a także zmniejsza stymulowane przez glukozę wydzielanie insuliny (Qian i in., 2013). Wpływ światła w nocy na wrażliwość tkanek na insulinę u szczurów zależy od czasu ekspozycji, intensywności i długości fali. W świetle białym o intensywności 50 lx i 150 lx stwierdzano większą odpowiedź glikemiczną, niż w 5 lx i 20 lx, ale przy wszystkich intensywnościach powyżej 5 lx następowało zmniejszenie aktywności lokomotorycznej. Po analizie działania fal światła o różnych długościach okazało się, że tylko zielone światło zmniejszało wrażliwość na insulinę, natomiast czerwone i niebieskie nie wywoływały takiego efektu (Opperhuizen i in., 2017). Efekty podobne do wywieranych przez światło w ciemnej fazie doby stwierdzano u myszy z mutacją genów zegarowych, u których obserwowano zmniejszone wydzielanie insuliny i zaburzoną tolerancję glukozy (Turek i in., 2005; Marcheva i in., 2010).

Światło w nocy przedłuża dominujące w fazie jasnej u ludzi efekty charakterystyczne dla układu współczulnego, jak podwyższone ciśnienie krwi, podwyższone stężenie glukozy i wzmożona częstotliwość uderzeń serca w czasie, w którym powinien działać układ przywspółczulny. Powoduje to „autonomiczne pomieszanie” (ang. *autonomic confusion*) (Korkmaz i in., 2009). Działanie układu przywspółczulnego opiera się na autonomii narządów, ponieważ zwoje przywspółczulne znajdują się w ich ścianach. Układ współczulny natomiast ma działanie systemowe, ponieważ jego zwoje położone w oddaleniu od narządów unerwianych wpływają na funkcjonowanie różnych narządów jednocześnie, w tym na układ krążenia, w którym reguluje mięśnie gładkie ścian naczyń (Korkmaz i in., 2009).

Do zmian metabolicznych spowodowanych światłem w nocy przyczyniają się zmiany w rytmach hormonów. Zmiany w rytmach hormonów osi podwzgórzowo-

przysadkowo-tarczycowej czy nadnerczowej mogą znosić wzrost ich wydzielania zapewniający przygotowanie metabolizmu do dziennej aktywności. Stężenie kortyzolu u gatunków o dziennej aktywności osiąga maksimum wcześnie rano, w ciągu 35 min. od przebudzenia (Hacklebridge i in., 2005). Maksymalne stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) pojawia się między 2:00 a 4:00 rano (Russel i in., 2008). Stężenie melatoniny u ludzi wykazuje maksimum między północą i 4:00 rano, a poddanie działaniu światła w tym czasie hamuje jej wydzielanie przez całą noc (Touitou i in., 2017). Rytm ekspresji genu i stężenia leptyny w krążeniu maksimum u ludzi osiąga w nocy (Froy, 2010).

Metaboliczne efekty światła w nocy są porównywalne do skutków mutacji lub delecji genów zegarowych. Mutacje genu *Clock* powodują obok zaburzeń rytmiki okołodobowej zwiększenie masy ciała i osoczowych stężeń glukozy, cholesterolu, triglicerydów i leptyny. Delecja genu *Bmal1* zmienia rytm spożywania pokarmu, wywołuje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w krążeniu, zwiększa odkładanie tłuszczu i powoduje tworzenie ektopowych złogów tłuszczu w mięśniach i wątrobie, a także zaburza wydzielanie i działanie insuliny. Mutacje *Cry* prowadzą do zwiększenia u myszy podatności na adipogenne działanie diety. Usunięcie *Cry1* zwiększa odkładanie tłuszczu i wywołuje zmiany w metabolizmie glukozy. Mutacje *Per1/2/3* także zwiększają odkładanie tłuszczu (Fonken i Nelson, 2014).

4.2. Melatonina

Szkodliwość efektów światła w ciemnej fazie doby może wynikać też z ograniczenia metabolicznych funkcji melatoniny, które zostały już bardzo dobrze udokumentowane. Dyskusyjne jednak pozostaje, czy przyćmione światło o natężeniu występującym w nocy w domach mieszkalnych zmienia rytm i/lub powoduje zmniejszenie wydzielania melatoniny u ludzi. W warunkach działania przyćmionego światła u ludzi stwierdzano znikome zmiany w stężeniu melatoniny w osoczu (Zeitzer i in., 2000) i w ilości wydalanego metabolitu melatoniny – 6-sulfatoksymelatoniny w moczu (Davis i in., 2001; Levallois i in., 2001; Obayashi i in., 2013). Uważa się, że w przypadku hamowania wydzielania melatoniny przez światło wrażliwość gryzoni laboratoryjnych jest większa, niż ludzi (Fonken i Nelson, 2014).

