



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΥΠΝΟΥ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΑΡΓΥΡΟΣ

ΑΜ: 9980201900338

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΑΛΛΙΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ, Ε.Ε.Π

ΑΘΗΝΑ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2024

© Copyright

ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΑΡΓΥΡΟΣ

Σημείωμα Συγγραφέα

Το δοκίμιο αυτό αποτελεί πτυχιακή εργασία που συντάχθηκε για το Προπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών του ΤΕΦΑΑ στη Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του ΕΚΠΑ και υποβλήθηκε τον Φεβρουάριο του 2024

Ο συγγραφέας βεβαιώνει ότι το περιεχόμενο του παρόντος έργου είναι αποτέλεσμα προσωπικής εργασίας και ότι έχει γίνει η κατάλληλη αναφορά στην εργασία τρίτων -όπου κάτι τέτοιο ήταν απαραίτητο-, σύμφωνα με τους κανόνες της ακαδημαϊκής δεοντολογίας. (Times New Roman 12 στο κέντρο)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από την παρούσα ανασκόπηση καταλήγουμε σε σημαντικά συμπεράσματα που θα βοηθήσουν στην ευκολότερη κατανόηση τόσο της λειτουργίας της μελατονίνης στην αντιμετώπιση των διαταραχών του ύπνου και στην γενικότερη υγεία του ατόμου, όσο και στο τι αναφέρονται ως διαταραχές του ύπνου αλλά και πως προκαλούνται. Η μελέτη επισημαίνει τη σημασία της μελατονίνης στον ανθρώπινο οργανισμό, όχι μόνο για τη ρύθμιση του ύπνου, αλλά και για τη θεραπεία ασθενειών λόγω των αντιοξειδωτικών της ιδιοτήτων και πολλών άλλων παραγόντων. Ο ιδανικότερος τρόπος για να αξιοποιηθούν τα πλεονεκτήματα που μπορεί να προσφέρει η μελατονίνη σύμφωνα με τις έρευνες είναι όταν παράγεται ενδογενώς. Παρά τα οφέλη της ενδογενούς παραγωγής, η εξωγενής χρήση είναι αναγκαία σε περιπτώσεις περιορισμένης παραγωγής. Επομένως, ορισμένοι άνθρωποι που έχουν διαταραγμένους κιρκάδιους ρυθμούς και πάσχουν από ποικίλες διαταραχές ύπνου είναι λογικό να προσφύγουν στην λήψη συμπληρώματος. Παρακάτω θα αναλυθεί πλήρως και η σημασία της εξωγενούς μελατονίνης σε συνδυασμό με την κάθε διαταραχή. Ωστόσο, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ατομικά και ιδανικά με ειδική συμβουλή. Η μελέτη υπογραμμίζει τη σημασία περαιτέρω έρευνας για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης της μελατονίνης, προτείνοντας μια πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση για την καλύτερη ρύθμιση του ύπνου και την πρόληψη ασθενειών.

Λέξεις κλειδιά: κιρκάδιοι ρυθμοί, κύκλος φωτός/σκότους, ενδογενής μελατονίνη, εξωγενής μελατονίνη, βιολογικά ρολόγια, υπερχιασματικός πυρήνας, κεντρικά ρολόγια, περιφερικά ρολόγια, έκκριση-επίφυση μελατονίνης, υποδοχείς μελατονίνης, διαταραχές κιρκάδιου ρυθμού, φως, jet lag, ύπνος, διαταραχές ύπνου.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	iii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	v
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	4
2.1. Κιρκάδιο σύστημα	4
2.2 Βιολογικά ρολόγια (scn, κεντρικά και περιφερικά ρολόγια).....	6
2.3 Μελατονίνη.....	9
2.3.1 Ορισμός, Έκκριση-Επίφυση.....	9
2.3.2 Υποδοχείς	13
2.3.3 Δράση-Λειτουργία.....	16
2.4 Διαταραχές κιρκάδιου ρυθμού	20
2.4.1 Φως	20
2.4.2 Jet Lag	21
2.4.3 Διαταραχές ύπνου	22
2.5 Τρόποι αντιμετώπισης.....	27
III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	34
IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	35

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Νευροανατομική οδός φωτός ερεθίσματος προς την επίφυση..... Σελ.6

Σχήμα 2. Η ρύθμιση της μελατονίνης στην επίφυση των θηλαστικών..... Σελ.11

Σχήμα 3. Θεραπευτικές επιπτώσεις της εξωγενούς μελατονίνης..... Σελ.14

Σχήμα 4. Πιθανά αίτια πρόκλησης διαταραχών του ύπνου..... Σελ.25

Σχήμα 5. Λειτουργίες της μελατονίνης..... Σελ. 32

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ύπνος αποτελεί ένα σημαντικό κομμάτι της ανθρώπινης ζωής και αναδεικνύεται ως η κυριότερη βιολογική λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Είναι αναγκαίος για την απρόσκοπτη εκτέλεση όλων των φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού και προσφέρει τη βάση για μια ομαλή καθημερινότητα (Δικαίος, et al, 2003). Οι κύριες φυσιολογικές λειτουργίες που επηρεάζονται από τον ύπνο περιλαμβάνουν τη σύνθεση πρωτεϊνών, την απελευθέρωση ορμονών και τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Επομένως, είναι θεμελιώδης για τη συναισθηματική και σωματική υγεία ενός ατόμου. Ο άνθρωπος διανύει το ένα τρίτο της ζωής του σε κατάσταση ύπνου. Ο ύπνος είναι, επίσης σημαντικός για την διαδικασία μάθησης και μνήμης.

Οι διαταραχές του ύπνου αποτελούν μια κατηγορία συνδρόμων που χαρακτηρίζονται από ανισορροπία στην ποσότητα, την ποιότητα και το χρονοδιάγραμμα του ύπνου, καθώς και άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με την κανονική λειτουργία του ύπνου (Αυγερινού, et al, 2008). Η έλλειψή του και οι διαταραχές γενικότερα θα θεωρούνται στο μέλλον ένα από τα πιο συνήθη προβλήματα για τον σύγχρονο άνθρωπο. Υπάρχουν πολλά ζητήματα που επηρεάζουν το καρδιαγγειακό, το ανοσοποιητικό, και το νευρικό σύστημα, καθώς και τη μνήμη, τη μάθηση, τον ψυχικό κόσμο, τη συμπεριφορά και τα συναισθήματα του ατόμου (Βουτσινά, et al, 2005). Η έλλειψη επαρκούς ύπνου αντιπροσωπεύει έναν ευρέως αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για παθήσεις όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, οι καρδιακές παθήσεις και η κατάθλιψη, με αποτέλεσμα να ασκεί σημαντική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας (Amihäesei, et al, 2012). Οι διαταραχές ύπνου αντιπροσωπεύουν μια ευρεία γκάμα προβλημάτων που περιλαμβάνουν όλες τις μορφές δυσλειτουργιών σχετιζόμενες με τον ύπνο, όπως η δυσκολία να κοιμηθεί κανείς τη νύχτα, η κακή ποιότητα ύπνου, η πρόωγη αφύπνιση, οι διαταραχές του κερκάρδιου ρυθμού, οι παραϋπνίες, οι κινητικές διαταραχές που συνδέονται με τον ύπνο και οι αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο (SBDs) (Amihäesei, et al, 2012). Η συνέπεια αυτών των διαταραχών συχνά εκδηλώνεται σε κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Άτομα που αντιμετωπίζουν διαταραχές ύπνου αναφέρουν μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης καθημερινών εργασιών που περιλαμβάνουν τη μνήμη, τη μάθηση, τον λογικό συλλογισμό και τις μαθηματικές πράξεις. (Amihäesei, et al, 2012). Ο σύγχρονος τρόπος ζωής αποτελεί την αιτία για την οποία όλο και περισσότεροι άνθρωποι υποφέρουν από διαταραχές του ύπνου. Εξαιτίας της έλλειψης χρόνου και της έλλειψης χαλάρωσης, συχνά, οι άνθρωποι δεν απολαμβάνουν τον ύπνο που απαιτείται για την αναζωογόνησή τους. Διάφορες αιτίες συντελούν στην απόκτηση ποικίλων διαταραχών ύπνου. Η ολική υπνική στέρηση μερικών ημερών μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ψυχικές διαταραχές, υπερδιέγερση και σωματική εξάντληση. Ένας καλός ύπνος προστατεύει τους ανθρώπους από τις ασθένειες και

αυξάνει τη διάρκεια ζωής καθώς έχει επίσης στόχο την ξεκούραση του σώματος και του πνεύματος. (Phillips, et al, 2001).

Όλοι οι άνθρωποι καθημερινά συγχρονιζόμαστε με το εξωτερικό ερέθισμα φως-σκοτάδι. Ο κύκλος φως-σκοτάδι με την σειρά του επηρεάζει και τον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου (SCN). Το κύριο αυτό ρολόι που βρίσκεται στον SCN, συγχρονίζεται όχι μόνο με το κύκλο φως/σκοτάδι αλλά και τη σωματική δραστηριότητα και το πρόγραμμα γευμάτων και ελέγχει γνωστικές λειτουργίες, μεταβολισμό, κύκλο ύπνου-αφύπνισης και πολλές άλλες λειτουργίες. Η διατήρηση ενός σταθερού κιρκάδιου ρυθμού είναι απαραίτητη για την καλή υγεία. Το άστατο πρόγραμμα γευμάτων και ύπνου μπορεί να αποσυντονίσει τον κιρκάδιο ρυθμό και να αυξήσει το ρίσκο εμφάνισης διάφορων παθήσεων.

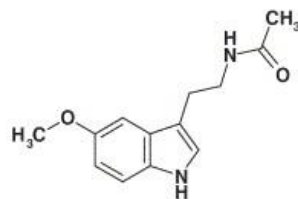
Οι κιρκάδιοι ρυθμοί είναι φυσιολογικές σωματικές, νοητικές και συμπεριφορικές αλλαγές που ακολουθούν έναν 24ωρο κύκλο (National Institute of General Medical Sciences, 2023). Αυτές οι φυσικές διεργασίες συγχρονίζονται κυρίως στο φως και το σκοτάδι και επηρεάζουν τις λειτουργίες των ζωντανών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των ζώων, των φυτών και των μικροβίων (National Institute of General Medical Sciences, 2023). Η χρονοβιολογία είναι η επιστήμη που μελετά τους κιρκάδιους ρυθμούς (National Institute of General Medical Sciences, 2023). Ένα παράδειγμα κιρκάδιου ρυθμού που σχετίζεται με τον κύκλο φως/σκοτάδι είναι ο ύπνος τη νύχτα και η εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας (National Institute of General Medical Sciences, 2023). Τόσο το φυσικό όσο και το τεχνητό φως επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τους κιρκάδιους ρυθμούς παρασύροντας τους «ενδογενείς ταλαντωτές» που αποτελούνται από νευρικά, ορμονικά και γενετικά στοιχεία (Vasey, et al, 2021).

