

Increased melatonin signaling is a risk factor for type 2 diabetes

Tiinamajja Tuomi^{1,2,3,4,*}, Cecilia L. F. Nagorny^{5,*}, Pratibha Singh^{5,*}, Hedvig Bennet⁶, Qian Yu⁷, Ida Alenkvist⁷, Bo Isomaa^{2,4,8}, Bjarne Östman², Johan Söderström^{2,4}, Anu-Katriina Pesonen⁹, Silja Martikainen⁹, Katri Rääkkönen⁹, Tom Forsén², Liisa Hakaste^{1,2,3}, Peter Almgren^{9,10}, Petter Storm¹⁰, Olof Asplund¹⁰, Liliya Shcherbina¹¹, Malin Fex³, João Fadista¹⁰, Anders Tengholm⁷, Nils Wierup¹¹, Leif Groop^{4,10,#}, Hindrik Mulder^{5,#}

Cell Metab, julkaistu verkossa 12.5.2016

Melatoninilääkitys lisää diabetesriskiä

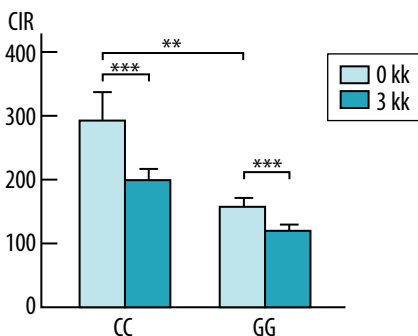
Joka kolmannella suomalaisella on tyyppin 2 diabeteksen riskiä lisäävä pistemutaatio melatoninireseptorigeenissä *MNTR1B*. Botnia-tutkimuksessa tehdyssä interventiotutkimuksessa osoitettiin, että kolmen kuukauden melatoninikäyttö heikensi insuliinieritystä ja suurensi veren glukoosipitoisuutta erityisesti riskivariantin kantajilla.

Tämän väestössä yleisen geenivariantin (rs10830963) on osoitettu suurentavan hie-man veren glukoosipitoisuutta ja heikentävän insuliinivastetta glukoosiin, mutta diabetekseen johtava tautimekanismi on tuntematon. Tutkimuksessa todettiin riskialleelin olevan niin sanottu eQTL (expression quantitative trait locus), eli variantti vaikuttaa suoraan *MNTR1B*-reseptorin ilmentymiseen haiman

saarekesoluissa: 204 luovuttajan saarekesoluissa yhden riskialleelin kantajilla oli kaksinkertainen ja kahden riskialleelin kantajilla nelinkertainen määrä *MNTR1B*-lähetti-RNA:ta. Insuliinia erittävässä solulinjassa melatonini esti insuliinieritystä verrokisoluihin nähden merkittävästi enemmän niissä soluissa, jotka oli muokattu yli-ilmentämään *MNTR1B*-geeniä. Tämä välittyi syklisen adenosinimonofosfaatin (cAMP) vähentyneen muodostumisen kautta. Vastaavasti poistogeenisessä hiirimallissa melatoninireseptorin puuttuminen johti insuliinierityksen lisääntymiseen.

Solu- ja hiiritulosten perusteella variantilla on gain-of-function-tyyppinen eli toimintaa lisäävä vaikutus, minkä pitäisi myös ihmisillä näkyä heikentyneenä insuliinivasteena glukosoiin. Ryhmässä diabetesta sairastamattomia henkilöitä, jotka oli kaltaistettu iän, sukupuolen ja painoindeksin suhteen, todettiinkin glukosipitoisuus suuremmaksi ja ensimmäisen vaiheen insuliinieritys heikommaksi variantin suhteen homotsygoottisilla 23 henkilöllä kuin niin sanotun terveen alleelin suhteen homotsygoottisilla 22 henkilöllä. Kolmen kuukauden melatoninilääkityksen (4 mg iltaisin) jälkeen insuliinieritys oli heikentynyt ja glukosipitoisuus suurentunut molemmissa ryhmissä, kuitenkin selvemmin riskigenotyypin suhteen homotsygoottisilla (kuva). Unen laadussa ei ollut eroa ryhmien välillä.

Käpyrauhasesta valon vaikutuksesta vapautuva melatoninihormoni säätelee vuorokausirytmia. Valvetilan lisäksi myös aineenvaihdunta



KUVA. Melatoninihoidon vaikutus glukosirasituksen aikana 23:lla *MNTR1B*-riskigenotyypin kantajalla (GG) tai 22:lla kyseistä genotyypistä kantamattomalla (CC). Korjattu insuliinivaste (CIR) kuvastaa insuliini- ja glukosipitoisuuksien suhdetta 30 minuutin kuluttua rasituksen alusta. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

noudattaa vuorokausirytmää, joten melatoniini-reseptorin esiintyminen haiman saarekesoluissa ei ehkä olekaan yllättävää. Farmakologista melatoniinihoitoa on pidetty harmittomana, onhan melatoniinilla vähemmän tavanomaisia unilääkkeitä vähemmän haittavaikutuksia. Tutkimus kuitenkin osoitti, että jo lyhytaikainen melatoniinikäyttö vaikuttaa merkittävästi glukoositasapainoon. Ehkäpä ainakin riskivariantin kantajien kannattaa välttää melatoniinia – etenkin jos heillä on muita tyypin 2 diabeteksen riskitekijöitä. ■

¹Endokrinologia, Vatsakeskus, HYKS; ²Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsinki; ³Diabetes- ja lihavuustutkimusohjelma, tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto; ⁴Suomen molekyyli lääketieteen instituutti FIMM, Helsingin yliopisto; ⁵Unit of Molecular Metabolism, Lund University Diabetes Centre, Sweden; ⁶Unit of Diabetes and Celiac Disease, Lund University Diabetes Centre, Sweden; ⁷Department of Medical Cell Biology, Uppsala University, Sweden; ⁸Pietarsaaren sosiaali- ja terveysvirasto; ⁹Käyttätymistieteiden laitos, Helsingin yliopisto, ¹⁰Unit of Diabetes and Endocrinology, Lund University Diabetes Centre, Sweden; ¹¹Unit of Neuroendocrine Cell Biology, Lund University Diabetes Centre, Sweden
*samanarvoinen osuus; *samanarvoinen osuus