Melatonina odgrywa znaczącą rolę w regulacji funkcjonowania komórek tkanki tłuszczowej, zarówno białej, jak i brunatnej. W badaniach *in vitro* melatonina indukowała w preadipocytach ekspresję genów *Clock*, *Bmal1* i *Per1* obok genu syntazy kwasów tłuszczowych, zwiększała uwalnianie leptyny i intensywność lipogenezy, a hamowała aktywność lipolityczną (Alonso-Vale i in., 2008). Podawana starszym szczurom natomiast wzmacniała także ekspresję i wydzielanie leptyny, ale przyczyniało się to do zwiększania lipolizy i zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej (Rasmussen i in., 1999). Melatonina nadaje także dobowy rytm stężeniu leptyny w osoczu (Chakir i in., 2015). W brunatnej tkance tłuszczowej stymuluje proliferację i tempo metabolizmu adipocytów (Tan i in., 2011).

Usunięcie szyszynki powoduje zmniejszenie wydzielania insuliny i nietolerancję glukozy. Nocny wyrzut melatoniny przez stymulację wydzielania glukagonu u ludzi wzmacnia produkcję glukozy podczas nocnej przerwy w przyjmowaniu posiłków, co jest szczególnie ważne dla funkcjonowania mózgu (Chakir i in., 2015).

Za związane z właściwościami antyoksydacyjnymi i przeciwzapalnymi melatoniny można uznać wzmocnienie pod wpływem światła w nocy procesów zapalnych –

zwiększenie ekspresji TNF α w białej tkance tłuszczowej i stężenia cytokin prozapalnych w osoczu (Fonken i in., 2013a; 2013b). Ze względu na antyestrogenowe działanie melatoniny, skutkiem zmniejszenia jej wydzielania przez światło w nocy jest wzrost działania estrogenów, co może przyczyniać się do zagrożenia rozwojem nowotworów zależnych od estrogenów (Russart i Nelson, 2018).

Wyraźny wydaje się związek melatoniny z regulacją ciśnienia krwi. Jej receptory występują w ścianach naczyń krwionośnych oraz w częściach mózgu odpowiedzialnych za regulację ciśnienia krwi. Usunięcie szyszynki powoduje u szczurów wzrost ciśnienia krwi. U szczurów stanowiących model nadciśnienia samoistnego (SHR) stwierdzono obniżony poziom melatoniny w nocy. Podawanie melatoniny szczurom SHR powodowało zarówno obniżenie ciśnienia krwi, jak i redukcję w nerkach procesów zapalnych i stresu oksydacyjnego (Korkmaz i in., 2009), a także zmniejszenie częstości uderzeń serca i zmianę w proporcji receptorów beta1/beta2 w sercu (Girouard i in., 2004). Zmniejszony poziom melatoniny obserwowano również u osób z nadciśnieniem, u których nie dochodziło w nocy do obniżenia ciśnienia, a podanie 3 mg melatoniny 1 godz. przed snem normalizowało dobowy rytm ciśnienia (Korkmaz i in., 2009).

Istnieją dowody wskazujące, że zmniejszanie się z wiekiem wydzielania melatoniny przyczynia się do przyrostu masy tkanki tłuszczowej u starszych osobników. Podawanie melatoniny redukuje u starszych szczurów tłuszczową tkankę brzuszną i obniża stężenie leptyny w osoczu. Przeciwdziała także efektom wywołanym przez dietę wysokotłuszczową – przyrostowi masy tkanki tłuszczowej i insulinooporności. Przywraca właściwą dla młodszych zwierząt temperaturę ciała, aktywność fizyczną i osoczowe stężenie kortykosteronu (Rasmussen i in., 1999). U ludzi wydzielanie melatoniny również maleje z wiekiem, a także jest niższe w wielu schorzeniach z wiekiem związanych, w tym w chorobach układu krążenia – w nadciśnieniu i chorobie wieńcowej. Do obniżenia stężenia melatoniny przyczynia się także stosowanie w celach terapeutycznych w tych schorzeniach inhibitorów receptorów beta adrenergicznych, które hamują syntezę melatoniny w szyszynce. Wykazano proporcjonalną do dawki zależność między blokowaniem receptorów beta adrenergicznych i zmniejszeniem stężenia melatoniny w nocy w osoczu u ludzi (Nathan i in., 1997).