Ο υπερχιασματικός πυρήνας θεωρείται το κέντρο των κιρκάδιων βιολογικών ρυθμών του εγκεφάλου των θηλαστικών. Ο ρόλος του είναι συντονιστικός ανάμεσα στις ορμονικές απαντήσεις και στους κιρκάδιους ρυθμούς. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι υφίστανται εποχιακές αλλαγές στον αριθμό των νευρώνων του υπερχιασματικού πυρήνα, ανάλογα με τη φωτοπερίοδο. Έτσι, ο αριθμός των νευρώνων ήταν διπλάσιος το φθινόπωρο σε σχέση με το καλοκαίρι (Hofman, et al, 1996). Οι σχέσεις μεταξύ της κιρκαδικής περιόδου πρωί-βράδυ, κιρκάδια φάση και ώρα αφύπνισης χάνονται με τη γήρανση (Mytilinaios, et al, 2012). Καθένας υπερχιασματικός πυρήνας δημιουργεί μια εσωτερική αναπαράσταση του ηλιακού χρόνου που μεταφέρεται σε κάθε κύτταρο του σώματός μας και με αυτόν τον τρόπο συντονίζουν τους καθημερινούς κύκλους φυσιολογίας και συμπεριφοράς που μας προσαρμόζουν στον εικοσιτετράωρο κόσμο. Η ενεργοποιημένη από το SCN, ανασταλμένη από το φως παραγωγή μελατονίνης μεταφέρει το μήνυμα του σκότους στο ρολόι και

επάγει τις φυσιολογικές λειτουργίες της νύχτας, για παράδειγμα, την αρτηριακή πίεση ύπνου/αφύπνισης και τον μεταβολισμό (Zisapel, et al, 2018). Η προσωρινή ενόχληση που σχετίζεται με το jetlag, είναι μια υπενθύμιση της σημασίας αυτού του καθημερινού προγράμματος, αλλά αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι η χρόνια διακοπή του συνεπάγεται κόστος για την υγεία πολύ μεγαλύτερης κλίμακας. Η μελατονίνη είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην πρόληψη ή τη μείωση του jet lag και η περιστασιακή βραχυπρόθεσμη χρήση φαίνεται να είναι ασφαλής (Herxheimer, et al, 2002).

Η μελατονίνη είναι μία ορμόνη της επίφυσης, όπου ρυθμίζει τον κύκλο ύπνου/αφύπνισης καθώς και άλλους κιρκάδιους και εποχιακούς ρυθμούς. Η μελατονίνη παράγεται κυρίως από την επίφυση και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος αποκλειστικά τη νύχτα, ακολουθώντας τον κιρκάδιο ρυθμό. Η λήψη συμπληρωμάτων μελατονίνης, έχει αποδειχθεί ότι είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για τη βελτίωση της λανθάνουσας περιόδου, της διάρκειας και της ποιότητας του ύπνου σε παιδιά, εφήβους, ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Xie, et al, 2017). Επιπλέον, η σταθερή χρήση μελατονίνης παράγει ένα πολύ χαμηλό ποσοστό ανάκαμψης. Η κύρια λειτουργία της επίφυσης είναι να λαμβάνει πληροφορίες για την κατάσταση του κύκλου φωτός-σκότους από το περιβάλλον και να μεταφέρει αυτές τις πληροφορίες μέσω της παραγωγής και έκκρισης της ορμόνης μελατονίνης (Arendt, et al, 2022). Η ρυθμική παραγωγή μελατονίνης, που συνήθως εκκρίνεται μόνο κατά τη σκοτεινή περίοδο της ημέρας, χρησιμοποιείται ευρέως ως δείκτης της φάσης του εσωτερικού κιρκάδιου ρολογιού και έχει την έδρα του στους υπερχιασματικούς πυρήνες του υποθαλάμου που αναφέρθηκαν νωρίτερα και συγχρονίζεται με τον κύκλο του φωτός-σκότους. Η σημασία της μελατονίνης στη φυσιολογία του οργανισμού δεν έχει ακόμη επαρκώς διευκρινισθεί, όμως έχουν συγκεντρωθεί πολλές πληροφορίες σχετικά με το φυσικό πρότυπο έκκρισης της μελατονίνης (MLT), του κύριου προϊόντος της επίφυσης, και την αλλοίωσή της κάτω από διαφορετικές φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να διερευνήσουμε την επίδραση της MLT στην ποιότητα του ύπνου και τις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού καθ'όλη την διάρκεια του κύκλου ζωής του ανθρώπου.



Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine)

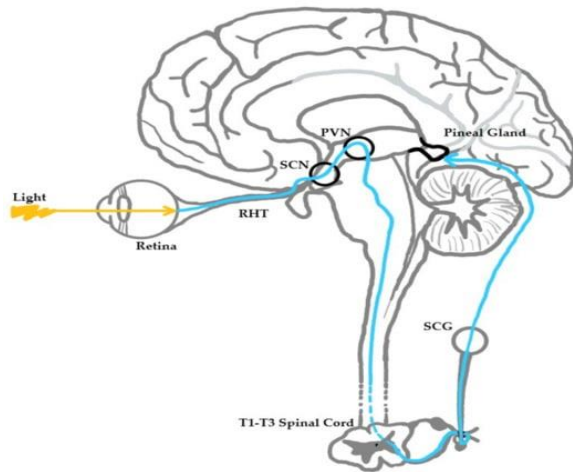
II. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Για την ιδανικότερη ποιότητα ύπνου είναι πολύ σημαντικό πολλά από αυτά που επρόκειτο να αναλυθούν στην παρακάτω ανασκόπηση, να εφαρμοστούν ή να αποφευχθούν προκειμένου να επιτευχθεί κάποιο επιθυμητό αποτέλεσμα, ξεκινώντας με ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό που παίζει ρόλο στον ύπνο, τους κιρκάδιους ρυθμούς. Είναι ουσιώδες να κατανοηθεί από τον πληθυσμό ο ρόλος του κιρκάδιου ρυθμού και τα οφέλη που μπορεί να προσφέρει εάν αξιοποιηθεί με τον κατάλληλο τρόπο σε συνδυασμό με την μελατονίνη.

2.1. Κιρκάδιο σύστημα

Το ενδογενές κιρκάδιο σύστημα χρονισμού λειτουργεί ως μια εσωτερική χρονική αναπαράσταση του εξωτερικού χρόνου (Zeitraum στα γερμανικά, που σημαίνει χωροχρόνος), επιτρέποντας στους οργανισμούς να προσαρμόζονται βιολογικά στην πάροδο του χρόνου μέσω ενός εσωτερικά δημιουργημένου κιρκάδιου ρυθμού. (Agorastos, et al, 2023). Αυτοί οι ρυθμοί διατηρούν την ρυθμικότητά τους όταν οι περιβαλλοντικές συνθήκες (φως, θερμοκρασία, στάση κ.λπ) παραμένουν σταθερές (Skene, et al, 2006). Επιπρόσθετα, ελέγχουν πολλές φυσιολογικές διεργασίες (National Institute of General Medical Sciences, 2023) και βελτιστοποιούν την λειτουργία και την αποτελεσματικότητα των σπλαχνικών οργάνων (Ramsay, et al, 2023). Συνήθως συγχρονίζονται με την ημέρα και την νύχτα λόγω του κύκλου φωτός-σκότους (Skene, et al, 2006). Αυτή η ενσωμάτωση στον κύκλο φωτός-σκότους επιτρέπει τη ρύθμιση του χρόνου των καθημερινών δραστηριοτήτων (ύπνος και σίτιση) (Skene, et al, 2006). Οι κιρκάδιοι ρυθμοί περιλαμβάνουν τη θερμοκρασία του σώματος, την έκκριση ορμονών και άλλων βιολογικών διεργασιών (Skene, et al, 2006). Επίσης, οι ρυθμοί του κιρκάδιου ρολογιού επηρεάζουν την ουροδόχο κύστη των θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, με αύξηση της δραστηριότητας κατά τις ώρες που οι άνθρωποι είναι ξύπνιοι και μείωση κατά τις ώρες του ύπνου (Ramsay, et al, 2023). Η ανάγκη για ούρηση είναι έντονη το πρωί, ακολουθώντας σταθερή πορεία κατά τη διάρκεια της ημέρας και ελάχιστη ή ανύπαρκτη κατά τη διάρκεια της νύχτας (Ramsay, et al, 2023). Οι μεταβολικές διαδικασίες στον ανθρώπινο κύκλο ύπνου/αφύπνισης και διατροφής/νηστείας επηρεάζονται από ένα εξαιρετικά πολύπλοκο δίκτυο βιολογικών σημάτων (Haupt, et al, 2021). Για να παραμείνει συγχρονισμένο με τη γεωφυσική ροή του χρόνου, το κιρκάδιο σύστημα λαμβάνει διαρκώς πληροφορίες από ποικίλες πηγές, όπως συμπεριφορικά, ορμονικά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Agorastos, et al, 2023). Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως κιρκάδια ενσωμάτωση, επιτρέπει το