Niższy poziom melatoniny obserwuje się także u osób z dyslipidemią. Wykazano, że melatonina hamuje powstawanie cholesterolu i gromadzenie LDL w monocytach, obniża stężenie cholesterolu całkowitego, VLDL i LDL, w osoczu, a podnosi stężenie HDL. Wywiera także na LDL działanie antyoksydacyjne. Stwierdzono, że szczególnie silny antyoksydacyjny efekt wywierają metabolity melatoniny (Dominguez-Rodriguez i in., 2010).

Wyniki badań Obayashi i in. (2013) sugerują, że efekty metaboliczne światła w nocy zmieniają się wraz z jego intensywnością, a zaburzenia w metabolizmie lipidów pojawiają się przy mniejszej intensywności światła, niż zmiany w homeostazie glukozy. Mogłoby to oznaczać szczególnie duże zagrożenie dyslipidemią i miażdżycą z powodu działania światła w nocy, pojawiające się przy jego mniejszej intensywności.

5. Podsumowanie

Światło w nocy o intensywności odpowiadającej „zanieczyszczeniu światłem” wynikającemu z nocnego oświetlenia otoczenia człowieka wpływa na metabolizm.

Powoduje zmiany usposabiające do powstawania otyłości, insulinooporności i dyslipidemii. Dominujący w jego działaniu na metabolizm jest wpływ na ekspresję genów zegarowych. Zbyt mało zbadana wydaje się zależność u ludzi różnych efektów metabolicznych światła w nocy od jego natężenia.

Bibliografia

- Alonso-Vale, M. I., Andreotti, S., Mukai, P. Y., Borges-Silva, C. d., Peres, S. B., Cipollaneto, J., Lima, F. B. (2008). *Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes*. Journal of Pineal Research, **45**, 422-429. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00610.x.
- Arendt, J. (1998). *Melatonin*. Clinical Endocrinology, **29**, 205-229. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1988.tb00263.x.
- Bailey, S.M., Udo, U.S., Young, M.E. (2014). *Circadian regulation of metabolism*. Journal of Endocrinology, **222**, R75-R96. DOI: 10.1530/JOE-14-0200.
- Bolli, G.B., DeFeo, P., De Cosmo, S., Perriello, G., Ventura, M.M., Calcinaro, F., Lolli, C., Campbell, P., Brunetti, P., Gerich, J.E. (1984). *Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers*. Diabetes, **33**, 1150-1153. DOI: 10.2337/diab.33.12.1150.
- Borniger, J.C., Maurys, S.K., Periasamy, M., Nelson, R.J. (2014). *Acute dim light at night increases body mass, alters metabolism, and shifts core body temperature circadian rhythms*. Chronobiology International, **31**, 917-925. DOI: 10.3109/07420528.2014.926911.
- Chakir, C., Fumont, S., Pévet, P., Ouarour, A., Challet, E., Vulliez, P. (2015). *Pineal melatonin is a circadian time-giver for leptin rhythm in Syrian hamsters*. Frontiers in Neuroscience **9**, 1-9. DOI: 10.3389/fnins.2015.00190.
- Chua, E.C., Shui, G., Lee, I.T., Lau, P., Tan, L.C. (2013). *Extensive diversity in circadian regulation of plasma lipids and evidence for different circadian metabolic phenotypes in humans*. Proceedings of the National Academy of Sciences, **110**, 14468-14473. DOI: 10.1073/pnas.1222647110.
- Coomans, C.P., van der Berg, S.A., Lucassen, E.A., Houben, T., Pronk, A.C., van der Spek, R.D., Kalsbeek, A., Biermasz, N.R., van Dijk, K.W., Romijn, J.A., Meijer, J.H. (2013). *The suprachiasmatic nucleus controls circadian energy metabolism and hepatic insulin sensitivity*. Diabetes, **62**, 1102-1108. DOI: 10.2337/db12-0507.
- Dallman, R., Viola, A.U., Taroki, L., Cajochen, C., Brown, S.A. (2012). *The human circadian metabolome*. Proceedings of the National Academy of Sciences, **109**, 2625-2629. DOI: 10.1073/pnas.1114410109.
- Davis, S.M., Kaune, W.T., Mirick, D.K., Chen, C., Stevens, R.G. (2001). *Residential magnetic fields, light-at-night, and nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin concentration in women*. American Journal of Epidemiology, **154**, 591-600.
- Dominguez-Rodriguez, A., Abreu-Gonzalez, P., Sanchez-Sanchez, J.J., Kaski, J.C., Reiter, R.J. (2010). *Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease*. Journal of Pineal Research, **49**, 14-22. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00773.x.
- Fonken, L.K., Aubrecht, T.G., Hecmarie Meléndez-Fernández, O., Weil, Z.M., Nelson, R.J. (2013a). *Dim Light at Night Disrupts Molecular Circadian Rhythms and Increases Body Weight*. Journal of Biological Rhythms, **28**, 262-271. DOI: 10.1177/0748730413493862.
- Fonken, L.K., Lieberman, R.A., Weil, Z.M., Nelson, R.J. (2013b). *Dim light at night exaggerates weight gain and inflammation associated with a high fat diet in male mice*. Endocrinology, **154**, 3817-3825. DOI: 10.1210/en.2013-1121.
- Fonken, L.K., Nelson, R.J. (2014). *The effects of light at night on circadian clocks and metabolism*. Endocrine Reviews, **35**, 648-670. DOI: 10.1210/er.2013-1051.
- Froy, O. (2010). *Metabolism and circadian rhythms – implications for obesity*. Endocrine Reviews, **31**, 1-24. DOI: 10.1210/er.2009-0014.
- Girouard, H., Denault, C., Chulak, C., de Champlain, J. (2004). *Treatment by n-acetylcysteine and melatonin increases cardiac baroreflex and improves antioxidant reserve*. American Journal of Hypertension, **17**, 947-954. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.06.009.
- Gooley, J.J., Chua, E.C.P. (2014). *Diurnal regulation of lipid metabolism and applications of circadian lipidomics*. Journal of Genetics and Genomics, **41**, 231-250. DOI: 10.1016/j.jgg.2014.04.001.