σύστημα να προσαρμόζει τη λειτουργία του σε τρεις τομείς: πρώτον, ως δημιουργός εσωτερικού βιολογικού ρυθμού μέσω της ενδογενούς και αυτόνομης παραγωγής χρονικών μοτίβων, δεύτερον, ως παράγοντας ρυθμού (γερμανικά: Zeitgeber) που καθορίζει ένα συγκεκριμένο ρυθμό για τον συγχρονισμό του με το περιβάλλον και τρίτον, ως αναγνωριστής χρόνου (γερμανικά: Zeitnehmer) που δέχεται διαρκώς ερεθίσματα από εξωτερικές/δευτερογενείς πηγές (όπως διατροφή, φως, ύπνος, κοινωνική δραστηριότητα κλπ.) προκειμένου να ενσωματώσει το εσωτερικό χρονικό πλαίσιο στο εξωτερικό περιβάλλον. (Agorastos, et al, 2023). Το κερκάδιο σύστημα αποτελεί ένα εκτεταμένο δίκτυο μηχανισμών που καταγράφουν και διατηρούν τη χρονική μέτρηση, δημιουργώντας και διατηρώντας μια εσωτερική βιολογική ρυθμικότητα σε πολλαπλά επίπεδα (Agorastos, et al, 2023). Αυτό το σύστημα φέρει μια ιεραρχική δομή, όπου ένα κεντρικό "κύριο ρολόι" στο κεντρικό νευρικό σύστημα δρα ως φωτοευαίσθητος βηματοδότης, ενώ υπάρχει ένα περιφερειακό δευτερεύον σύστημα με πολλαπλούς ταλαντωτές που εξαρτώνται από αυτό (Agorastos, et al, 2023). Στο κερκάδιο σύστημα, συνυπάρχουν οι κεντρικοί και περιφερειακοί ταλαντωτές που έχουν διάφορους ρόλους σε συγκεκριμένα μέρη του κερκάδιου συστήματος (Vasey, et al, 2021). Ο κύριος κεντρικός ταλαντωτής, που είναι ο υπερχιασματικός πυρήνας (SCN), βρίσκεται στον υποθάλαμο και λαμβάνει εισόδους από συγκεκριμένους νευρώνες στον αμφιβληστροειδή (Vasey, et al, 2021). Οι περιφερειακοί ταλαντωτές επηρεάζονται από το ρυθμό του SCN, ο οποίος παράγεται μέσω της κυκλικής δραστηριότητας γονιδίων σε περίπου 20.000 νευρώνες που απαρτίζουν τον υπερχιασματικό πυρήνα (Vasey, et al, 2021). Η συνεχής ροή που διαμορφώνεται από έναν κύκλο αυτορύθμισης σε επίπεδο μεταγραφής-μετάφρασης αντικατοπτρίζει παραδοσιακά τον κερκάδιο ρυθμό των 24 ωρών (Haupt, S., et al, 2021). Οι προσαρμογές που αναμένονται σε αυτό το ρυθμό προέρχονται από τις αλλαγές στο εξωτερικό φυσικό περιβάλλον και επηρεάζουν τόσο τον SCN όσο και τους περιφερειακούς ρυθμιστές (Haupt, S., et al, 2021). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία διάφορων κερκάδιων ρυθμών που επιδρούν σε διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η ομοιοστάση του ύπνου, η μεταβολική λειτουργία και το ανοσοποιητικό σύστημα (Haupt, S., et al, 2021). Επιπλέον, πολλοί από αυτούς τους περιφερειακούς ρυθμιστές επηρεάζουν τις ειδικές λειτουργίες των ιστών, εντοπίζονται τόσο σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου όπως η επίφυση και η υπόφυση, όσο και έξω από τον εγκέφαλο, όπως στα καρδιομυοκύτταρα, το ήπαρ και τα μυϊκά κύτταρα (Haupt, S., et al, 2021).



Σχήμα 1: Νευροανατομική οδός φωτός ερεθίσματος προς την επίφυση. Το φως προσπίπτει στον αμφιβληστροειδή, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα έναν καταρράκτη νευρωνικής σηματοδότησης από τον αμφιβληστροειδή προς τον αμφιβληστροειδοϋποθαλαμικό σωλήνα (RHT) στον υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) στον παρακλιμακώδη πυρήνα (PVN) στο εγκεφαλικό στέλεχος στον νωτιαίο μυελό (επίπεδα T1-T3) στο ανώτερο αυχενικό γάγγλιο (SCG) στην επίφυση (Vasey, et al, 2021).

2.2 Βιολογικά ρολόγια (scn, κεντρικά και περιφερικά ρολόγια)

Το κερκάδιο σύστημα αποτελείται από δύο μέρη: από ένα κεντρικό ρολόι που βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα (SCN) του υποθαλάμου και από μια σειρά περιφερειακών ρολογιών που βρίσκονται σε διάφορους ιστούς σε όλο το σώμα, όπως στο ήπαρ, στο πάγκρεας, στο γαστρεντερικό σύστημα, σε σκελετικούς μύες και στο λιπώδη ιστό (Poggiogalle, et al, 2018). Ο υπερχιασματικός πυρήνας (SCN) που βρίσκεται στο υποθάλαμο, παρά τον περιορισμένο αριθμό των περίπου 10.000 νευρώνων σε κάθε πλευρά της τρίτης κοιλίας, λειτουργεί ως η κύρια πηγή της χρονικής μας οργάνωσης, καθορίζοντας τα καθημερινά πρότυπα συμπεριφοράς και φυσιολογίας που διέπουν τον ρυθμό της ζωής μας. (Hastings, et al, 2018). Το κεντρικό ρολόι ελέγχεται κυρίως από το εξωτερικό φως, με τον ρυθμό του να καθορίζεται από τη συχνή μέτρηση των επιπέδων μελατονίνης, κορτιζόλης ή της θερμοκρασίας του πυρήνα του σώματος (Poggiogalle, et al, 2018). Επηρεάζει επίσης, τις φάσεις και τα σήματα που λαμβάνουν τα περιφερειακά ρολόγια, εκτοξεύοντας ορμόνες και συναπτικά σήματα (Poggiogalle, et al, 2018). Τα περιφερειακά ρολόγια ακολουθούν ένα μείγμα από αυτά τα σήματα, σε συνδυασμό με εξωτερικούς παράγοντες, όπως το φως, ο ύπνος, η σωματική δραστηριότητα αλλά και η πρόσληψη τροφής (Poggiogalle, et al, 2018). Τα περιφερικά ρολόγια δεν επικοινωνούν μεταξύ τους για να συντονιστούν στη χρονική τους φάση (Agorastos, et al, 2023). Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να συγχρονίζονται με τον κεντρικό ρυθμό του SCN μέσω

διαφόρων μηχανισμών, με αποτέλεσμα μια καθυστέρηση περίπου τεσσάρων ωρών στον συντονισμό του περιφερικού σε σχέση με τον κεντρικό ρυθμό του κικκάδιου (Agorastos, et al, 2023). Η συγχρονισμένη λειτουργία αυτή χάνεται χωρίς πληροφορίες από τον SCN, αν και άλλοι δευτερογενείς χρονοδότες όπως ο ύπνος, η διατροφή ή θερμικά ερεθίσματα μπορούν να επηρεάσουν κατά κάποιο τρόπο τα περιφερικά ρολόγια (Agorastos, et al, 2023). Πέραν του φωτός, που αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα στον εξωτερικό ρυθμιστή, άλλοι ενδογενείς παράγοντες (όπως ο ύπνος, η διατροφή, η θερμοκρασία του σώματος) και εξωτερικοί παράγοντες (όπως η κοινωνική δραστηριότητα, η εξωτερική θερμοκρασία) επηρεάζουν τη λειτουργία του SCN. (Agorastos, et al, 2023).

Αναλύσεις που έγιναν σε οργανοτυπικά καλλιεργημένα μοντέλα έδειξαν ότι αυτός ο πυρήνας μπορεί να διατηρεί τον αυτόνομο μηχανισμό χρονισμού για αόριστο χρονικό διάστημα, με ακρίβεια και σταθερότητα (Hastings, et al, 2018). Η ανακάλυψη των μεταγραφικών και μεταφραστικών βρόχων που ελέγχουν την κικκαδική δραστηριότητα του υπερχιασματικού πυρήνα αποτελεί ένα ισχυρό παράδειγμα της γενετικής προγραμματισμένης πολυπλοκότητας των συμπεριφορών των θηλαστικών (Hastings, et al, 2018). Παρόλα αυτά, η μελέτη του χρονισμού υπερχιασματικού πυρήνα προχωράει πέρα από τα μεμονωμένα κύτταρα. Οι τεχνικές και τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται, όπως η γενετική ανάλυση, η πολυδιάστατη απεικόνιση και η θεωρία των δικτύων, αποκαλύπτουν τα κυκλώματα και τις αναδυόμενες ιδιότητες που καθιστούν τον υπερχιασματικό πυρήνα ένα αξιοσημείωτα ακριβές και αξιόπιστο ρολόι. Παρά ταύτα, πολλά παραμένουν ανεξερεύνητα σε ό,τι αφορά το SCN, κυρίως τις ενσωματωμένες ιδιότητες των νευρώνων SCN, την τοπολογία του κυκλώματός του και τους νευρωνικούς υπολογισμούς που υποστηρίζουν αυτά τα κυκλώματα. Επιπλέον, η άποψη ότι το SCN λειτουργεί ως ένα νευρωνικό ρολόι έχει αμφισβητηθεί με την ανακάλυψη ότι τα αστροκύτταρα είναι αναπόσπαστο μέρος του ρολογιού. Ως πιστή αναπαράσταση για την εξέταση των συνδέσεων μεταξύ γονιδίων, κυττάρων και κυκλωμάτων στην ανάπτυξη σύνθετων συμπεριφορών, το SCN συνεχίζει να παρέχει σημαντικά μαθήματα και ευκαιρίες για τη σύγχρονη νευροεπιστήμη. (Hastings, 2018).

Οι αυτόνομοι ενδοκυτταρικοί ρυθμοί διατηρούνται σε μοριακό επίπεδο μέσω της δράσης γονιδίων και πρωτεϊνών που συνθέτουν έναν μεταγραφικό-μεταφραστικό βρόχο ανάδρασης (TTFL). Αυτός ο βρόχος λειτουργεί σε μια περίπου 24ωρη περίοδο, ξεκινώντας μια ρυθμική αλληλουχία μεταγραφικών και μεταμεταγραφικών διεργασιών που συμπεριλαμβάνουν χιλιάδες γονίδια-στόχους. (Poggiogalle, et al, 2018). Στον ανθρώπινο οργανισμό, ορισμένα από τα γονίδια που έχουν κρίσιμο ρόλο στην παραγωγή και διατήρηση των κικκάδιων ρυθμών, είναι τα γνωστά ως γονίδια Period (Per) Cryptochrome (Cry) (National Institute

of General Medical Sciences, 2023), αλλά και το Clock και το Bmal1 (Weissová, et al, 2018). Συνθέτουν τους αυτορυθμιστικούς θετικούς και αρνητικούς βρόχους μεταγραφικής/μεταφραστικής ανάδρασης που βρίσκονται κάτω από τον κερκάρδιο ρυθμό των περισσότερων κυττάρων (Weissová, et al, 2018) και κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συσσωρεύονται στον πυρήνα των κυττάρων κατά τη διάρκεια της νύχτας και μειώνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας (National Institute of General Medical Sciences, 2023). Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι αυτές οι πρωτεΐνες συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των αισθημάτων της αφύπνισης, της εγρήγορσης και του ύπνου (National Institute of General Medical Sciences, 2023). Ωστόσο, οι διάφορες αιτίες από το εξωτερικό περιβάλλον επίσης επηρεάζουν τους κερκάρδιους ρυθμούς, για παράδειγμα, η έκθεση στο φως κατά διάφορες ώρες της ημέρας μπορεί να ανατραπεί όταν ο οργανισμός ενεργοποιήσει τα γονίδια Period και Cryptochrome (National Institute of General Medical Sciences, 2023). Το πρωί, τα ετεροδιμερή CLOCK και BMAL1 προάγουν τη μεταγραφή των γονιδίων Per και Cry δεσμεύοντας σε E-boxes στους προαγωγείς τους (Weissová, et al, 2018). Νωρίς το βράδυ, οι πρωτεΐνες PER και CRY έχουν συσσωρευτεί στο κυτταρόπλασμα και μετά τον διμερισμό, εισέρχονται στον πυρήνα και αλληλεπιδρούν με τα ετεροδιμερή CLOCK/BMAL1 για να αναστείλουν τη δική τους μεταγραφή (Weissová, et al, 2018). Τα γονίδια του κερκάρδιου ρολογιού μεταγράφονται από τα περισσότερα κύτταρα θηλαστικών καθώς και από πολλούς οργανισμούς μη θηλαστικού (Weissová, et al, 2018). Η μεταγραφική απορρύθμιση και οι γενετικές μεταλλάξεις έχουν μελετηθεί εντατικά στο πλαίσιο αρκετών ασθενειών (Weissová, et al, 2018). Επιπλέον, έχουν συσχετιστεί με διαταραχές ύπνου και νευροεκφυλιστικές διαταραχές (Weissová, et al, 2018). Ένα παράδειγμα είναι η ανακάλυψη της διαταραγμένης ημερήσιας ρυθμικότητας της έκφρασης των γονιδίων του ρολογιού σε ινοβλάστες ασθενών με ιδιοπαθή υπερυπνία (Weissová, et al, 2018). Ομοίως, τα σχετικά επίπεδα BMAL1 στα λευκοκύτταρα συσχετίζονται θετικά με τη σοβαρότητα της νόσου του Πάρκινσον (PD) (Weissová, et al, 2018). Επίσης, ειδικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια Bmal1 και Per1 εντοπίστηκαν επίσης σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με PD (Weissová, et al, 2018). Αυτά και άλλα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η έκφραση των γονιδίων του περιφερειακού ρολογιού αντικατοπτρίζει το μήκος, τη φάση και το πλάτος του κερκάρδιου ρολογιού μεμονωμένης περιόδου και μπορεί έτσι να χρησιμεύσει ως κατάλληλος και εύκολα διαθέσιμος δείκτης για την αξιολόγηση μοριακών διαταραχών του κερκάρδιου συστήματος στο σώμα (Weissová, et al, 2018).

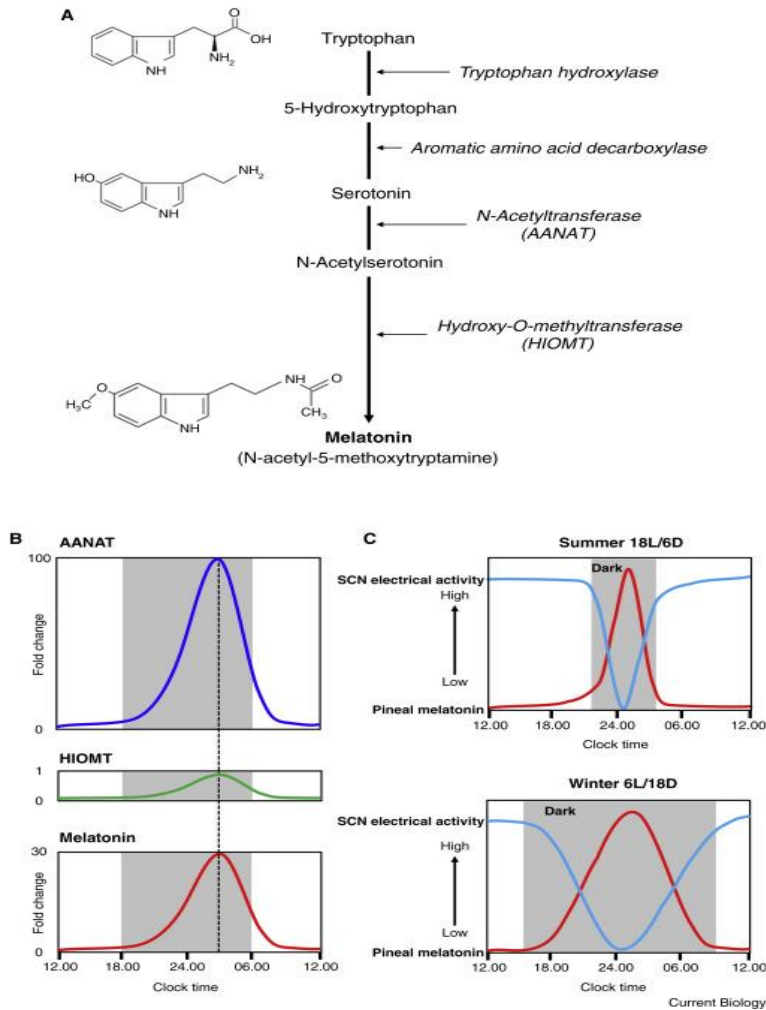
2.3 Μελατονίνη

2.3.1 Ορισμός, Έκκριση-Επίφυση

Η μελατονίνη (MEL) είναι μια ορμόνη που δημιουργείται και απελευθερώνεται από την επίφυση βαθιά μέσα στον εγκέφαλο. Η παραγωγή της συμβαίνει ανταποκρινόμενη σε φωτοπεριδικά σήματα που μεταφέρονται μέσω του αμφιβληστροειδούς, εντός ενός ενσωματωμένου ρυθμού που υπάρχει στον υπερχιασματικό πυρήνα στον υποθάλαμο. (Pévet P. , et al, 2002) και εμφανίζει έναν ημερήσιο ρυθμό έκκρισης που συγχρονίζεται με τον κύκλο φωτός σκότους (Paparrigopoulos, O., Kontoaggelos, K., 2002). Το MEL παράγεται κυρίως από την επίφυση.

Τι είναι η επίφυση; (Foster, R. G. , et al, 2021). Η επίφυση είναι μια δομή που βρίσκεται σε πολλά ζώα και προωθεί διάφορες λειτουργίες (Foster, R. G. , et al, 2021). Στους ανθρώπους, η επίφυση είναι ένας μικρός σημαντικός πυρήνας στο κέντρο του εγκεφάλου (Foster, R. G. , et al, 2021). Παλαιότερα πίστευαν πως είναι η θέση της ψυχής, αλλά αυτό παραμένει αμφισβητήσιμο (Foster, R. G. , et al, 2021). Σε πολλά ζώα, όπως τα πουλιά, τα ερπετά και τα ψάρια, η επίφυση εκτελεί βασικό ρόλο στην απελευθέρωση της μελατονίνης, επηρεάζοντας τη φυσιολογία και τη συμπεριφορά. (Foster, R. G. , et al, 2021). Παρα ταύτα, έχουν ανακαλυφθεί και άλλες πηγές παραγωγής MEL (Pévet, P. , et al, 2002). Σε μη θηλαστικά ζώα, ο αμφιβληστροειδής αποτελεί σημαντική πηγή για την παραγωγή της μελατονίνης (Pévet, P. , et al, 2002). Όχι μόνο παράγεται ρυθμικά, αλλά και η απελευθέρωσή της συμβάλλει στο νυχτερινό μοτίβο της μελατονίνης (Pévet, P. , et al, 2002). Στα θηλαστικά, η σημασία του αμφιβληστροειδούς ως πηγή μελατονίνης αναγνωρίστηκε πλήρως μόνο όταν αποδείχτηκε η πραγματική απελευθέρωση της μελατονίνης από αυτή τη δομή, υποδεικνύοντας την παρουσία ενός εσωτερικού ρολογιού στο αμφιβληστροειδές (Pévet, P. , et al, 2002). Σε αντίθεση με τα μη θηλαστικά, το αμφιβληστροειδές στα θηλαστικά δεν επηρεάζει την κυκλοφορία της μελατονίνης (Pévet, P. , et al, 2002). Άλλες πηγές παραγωγής MEL σε θηλαστικά περιλαμβάνουν τους σκληρούς αδένες, τους δακρυϊκούς αδένες, το γαστρεντερικό σύστημα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια και τα μονοκύτταρα κύτταρα (Pévet, P. , et al, 2002). Αν και η παραγωγή της μελατονίνης συμβαίνει κατά κύριο λόγο τη νύχτα κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ζώα με ημερήσιο κύκλο, σε νυκτόβια ζώα που είναι ενεργά τη νύχτα, η μελατονίνη παράγεται και τότε. (Foster, R. G. , et al, 2021). Έτσι, δεν μπορούμε να την κατατάξουμε αποκλειστικά ως "ορμόνη ύπνου" (Foster, R. G. , et al, 2021). Έχει χαρακτηριστεί όμως ως "ορμόνη του σκότους" ή ακόμα και "βιολογικός δείκτης της νύχτας" και έχει συσχετιστεί με ποικίλες βιολογικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης του ύπνου (Foster, R. G. , et al, 2021). Η ενδογενής μελατονίνη συντίθεται στα πενεαλοκύτταρα και σε άλλους