- Guido, M.E., Goguen, D., De Guido, L., Robertson, H.A., Rusak, B. (1999). *Circadian and photic regulation of immediate-early gene expression in the hamster suprachiasmatic nucleus*. *Neuroscience*, **90**, 555-71.
- Hacklebridge, F., Hussain, T., Evans, P., Clow, A. (2005). *The diurnal patterns of the adrenal steroids cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) in relation to awakening*. *Psychoneuroendocrinology*, **30**, 51-57. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2004.04.007.
- Ishikawa, K., Shimazu, T. (1976). *Daily rhythms of glycogen synthetase and phosphorylase activities in rat liver: influence of food and light*. *Life Sciences*, **19**, 1873-1878. DOI: 10.1016/0024-3205(76)90119-3.
- Kalsbeek, A., Strubbe, J.H. (1998). *Circadian control of insulin secretion is independent of the temporal distribution of feeding*. *Physiology and Behavior*, **63**, 553-560. DOI: 10.1016/S0031-9384(97)00493-9.
- Kida, K., Nishio, T., Yokozawa, T., Nagai, K., Matsuda, H., Nakagawa, H. (1980). *The circadian change of gluconeogenesis in the liver in vivo in fed rats*. *Journal of Biochemistry*, **88**, 1009-1013. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a133051.
- Korkmaz, A., Topal, T., Tan, D.-X., Reiter, R.J. (2009). *Role of melatonin in metabolic regulation*. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **10**, 261-270. DOI: 10.1007/s11154-009-9117-5.
- La Fleur, S.E., Kalsbeek, A., Wortel, J., Buijs, R.M. (1999). *A suprachiasmatic nucleus generated rhythm in basal glucose concentrations*. *Journal of Neuroendocrinology*, **11**, 643-652. DOI: 10.1046/j.1365-2826.1999.00373.x.
- Lamia, K.A., Storch, K.F., Weitz, C.J. (2008). *Physiological significance of a peripheral tissues circadian clock*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 15172-15177. DOI: 10.1073/pnas.0806717105.
- Le Martelot, G., Claudel, T., Gatfield, D., Schaad, O., Kornman, Lo Sasso, G., Moschetta, A., Schibler, U. (2009). *REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling in bile acid homeostasis*. *PLoS Biology*, **7**, e1000181. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000181
- Levallois, P., Dumont, M., Tuitou, Y., Gingras, S., Masse, B., Gauvin, D., Kröger, E., Bourdages, M., Douville, P. (2001). *Effect of electric and magnetic fields from high power lines on female urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin*. *American Journal of Epidemiology*, **154**, 601-609. DOI: 10.1093/aje/154.7.601.
- Marcheva, B., Ramsey, K.M., Buhr, E.D., Kobayashi, Y., Su, H., Ko, C.H., Ivanova, G., Omura, C., Mo, S., Vitaterna, M.H., Lopez, J.P., Philipson, L.H., Bradfield, C.A., Crosby, S.D., JeBailey, L., Wang, X., Takahashi, J.S., Bass, J. (2010). *Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinemia and diabetes*. *Nature*, **466**, 627-631. DOI: 10.1038/nature09253.
- Matsumoto, E1, Ishihara A, Tamai S, Nemoto A, Iwase K, Hiwasa T, Shibata S, Takiguchi M. (2010). *Time of day and nutrients in feeding govern daily expression rhythms of the gene for sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1 in the mouse liver*. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 33028-33036. DOI: 10.1074/jbc.M109.089391.
- Nathan, P.J., Maguire, K.P., Barrows, G.D., Norman, T.R. (1997). *The effect of atenolol, a β 1-adrenergic antagonist, on nocturnal plasma melatonin secretion: Evidence for a dose-response relationship in humans*. *Journal of Pineal Research*, **23**, 131-135. DOI: 10.1111/j.1600-079X.1997.tb00345.x.
- Obayashi, K., Saeki, K., Iwamoto, J., Okamoto, N., Tomioka, K., Nezu, S., Ikada, Y., Kurumatani, N. (2013). *Exposure to Light at Night, Nocturnal Urinary Melatonin Excretion, and Obesity/Dyslipidemia in the Elderly: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **98**, 337-344. DOI: 10.1210/jc.2012-2874.
- Opperhuizen, A.I., Stenvers, D.J., Jansen, R.D., Foppen, E., Fliers, E., Kalsbeek, A. (2017). *Light at night acutely impairs glucose tolerance in a time-, intensity- and wave length dependent manner in rats*. *Diabetologia*, **60**, 1333-1343. DOI: 10.1007/s001-25-017-4262-y.
- Pan, X., Hussein, M.M. (2009). *Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice*. *Journal of Lipid Research*, **50**, 1800-1813. DOI: 10.1194/jlr.M900085-JLR200.
- Porterfield, VM, Piontkivska H, Mintz EM, (2007). *Identification of novel-light induced genes in the suprachiasmatic nucleus*. *BMC Neuroscience*, **8**, 98. DOI: 10.1186/1471-2202-8-98.
- Potter, G.D.M., Skene, D.J., Arendt, J., Cade, J.E., Grant, P.J., Hardie, L.J. (2010). *Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences and countermeasures*. *Endocrine Reviews*, **37**, 584-608. DOI: 10.1210/er.2016-1083.