ιστούς, όπου είναι τελικό προϊόν των βιοσυνθετικών οδών τρυπτοφάνης και σεροτονίνης (Vasey, et al, 2021). Αρχικά, η τρυπτοφάνη μεταφέρεται στο κύτταρο, όπου δρα μέσω των ενζύμων αποκαρβοξυλάσης τρυπτοφαν-5-υδροξυλάσης και 5-υδροξυτρυπτοφάνης για να σχηματίσει σεροτονίνη (Vasey, et al, 2021). Από το 5-HT, εμπλέκονται δύο κύρια ενζυματικά στάδια. Η πρώτη, είναι η N-ακετυλίωση από την αρυλαλκυλαμίνη-N-ακετυλοτρανσφεράση (AA-NAT) για να δώσει Af-ακετυλοσεροτονίνη (Pévet, P. , 2002). Η ρύθμιση του AA-NAT, με την απότομη αύξηση της δραστηριότητάς του τη νύχτα, έχει λάβει μεγάλη προσοχή ως σημαντικό ρυθμιστικό βήμα. στη ρυθμική σύνθεση της μελατονίνης (Pévet, P., et al, 2002). Το δεύτερο βήμα είναι η μεταφορά μιας μεθυλομάδας από 5-αδενοσυλμεθειονίνη στην 5-υδροξυ ομάδα της N-ακετυλοσεροτονίνης που καταλύεται από την υδροξυϊνδολκ Ο-μεθυλοτρανσφεράση (HIOMT), για να δώσει τη μελατονίνη (Pévet, P., et al, 2002). Η ταχεία 6-υδροξυλίωση της μελατονίνης στο ήπαρ σημαίνει ότι έχει σύντομο χρόνο ημιζωής στην κυκλοφορία και, ως εκ τούτου, οι συγκεντρώσεις μελατονίνης που κυκλοφορούν αντικατοπτρίζουν επακριβώς την επίφυση σύνθεσης του. (Pévet, P., et al, 2002)



Σχήμα 2: (A) Η τρυπτοφάνη παρέχει το υπόστρωμα για τη σεροτονίνη, η οποία στη συνέχεια υφίσταται μια σειρά τροποποιήσεων που καταλύονται από βασικά ένζυμα. (B) Η δραστηριότητα της ρυθμικής αραλκυλαμίνης N-ακετυλοτρανσφεράσης (AANAT) αντιπροσωπεύει το στάδιο περιορισμού του ρυθμού στη βιοσύνθεση μελατονίνης, με επίπεδα τη νύχτα περίπου 100 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα της ημέρας. Η επίφυση των θηλαστικών δεν είναι φωτοϋποδοχέας ή κερκάδιος βηματοδότης. Η κερκαδική παραγωγή AANAT/μελατονίνης προέρχεται από τους υπερχιασματικούς πυρήνες (SCN) του υποθαλάμου. Ο κύκλος φωτός/σκότους (L/D) ανιχνεύεται από φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα αμφιβληστροειδούς στον αμφιβληστροειδή. Οι πληροφορίες L/D φτάνουν στο SCN και παρασύρουν έναν κερκάδιο ρυθμό ηλεκτρικής δραστηριότητας, ο οποίος είναι υψηλός κατά τη διάρκεια της ημέρας και χαμηλός τη νύχτα. Οι νευρώνες του SCN προβάλλουν μέσω μιας πολυσυναπτικής οδού προς τον νωτιαίο μυελό: SCN > παρακοιλιακός πυρήνας (PVN) > ενδιάμεσος πυρήνας (IML) > ανώτερο αυχενικό γάγγλιο (SCG). Οι συμπαθητικοί νευρώνες από το SCG νευρώνουν την επίφυση, απελευθερώνοντας νορεπινεφρίνη που ενεργοποιεί τους β1- και α1b-αδρενεργικούς υποδοχείς που ενεργοποιούν την αδενυλυλοκυκλάση. Η παραγωγή του cAMP αυξάνει τη δραστηριότητα του AANAT. Η χορήγηση β-αδρενεργικών ανταγωνιστών (β-

αποκλειστές) καταργεί ή μειώνει σημαντικά τη ρυθμική σύνθεση της μελατονίνης και τον έλεγχο L/D της παραγωγής της. (Γ) Ο περιβαλλοντικός κύκλος L/D (φωτοπερίοδος) τροποποιεί την ηλεκτρική δραστηριότητα του SCN. Κάτω από μεγάλες «καλοκαιρινές» ημέρες, όπως 18 ώρες φωτός και 6 ώρες σκότους (18L/6D), ο ρυθμός της ηλεκτρικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της ημέρας διευρύνεται. Αλλά με μια χειμερινή φωτοπερίοδο 6 ωρών φωτός και 18 ωρών σκότους (6L/18D), η ηλεκτρική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας συμπιέζεται. Κρίσιμα, και οι λεπτομέρειες βρίσκονται ακόμη υπό επεξεργασία, φαίνεται ότι η αυξημένη ηλεκτρική δραστηριότητα εντός του SCN κατά τη διάρκεια της ημέρας δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση μελατονίνης μέσω της απελευθέρωσης του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA. Το GABA δρα στο PVN για να εμποδίσει την απελευθέρωση του διεγερτικού νευροδιαβιβαστή γλουταμικού από το PVN στο IML. Κατά τη διάρκεια της νύχτας, τα χαμηλά επίπεδα πυροδότησης SCN έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη απελευθέρωση GABA και πιθανώς αύξηση της απελευθέρωσης γλουταμικού στο PVN. Το ενεργοποιημένο PVN στη συνέχεια διεγείρει το IML το οποίο με τη σειρά του διεγείρει το SCG να απελευθερώσει νορεπινεφρίνη και τη σύνθεση μελατονίνης. Έτσι, το μοτίβο απελευθέρωσης μελατονίνης κωδικοποιεί τη φωτοπερίοδο, και συγκεκριμένα τη διάρκεια της νύχτας. (Foster, R. G., et al, 2021).

Η παραγωγή της μελατονίνης συνδέεται κυρίως με τις καθημερινές αλλαγές φωτεινότητας και σκοτεινών περιόδων στο περιβάλλον. Η παραγωγή αυτής της ορμόνης αυξάνεται σημαντικά τη νύχτα σε όλα τα είδη που έχουν μελετηθεί, ανεξάρτητα από το αν είναι ζώα ημερήσιας ή νυχτερινής δραστηριότητας. Η διάρκεια της αύξησης της μελατονίνης σχετίζεται με τη διάρκεια της νύχτας. Σε άλλα ζώα, η ρυθμική παραγωγή της μελατονίνης είναι άμεσα συνδεδεμένη με το εσωτερικό τους ρολόι, ενώ σε θηλαστικά ακολουθεί μια πιο πολύπλοκη πορεία. Η δημιουργία της μελατονίνης συνδέεται με νευρικές διαδρομές από τον κεντρικό ρυθμό του χρόνου που βρίσκεται στους υπερχιασματικούς πυρήνες (SCN) του υποθαλάμου, αποτελώντας μια έξοδο αυτού του ρολογιού (Pévet, P., et al, 2002).

Το MEL δεν φαίνεται να απελευθερώνεται στη γενική κυκλοφορία από αυτούς τους ιστούς, τουλάχιστον όχι υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες (Pévet, P., et al, 2002). Η ρύθμιση της ενδογενούς απελευθέρωσης μελατονίνης είναι απίστευτα πολύπλοκη με πολλά κινούμενα μέρη (Vasey, et al, 2021). Συνοπτικά, η απελευθέρωση ρυθμίζεται προς τα πάνω από το φως μέσω των νευρικών και κυτταρικών διεργασιών (Vasey, et al, 2021). Η υπορρυθμική προκαλείται από την απόσυρση της απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης από τη νευρική οδό, τους μειωμένους κυτταροπλασματικούς δευτερεύοντες αγγελιοφόρους, την αναστολή του γονιδίου *aa-nat* από ανασταλτικά στοιχεία και την αυξημένη αποικοδόμηση του κυτταροπλασματικού AA-NAT (Vasey, et al, 2021). Η παρουσία MEL δεν περιορίζεται στα σπονδυλωτά. Το MEL έχει βρεθεί στο κεφάλι, τα μάτια, τον οπτικό λοβό και τον εγκέφαλο διαφόρων ασπόνδυλων σε πολλά είδη. Το MEL έχει επίσης αποδειχθεί ότι σχηματίζεται σε μύκητες, φυτά, πολυκύτταρα φύκια

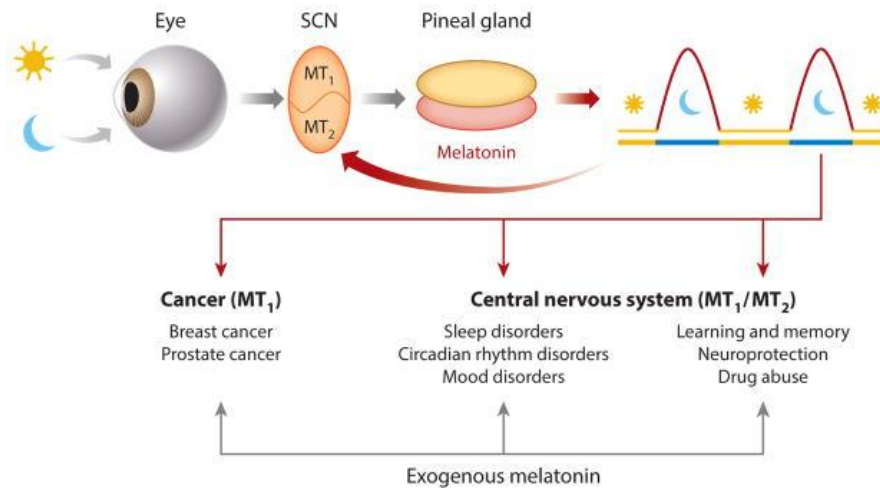
και μονοκύτταρους οργανισμούς. (Pévet, P., et al, 2002). Η μελατονίνη δεν παράγεται αποκλειστικά στην επίφυση, αλλά μπορεί να βρεθεί σε πολλά από τα κύρια συστήματα του σώματος (Vasey, et al, 2021). Πολλοί ιστοί περιλαμβάνουν ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση της μελατονίνης, επιτρέποντας τη δημιουργία της ορμόνης σε αυτά τα μέρη (Vasey, et al, 2021). Η παρουσία αυτών των ενζύμων και της ίδιας της μελατονίνης σε αυτούς τους ιστούς καθώς και η παρουσία υποδοχέων για τη μελατονίνη είναι χαρακτηριστικά που επιτρέπουν τη σύνθεση και τη δράση της ορμόνης (Vasey, et al, 2021).

2.3.2 Υποδοχείς

Η μελατονίνη δρα κυρίως μέσω συγκεκριμένων πρωτεϊνικών υποδοχέων (Pévet, P., et al, 2002). Ωστόσο, η υψηλή λιποφιλικότητα της ορμόνης της επιτρέπει να διεισδύσει σε όλα τα όργανα του σώματος, σε όλες τις δομές του εγκεφάλου, καθώς και σε όλα τα διαμερίσματα μέσα στα κύτταρα (Pévet, P., et al, 2002). Έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένες ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες όπως η καλμοδουλίνη ή η τουμπουλίνη (Pévet, P., et al, 2002). Η ρυθμική απελευθέρωση της μελατονίνης (5-μεθοξυ-N-ακετυλτροπταμίνη) από την επίφυση και τον αμφιβληστροειδή βοηθά στο συντονισμό των κιρκάδιων ρυθμών και των νευροενδοκρινικών διεργασιών μέσω της ενεργοποίησης δύο υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G, που ονομάζεται MT1 και MT2 του υπερχιασματικού πυρήνα (SCN) (Liu, J. , et al, 2016). Η κιρκαδική παραγωγή μελατονίνης της επίφυσης ελέγχεται από ενδογενείς ταλαντωτές εντός του SCN και συμπαρασύρεται από καθημερινές και εποχιακές αλλαγές στον περιβαλλοντικό κύκλο φωτός-σκότους (Liu, J. , et al, 2016). Η ενδογενής μελατονίνη που απελευθερώνεται από την επίφυση τη νύχτα μπορεί να ανατροφοδοτήσει το SCN και να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς MT1 και MT2 για μετατόπιση φάσης σε τοπικούς και εμφανείς κιρκάδιους ρυθμούς (Liu, J. , et al, 2016).

Η μελατονίνη δρα στους υποδοχείς MT1 (παλαιότερα ονομαζόταν Mel1a ή ML1A) και MT2 (παλαιότερα ονομαζόταν Mel1b ή ML1B). Οι ανθρώπινοι υποδοχείς μελατονίνης MT1 και MT2 (hMT1 και hMT2) εμφανίζουν διακριτές μοριακές δομές, φαρμακολογικά χαρακτηριστικά και χρωμοσωμικές θέσεις (4q35.1 για MT1, 11q21-q22 για MT2). Οι ανθρώπινοι υποδοχείς MT1 και MT2 έχουν μήκος 350 και 362 αμινοξέων, αντίστοιχα, με μοριακά βάρη 39–40 kDa και ομολογία αμινοξέων 55% συνολικά (70% εντός των διαμεμβρανικών περιοχών) (5). Ο υποδοχέας μελατονίνης MT1 συνδέεται με τις ευαίσθητες στην τοξίνη του κοκκύτη Gi και τις μη ευαίσθητες πρωτεΐνες Gq/11 G και αναστέλλει το cAMP που διεγείρεται από τη φορσκολίνη, τη σηματοδότηση της πρωτεϊνικής κινάσης A και τη φωσφορυλίωση CREB. Ο υποδοχέας MT1 αυξάνει επίσης τη φωσφορυλίωση της ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης 1/2 και

της εξωκυτταρικής κινάσης ρυθμιζόμενης με σήμα 1/2, καθώς και την αύξηση της αγωγιμότητας του καλίου μέσω των καναλιών ανόρθωσης του Kir προς τα μέσα. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα μελατονίνης MT2 αναστέλλει την παραγωγή cAMP που διεγείρεται από φορσκολίνη και τον σχηματισμό cGMP, ενεργοποιεί την κινάση πρωτεΐνης C (PKC) στο SCN και μειώνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης που εξαρτάται από το ασβέστιο στον αμφιβληστροειδή (Liu, J. , et al, 2016).



Σχήμα 3: Θεραπευτικές επιπτώσεις της εξωγενούς μελατονίνης. Η παραγωγή μελατονίνης στην επίφυση και τοπικά στον αμφιβληστροειδή ακολουθεί κιρκάδιο ρυθμό, με τα υψηλότερα επίπεδα να παράγονται κατά τη σκοτεινή φάση. Η ρυθμική παραγωγή μελατονίνης ελέγχεται από ενδογενείς κιρκαδικές ταλαντώσεις και παρασύρεται από τον κύκλο φωτός-σκότους με περίοδο 24 ωρών. Η μελατονίνη της επίφυσης ενεργοποιεί τους υποδοχείς μελατονίνης MT1 και MT2 στο SCN, σε διακριτές περιοχές του εγκεφάλου και στους περιφερειακούς ιστούς για να σηματοδοτήσει φωτοπεριοδικές πληροφορίες και να ρυθμίσει τις φυσιολογικές λειτουργίες. Η εξωγενής μελατονίνη ρυθμίζει τις διεργασίες και τις αποκρίσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων μελατονίνης MT1 και/ή MT2. Η περαιτέρω ενεργοποίηση της μελατονίνης των υποδοχέων MT1 μειώνει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του μαστού και του προστάτη. Συντομογραφία: SCN, υπερχιασματικός πυρήνας (Liu, J. , et al, 2016).

Τα πρώτα πειράματα σε υποδοχείς MEL εγκεφάλου διεξήχθησαν στα τέλη της δεκαετίας του 1970 (Pévet, P., et al, 2002). Η αξιολόγηση της φαρμακολογίας και της λειτουργίας των υποδοχέων μελατονίνης είναι πρόκληση, καθώς οι πυκνότητες της φυσικής θέσης πρόσδεσής τους σε ζωικούς ιστούς είναι χαμηλές ή μη ανιχνεύσιμες, ιδιαίτερα για τον υποδοχέα MT2 (Liu, J. , et al, 2016) και η χαμηλή αναπαραγωγικότητα της ποιότητας του ραδιοσυνδέτη έχει αποτρέψει την περαιτέρω ανάπτυξη (Pévet, P., et al, 2002). Οι θέσεις των υποδοχέων MT1 και MT2 έχουν εντοπιστεί σε διακριτές περιοχές του νευρικού συστήματος των τρωκτικών και του ανθρώπου συμπεριλαμβανομένου του SCN, της

παρεγκεφαλίδας, του θαλάμου, του ιππόκαμπου. Υποδοχείς μελατονίνης έχουν βρεθεί επίσης σε αρκετούς κεντρικούς αλλά και περιφερικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς και των αρτηριών, των επινεφριδίων, των νεφρών, των πνευμόνων, του ήπατος, της χοληδόχου κύστης, του λεπτού εντέρου, των λιποκυττάρων, των ωοθηκών, της μήτρας, του μαστού, του προστάτη και του δέρματος (Tordjman, S., et al, 2017) χρησιμοποιώντας αυτοραδιογραφία υποδοχέα με 2-[125I]-ιωδομελατονίνη, τεχνικές υβριδισμού mRNA και ανοσοϊστοχημεία (Liu, J. , et al, 2016). Η λειτουργία των υποδοχέων MT1 και MT2 έχει καθιερωθεί χρησιμοποιώντας ποντίκια με γενετική διαγραφή είτε του υποδοχέα μελατονίνης MT1 ή MT2 ή φαρμακολογικές προσεγγίσεις μέσω της χρήσης πρωτότυπων ανταγωνιστών των υποδοχέων μελατονίνης όπως η λουζινδόλη και η 4-φαινυλ-2-προπιοναμιδοτετραλίνη. 4P-PDOT) (Liu, J. , et al, 2016). Αυτός ο ισχυρός αγωνιστής υποδοχέα MEL2-[125I]ιωδομελατονίνης ([125I]MEL) , το πρώτο φαρμακολογικό εργαλείο που διατίθεται, οδήγησε στην ανίχνευση θέσεων δέσμευσης υψηλής ειδικής δραστηριότητας, πρώτα, σε κλάσματα μεμβράνης ολόκληρου του εγκεφάλου αρουραίου και στη συνέχεια με αυραδιοτογραφία σε τομές εγκεφάλου αρουραίου (Pévet, P., et al, 2002).

Ένας συνδέτης θεωρείται εκλεκτικός σε έναν συγκεκριμένο υποδοχέα όταν η συγγένεια, η ισχύς του ή και τα δύο είναι τουλάχιστον 100 φορές υψηλότερα σε σχέση με τον άλλο τύπο υποδοχέα που εξετάζεται (Liu, J. , et al, 2016). Η λουζινδόλη, ένας μη εκλεκτικός συνδέτης με 15- έως 25 φορές υψηλότερη συγγένεια για τον υποδοχέα μελατονίνης MT2 και το 4P-PDOT, ένας εκλεκτικός συνδέτης MT2 με 300- έως 1.500 φορές υψηλότερη συγγένεια για αυτόν τον υποδοχέα, θεωρούνται τα χρυσά πρότυπα για τον φαρμακολογικό χαρακτηρισμό των υποδοχέων μελατονίνης. Η λουζινδόλη και το 4P-PDOT μπλοκάρουν ανταγωνιστικά τους υποδοχείς μελατονίνης MT1 σε συγκεντρώσεις 300 nM ή περισσότερο, και αμφοτέρως δρουν ως αντίστροφοι αγωνιστές σε συστήματα προικισμένα με συστατικά ενεργούς υποδοχείς MT1. Η N-βουτανουλ-2-(2-μεθοξυ-6H-ισοϊνδολο[2,1-a]ινδολ-11-υλ)-αιθαναμίνη (PK7) είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα μελατονίνης MT2 σε ανασυνδυασμένους υποδοχείς hMT2 με αναλογία συγγένειας περίπου 90 σε σύγκριση με την hMT1 (Liu, J. , et al, 2016). Ωστόσο, η συγγένειά του για τον υποδοχέα MT2 ποντικού είναι 1.000 φορές υψηλότερη από ό,τι για τον υποδοχέα MT1, υποδηλώνοντας σημαντικές διαφορές ειδών στη φαρμακολογία των υποδοχέων μελατονίνης (Liu, J. , et al, 2016)

2.3.3 Δράση-Λειτουργία

Η μελατονίνη επιδρά κυρίως μέσω των υποδοχέων MT1 και MT2, έχοντας επίδραση σε πολλούς βιολογικούς ρυθμούς όπως ο κύκλος του ύπνου-εγρήγορσης και οι νευροενδοκρινικοί ρυθμοί (Brzezinski, A., et al, 2021). Από τη μία πλευρά, χαρακτηρίζεται ως συγχρονιστής και χρονοβιολογικό μόριο, επηρεάζοντας το κεντρικό βιολογικό ρολόι στον υποθάλαμο και συντονίζοντας τους σωματικούς ρυθμούς (Tordjman, S., et al, 2017). Ωστόσο, η μελατονίνη λειτουργεί και σε επίπεδο ιστών, εκτός της επίδρασής της στον ύπνο (Tordjman, S., et al, 2017). Προκαλεί το χρονισμό σε διάφορες ιστικές δομές, συμβάλλοντας στη συγχρονισμένη λειτουργία τους με το εξωτερικό και εσωτερικό περιβάλλον (Tordjman, S., et al, 2017). Αυτή η δράση στους ταλαντωτές του σώματος αντανακλά την προσαρμογή του ατόμου σε περιοδικές αλλαγές, είτε είναι εσωτερικές είτε εξωτερικές (Tordjman, S., et al, 2017). Οι μετρήσεις της μελατονίνης θεωρούνται ένας από τους βέλτιστους τρόπους να εκτιμηθεί ο χρονισμός του ανθρώπινου οργανισμού, δεδομένου του ρόλου της στη ρύθμιση των κεντρικών και περιφερειακών ταλαντωτών (Tordjman, S., et al, 2017).