- Qian, J., Block, G.D., Colwell, C.S., Matveyenko, A.V. (2013). *Consequence of exposure of light to night on the pancreatic islet circadian clock and function in rats*. *Diabetes*, **62**, 3469-3478. DOI: 10.2337/db12-1543.
- Rasmussen, D.D., Boldt, B.M., Wilkinson, C.V., Yellon, S.M., Matsumoto, A.M. (1999). *Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels*. *Endocrinology*, **140**, 1009-1012. DOI: 10.1210/endo.140.2.6674.
- Reddy, AB, Karp NA, Maywood ES, Sage E.A. Deery M i in., O'Neill, J.S., Wong, G.K.Y., Chesham, J., Odell, M., Lilley, K.S., Kyriacou, C.P., Hastings, M.H. (2006). *Circadian orchestration of the hepatic proteome*. *Current Biology*, **16**, 1107-1115. DOI: 10.1016/j.cub.2006.04.026.
- Russart, K.L.G., Newson, R.J. (2018). *Light at night as an environmental endocrine disruptor*. *Physiology and Behavior*, **190**, 82-89. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.08.029.
- Russel, Russell, W., Harrison, R.F., Smith, N., Darzy, K., Shalet, S., Weetman, A.P., Ross, R.J. (2008). *Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **93**, 2300-2306. DOI: 10.1210/jc.2007-2674.
- Rybnikova, N.A., Haim, A., Portnov, B.A. (2016). *Does artificial light at night exposure contribute to the worldwide obesity pandemic?* *International Journal Of Obesity*, **49**, 815-823. DOI: 10.1038/ijo.2015.255.
- Schwartz, W.J., Tavakoli-Nezhad, M., Lambert, C.M., Weaver, D.R., de la Iglesia, H.O. (2011). *Distinct patterns of Period gene expression in the suprachiasmatic nucleus underlie circadian clock photoentrainment by advances or delays*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 17219-17224. DOI: 10.1073/pnas.1107848108.
- Shostak, A., Meyer-Kovac, J., Oster, H. (2013). *Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissue*. *Diabetes*, **62**, 2195-2203. DOI: 10.2337/db12-1449.
- Tan, D.X., Manchester, L.C., Fuentes-Broto, L., Paredes, S.D., Reiter, R.J. (2011). *Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity*. *Obesity Reviews*, **12**, 167-188. DOI:10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x.
- Touitou, Y., Reinberg, A., Touitou, D. (2017). *Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation and the internal clock: health impacts and mechanisms of circadian disruption*. *Life Sciences*, **173**, 94-106. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.02.008.
- Tremblay, M.S., Esliger, D.W., Copeland, J.L., Barnes, J.D., Basset, D.R. (2008). *Moving forward by looking back: lessons learned from long lost lifestyles*. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, **33**, 836-842. DOI: 10.1139/H08-045.
- Turek, F.W., Joshu, C., Kohsaka, A., Lin, E., Ivanova, G.I, McDearmon, E., Laposky, A., Losee-Olson, S., Easton, A., Jensen, D.R., Eckel, R.H., Takahashi, J.S., Bass, J. (2005). *Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice*. *Science*, **308**, 1043-1045. DOI: 10.1126/science.1108750.
- Zeitzer, J.M., Dijk, D., Kronauer, R.E., Brown, E.N. Czeisler, C.A. (2000). *Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression*. *The Journal of Physiology*, **526**, 695-702. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.00695.x.
- Zhang, E.E., Liu, Y., Dentin, R., Pongsawakul, P.Y., Liu, A.C., Hirota, T., Nusinow, D.A., Sun, X., Landais, S., Kodama, Y., Brenner, D.A., Montminy, M., Kay, S.A. (2010). *Cryptochrom mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis*. *Nature Medicine*, **16**, 1152-1156. DOI: 10.1038/nm.2214.