Επιπρόσθετα, η μελατονίνη επηρεάζει την αρτηριακή πίεση, την καρδιαγγειακή ρύθμιση και το ανοσοποιητικό σύστημα. Εκτός από τον ρόλο της στον ύπνο και τις αισθήσεις, η μελατονίνη προστατεύει τον εγκέφαλο από το οξειδωτικό στρες. Επίσης βοηθά στην αποφυγή προβλημάτων στο γαστρεντερικό σύστημα και ενισχύει την υγεία του. Ο ρόλος της στην ανοσία προκαλεί την παραγωγή ορισμένων ουσιών που βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα. Συμβάλλει στη μείωση των φλεγμονών και στην αποτροπή προβλημάτων που μπορεί να προκληθούν. Φαίνεται επομένως να είναι ένα είδος σήματος για το ανοσοποιητικό σύστημα, συνδράμοντας στη ρύθμιση του. (Tordjman, S., et al, 2017).

Οι επιπτώσεις της μελατονίνης στο σώμα και τα οστά έχουν επίσης αναλυθεί. Η μελατονίνη γνωστή για τον ρόλο της στον έλεγχο της ενέργειας και τη ρύθμιση του σωματικού βάρους στα ζώα, εμποδίζει την αύξηση του λίπους καθώς γερνάνε. Αυτές οι αλλαγές συμβαίνουν εξαιτίας των δεκτών MT2 στο λιπώδη ιστό. Επιπλέον, η μελατονίνη βοηθά στην αύξηση της οστικής μάζας, ενθαρρύνοντας τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστικών κυττάρων και τον σχηματισμό οστού. Στους ανθρώπους, η μελατονίνη προωθεί την ανάπτυξη των κυττάρων των οστών και την παραγωγή κολλαγόνου τύπου I, ενώ αναστέλλει την απορρόφηση των οστών μειώνοντας τη δημιουργία και τη δραστηριότητα των κυττάρων που καταστρέφουν το οστό μέσω του RANKL. Επιπλέον, η έλλειψη μελατονίνης σχετίζεται με σκολίωση σε ζώα μετά από επέμβαση και στην ιδιοπαθή σκολίωση στον άνθρωπο. (Tordjman, S., et al, 2017).

Φωτοπροστασία: Η μελατονίνη και οι μεταβολίτες της έχουν εντοπίσει παλιότερες λειτουργίες ως προστάτες της επιδερμικής υγείας απέναντι στην οξειδωτική επίθεση και τις εξωτερικές επιβαρύνσεις. Συγκεκριμένα στο δέρμα, που είναι εκτεθειμένο σε διάφορους παράγοντες όπως οι ηλιακές ακτίνες, η μελατονίνη και η AFMK προστατεύουν τα επιδερμικά κύτταρα ακόμα και όταν αυτά καλλιεργούνται σε εργαστήριο ή στην πραγματική ζωή, από την επιβλαβή UVB. Εκτός από τη μελατονίνη, άλλα συστατικά όπως η N-ακετυλσεροτονίνη, η 5-μεθοξυτρυπταμίνη, η 6-υδροξυμελατονίνη, η AFMK και η N1-ακετυλ-5-μεθοξυκυνοραμίνη προστατεύουν ή αντιστρέφουν τη βλάβη που προκαλείται στα κύτταρα του δέρματος από τη UVB και την πιθανή επιβλαβή δράση στα μελανοκύτταρα και τα κερατινοκύτταρα. Ομοίως, η μελατονίνη προστατεύει τους ινοβλάστες του δέρματος από τις ακτίνες UVA και UVB. Σε κλινικές μελέτες, η τοπική χρήση της μελατονίνης μπορεί να μειώσει το ερύθημα της επιδερμίδας (διαφορετικές αποχρώσεις του κόκκινου) σε υγιή άτομα που έρχονται σε επαφή με το φυσικό ή το τεχνητό ηλιακό φως, αποδεικνύοντας την ικανότητά της να προστατεύει το δέρμα από τις αρνητικές επιπτώσεις της ακτινοβολίας και της AFMK. (Slominski, A.T., et al, 2018).

Αντικαρκινική δράση: Η μελατονίνη και οι παράγωγοί της δείχνουν την ικανότητά τους να αναστέλλουν την εξέλιξη των μελανωμάτων σε ανθρώπινα κύτταρα. Κλινικές δοκιμές που χρησιμοποίησαν υψηλές δόσεις μελατονίνης σε περιπτώσεις μελανώματος σε προηγμένο στάδιο παρέχουν αναδρομική απόδειξη για την ωφέλεια της, είτε μειώνοντας τις παρενέργειες των θεραπειών με χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία, είτε αυξάνοντας την αποτελεσματικότητά τους. Παράλληλα, παρατηρήθηκε βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μελατονίνη μετά από λεμφαδενική εκτομή. Η χρήση της μελατονίνης, λόγω του χαμηλού κόστους και του ευνοϊκού της προφίλ τοξικότητας, φαίνεται να είναι δικαιολογημένη και αξίζει συστηματικής εξέτασης ως επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα. Παρομοίως, η μελατονίνη έδειξε την ικανότητά της να εξασθενήσει τη δημιουργία βλαβερών δερματικών καρκινωμάτων στα πειραματόζωα. Οι ασθενείς με διάφορα καρκινώματα στο δέρμα είχαν χαμηλότερα επίπεδα μελατονίνης σε σύγκριση με υγιείς ελέγχους. Όλες αυτές οι επιπρόσθετες παρατηρήσεις καθιστούν τη μελατονίνη ένα υποσχόμενο φυσικό στοιχείο για κλινική χρήση στην πρόληψη και τη θεραπεία καρκίνων του δέρματος, αν και απαιτείται περαιτέρω συστηματική δοκιμή. (Slominski, A.T., et al, 2018).

Λειτουργία επιδερμικού φραγμού και επούλωση πληγών: Η εφαρμογή της μελατονίνης εξωτερικά μπορεί να ενισχύσει την προστατευτική λειτουργία του δέρματος. Επιπλέον, η μελατονίνη ενδέχεται να προωθήσει την ανάρρωση των

πληγών στο δέρμα και να βελτιώσει τη δράση κατά των μικροβίων στην περιοχή επουλώσεων. Μια από τις λειτουργίες του συστήματος μελατονίνης στο δέρμα μπορεί να περιλαμβάνει τον έλεγχο και τον συντονισμό των αντιδραστικών μορίων οξυγόνου κατά τη διαδικασία ανάπλασης του τραυματισμένου δέρματος. Οι προκλινικές μελέτες που εξετάζουν τον επωφελή ρόλο της μελατονίνης και των παράγωγων της στη δημιουργία του φραγμού στο δέρμα και στην ανάρρωση των τραυμάτων έχουν δικαιολογηθεί. (Slominski, A.T., et al, 2018).

Χρωματισμός: Στους ανθρώπους, η μελατονίνη και ορισμένοι μεταβολίτες έδειξαν μέτρια αναστολή της τυροσινάσης και του πολλαπλασιασμού καλλιεργημένων επιδερμικών μελανοκυττάρων. Οι ερευνητές Hardman και συνεργάτες το 2015 απέδειξαν ότι τα σημάδια του ρολογιού του δέρματος ρυθμίζουν την παραγωγή μελανιού και τις δραστηριότητες των μελανοκυττάρων στο ανθρώπινο δέρμα και στα μαλλιά. Αν και υπάρχουν ασάφειες σχετικά με τον ρόλο της μελατονίνης στη μελάγχρωση των μαλλιών και του δέρματος, φαίνεται ότι η μελατονίνη που παράγεται τοπικά μπορεί να επηρεάζει τις δραστηριότητες των μελανοκυττάρων μέσω της επίδρασής της στο περιφερειακό ρολόι. Επομένως, ο έλεγχος της τοπικής μελατονίνης κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων χρονικών περιόδων είναι αιτιολογημένος ως εξωτερικός ρυθμιστής της εσωτερικής δραστηριότητας του ρολογιού του δέρματος. Τέλος, από τη σκοπιά της αυτοκαταστροφής και του οξειδωτικού στρες που είναι συσχετισμένα με την ασθένεια της λεύκης, η μελατονίνη και η σεροτονίνη φαίνεται να διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο. Αυτό επικυρώνεται από τη χαμηλή έκφραση της TRH1 στη λεύκη. Συνεπώς, η τοπική εφαρμογή μελατονίνης και των πρόδρομων ουσιών της μπορεί να είναι χρήσιμη, βελτιώνοντας το οξειδωτικό περιβάλλον στο δέρμα της λεύκης. (Slominski, A.T., et al, 2018).