ENG Light at night affects metabolism

Abstract: Metabolism of all macronutrients – carbohydrates, lipids and proteins undergoes circadian rhythmicity. Circadian rhythms also show plasma concentrations of hormones involved in the regulation of metabolism. The system controlling circadian rhythms in the body consists of a master clock within the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus (SCN) and clocks in peripheral tissues. The endogenous rhythm in the SCN is modulated by light signals reaching the SCN via retinohypothalamic tract. The master clock coordinates the functioning of peripheral clocks by nerve and humoral ways and receives feedback information. The decoupling of the central clock and peripheral clocks, or changes in the feedback between clock and metabolism, are caused among

others by light pulses in the dark phase of the day. Incomplete darkness during sleep may cause desynchronization of the diurnal rhythms of biochemical, physiological and behavioral processes. The relationship of light intensity at night in different areas with the incidence of obesity has been demonstrated. Higher light intensity has been found to be associated with increased fatness, LDL cholesterol and triglycerides levels and decreased HDL concentrations in the circulation, as well as decrease in insulin sensitivity i.e. an increase in the risk of obesity, atherosclerosis and diabetes type 2. Light at night extends the sympathetic drive dominating in the light phase in humans, such as elevated blood pressure, elevated blood glucose levels and increased heart rate. The diminished expression of clock genes and changes in circadian rhythms in the hypothalamus and tissues important for metabolic regulations were observed in mice under the influence of light at night. Similar effects to those caused by light in the dark phase of the day were found in mice with a clock gene mutations. Nighttime light evokes also changes in diurnal rhythms of hormones engaged in metabolic regulations. Alterations in the rhythms of the hypothalamo-pituitary-thyroid or adrenal axis hormones can eliminate the dawn time increase in their secretion, ensuring the preparation of metabolism for daily activity. The detrimental effects of light in the dark phase of the day may also result from the reduction of melatonin functions, its antioxidant and anti-inflammatory, hypotensive, anti-estrogenic and lipid metabolism normalizing effects.

Key words: biological rhythms, metabolism, melatonin, light at night