Θυλάκιο τρίχας: Η μελατονίνη, σε πολλά μη ανθρώπινα είδη, μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη των μαλλιών άμεσα ή έμμεσα, ρυθμίζοντας, για παράδειγμα, τα επίπεδα της προλακτίνης στον ορό. Στα ποντίκια, η έκφραση του MT2 στη θυλακίτιδα μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του κύκλου ανάπτυξής τους. Ακόμη, η θυλακίτιδα στην ανθρώπινη τρίχα του κεφαλιού παράγει μελατονίνη τοπικά, μια διαδικασία που μπορεί να ενεργοποιηθεί από τη νοραδρεναλίνη, όπως στην επίφυση. Επιπλέον, η μελατονίνη μπορεί να επηρεάσει την ανταπόκριση της ανθρώπινης καρδιακής ανεπάρκειας στα οιστρογόνα, μειώνοντας την έκφραση των ενδοθυλακικών υποδοχέων οιστρογόνου. Πειράματα σε εθελοντές έχουν προτείνει πιθανότητα να αναστέλλεται η ανδρογενετική αλωπεκία στις γυναίκες με την τοπική εφαρμογή μελατονίνης. Υπάρχει ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνα σχετικά με το εάν η μελατονίνη μπορεί να προστατεύσει την ανθρώπινη τρίχα, ενεργοποιώντας τον παράγοντα 2 που σχετίζεται με το πυρηνικό ερυθροειδές 2. Επίσης, η μελατονίνη φαίνεται να μειώνει την ευαισθησία των ανθρώπων με

θυλακίτιδα σε βλάβες από χημειοθεραπεία, ένα φαινόμενο που μπορεί να συνδέεται με ένα πιθανό προστατευτικό μηχανισμό. Τονίζεται επίσης το ενδιαφέρον για το πώς η μελατονίνη επηρεάζει τον έλεγχο της ανθρώπινης τρίχας και μελάγχρωσης, μέσω της ρύθμισης της δραστηριότητας του περιφερειακού ρολογιού στο δέρμα, όπως ακριβώς συμβαίνει κεντρικά (Slominski, A.T., et al, 2018).

Φλεγμονώδεις δερματώσεις: Η μελατονίνη, αυτή η ουσία που βρίσκεται στο σώμα μας, δείχνει να έχει διάφορες επιδράσεις στο δέρμα και το ανοσοποιητικό σύστημα. Παρόλο που δεν ξέρουμε ακόμα πώς ακριβώς λειτουργεί σε φλεγμονώδεις προβληματισμούς του δέρματος, υπάρχουν σημάδια που δείχνουν ότι μπορεί να βοηθά σε προβλήματα όπως η ατοπική δερματίτιδα ή η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα. Συγκεκριμένα, ασθενείς με ψωρίαση έχουν επίσης δείξει ότι έχουν αυξημένα επίπεδα μελατονίνης στο αίμα τους. Αυτό σημαίνει ότι οι έρευνες που προσπαθούν να καταλάβουν πώς ακριβώς δρα η μελατονίνη σε χρόνια προβλήματα του δέρματος είναι σημαντικές. Αυτή η έρευνα μπορεί να μας οδηγήσει σε νέες ανακαλύψεις που θα βοηθήσουν ασθενείς, παρόμοια με τις πρόσφατες εξελίξεις που είδαμε στη σκλήρυνση κατά πλάκας (Slominski, A.T., et al, 2018).

Θερμορύθμιση: Η μελατονίνη φαίνεται να επηρεάζει την θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος και του δέρματος είτε άμεσα είτε μέσω των κερκιδίων επιδράσεων. Έχει τη δυνατότητα να αλλάξει τον τρόπο που τα αγγεία στο δέρμα αντιδρούν στη θερμότητα και να επηρεάσει τον τρόπο που το δέρμα αντιδρά σε διαφορετικές θερμοκρασίες. Είναι, ωστόσο, ακόμη ασαφές εάν η μελατονίνη έχει κάποιον ρόλο στον τρόπο λειτουργίας των ιδρωτοποιών αδένων. (Slominski, A.T., et al, 2018).

Τέλος, η μελατονίνη φαίνεται να επηρεάζει την αναπαραγωγή και τη σεξουαλική ωρίμανση στα θηλαστικά με έναν ιδιαίτερο τρόπο. Αυτή η ορμόνη ελέγχει το γονίδιο της ορμόνης γοναδοτροπίνης (GnRH) και το απελευθερώνει σε έναν καθημερινό κύκλο. Η απελευθέρωση αυτή επηρεάζει την έκκριση άλλων ορμονών που σχετίζονται με την αναπαραγωγή. Το σχήμα απελευθέρωσης της μελατονίνης φαίνεται να είναι σημαντικό για τον κύκλο αναπαραγωγής, επηρεάζοντας την έκκριση άλλων ορμονών και δημιουργώντας εποχιακές διακυμάνσεις στην αναπαραγωγή των ζώων, όπως συμβαίνει σε ορισμένες περιπτώσεις εποχών αναπαραγωγής. Αν και αυτό φαίνεται να συμβαίνει σε ζώα, στον άνθρωπο η επίδραση αυτή εμφανίζεται σπάνια (Tordjman, S., et al, 2017).

2.4 Διαταραχές κερκάδιου ρυθμού

2.4.1 Φως

Το φως είναι απαραίτητο για τη ζωή και το τεχνητό φως βελτιώνει την οπτική απόδοση και την ασφάλεια, αλλά υπάρχει μια αυξανόμενη ανησυχία για τις πιθανές επιπτώσεις του φωτός στην υγεία και το περιβάλλον (Tähhkämö, et al, 2019). Με τα χρόνια επεκτάθηκε σημαντικά η ποσότητα φωτός στο περιβάλλον σε σημείο όπου οι άνθρωποι άρχισαν να ζουν εκτός των φυσικών κύκλων φωτός-σκοτός (Vasey, et al, 2021). Αυτή η ραγδαία φωτεινή διεύθυνση ονομάστηκε φωτορύπανση και αρκετές μελέτες έδειξαν την σημαντικότητα των επιπτώσεων που επέφερε στην έκκριση μελατονίνης (Vasey, et al, 2021) αλλά και στην διαταραχή του κερκάδιου ρυθμού (Tähhkämö, et al, 2019). Τόσο το φως από την φύση όσο και το φως από αντικείμενα επιδρά στους κερκάδιους ρυθμούς, παρασύροντας «ενδογενείς ταλαντωτές» που αποτελούνται από νεύρα, ορμόνες και γενετικά στοιχεία (Vasey, et al, 2021). Δύο κύρια χαρακτηριστικά που έχουν σημαντική επίδραση στον ύπνο και στην φυσιολογική ρύθμιση του κύκλου ύπνου-αφύπνισης από τις ηλεκτρονικές συσκευές είναι η ένταση και το μήκος κύματος του φωτός (Green, et al, 2017). Οι έρευνες δείχνουν ότι αν και η ένταση του φωτός επηρεάζει αρνητικά τον ύπνο και τις σχετικές φυσιολογικές μεταβλητές, το μήκος κύματος του φωτός φαίνεται να έχει μεγαλύτερη επίδραση σε αυτές τις φυσιολογικές λειτουργίες και τις συμπεριφορικές τους συνέπειες, καθώς η βραδινή έκθεση σε φωτισμό SWL από τις οθόνες υπολογιστών διαταράσσει τη συνέχεια και την ποιότητα του ύπνου (Green, et al, 2017). Συγκεκριμένα, αυτός ο τύπος έκθεσης στο φως επιμήκυνε τον λανθάνοντα ύπνο, μείωσε τη διάρκεια του ύπνου, αύξησε τον αριθμό των νυχτερινών αφυπνίσεων και του χρόνου αφύπνισης τη νύχτα και μείωσε την αποτελεσματικότητα του ύπνου (Green, et al, 2017). Παρόλο που η ένταση έχει επιπτώσεις σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με το μήκος κύματος, παραμένουν εξίσου σημαντικές, καθώς αποδείχτηκε ότι παρατείνει τον λανθάνοντα χρόνο ύπνου και μείωσε σημαντικά τον ύπνο βραδέων κυμάτων (SWS) (Green, et al, 2017). Όσοι κατοικούν πλησιέστερα στους πόλους της Γης βιώνουν εβδομάδες σε μια εποχή όπου υπάρχει απόλυτο σκοτάδι ή ακατάπαυστη ηλιοφάνεια, λόγω αυτών των συνθηκών φωτός, οι άνθρωποι έχουν τεκμηριωθεί ότι βιώνουν μειώσεις στον ύπνο βραδέων κυμάτων (SWS), αυξήσεις στον ύπνο σταδίου R και κατακερματισμό του ύπνου (Vasey, et al, 2021). Επιπλέον, οι εργαζόμενοι που δουλεύουν νυχτερινές βάρδιες και είναι εκτεθειμένοι στο φως σε ακατάλληλες ώρες, έχει αποδειχτεί ότι πέρα από τη μειωμένη παραγωγή μελατονίνης, αποσυγχρονίζεται η κορτιζόλη αλλά και η θερμοκρασία του σώματος (Vasey, et al, 2021). Το πιο σημαντικό, το φως τη νύχτα και η νυχτερινή εργασία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου και η χαμηλότερη έκκριση μελατονίνης σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 (Tähhkämö, et al, 2019). Η επίδραση της έκθεσης

στο φως στη φάση του κικκάδιου ρυθμού της μελατονίνης περιγράφεται από μια καμπύλη απόκρισης φάσης που υποδεικνύει το μέγεθος και την κατεύθυνση της μετατόπισης φάσης (Tähhkämö, et al, 2019). Αυτές οι καμπύλες, συνήθως δείχνουν ότι οι εκθέσεις στο φως κατά τη διάρκεια της πρώιμης βιολογικής βραδινής καθυστέρησης και οι εκθέσεις αργά τη βιολογική νύχτα και νωρίς το πρωί προωθούν την κικκαδική φάση (Tähhkämö, et al, 2019). Εκτός από την έκκριση μελατονίνης, η έκθεση στο φως επηρεάζει τον κύκλο ύπνου-εγρήγορησης (Tähhkämö, et al, 2019). Έτσι, καθώς ο χρόνος ύπνου της ταχείας κίνησης των ματιών (REM) ελέγχεται από το κύριο κικκάδιο ρολόι, η διαταραχή του κικκάδιου ρυθμού μπορεί επίσης να ανιχνευθεί με τη μέτρηση των παραμέτρων ύπνου REM με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) (Tähhkämö, et al, 2019).

2.4.2 Jet Lag

Η παρουσία φωτός κατά τη διάρκεια της νύχτας διαταράσσει τον φυσιολογικό ρυθμό του κικκάδιου ρολογιού, καθώς το φως αποτελεί τον κύριο παράγοντα που αναγνωρίζεται από τον οργανισμό για τη διάκριση μεταξύ ημέρας και νύχτας. Αλλαγές στα κύματα φωτός/σκοταδιού μπορούν να οδηγήσουν στην αποσυγχρονισμένη λειτουργία των βιολογικών ρυθμών. Ένα παράδειγμα κοινής κατάστασης που σχετίζεται με την αποσυγχρονισμένη λειτουργία του κικκάδιου ρυθμού είναι το γνωστό "σύνδρομο της αλλαγής ζώνης ώρας" ή αλλιώς "jet lag", που συνήθως προκαλείται από μακρινά ταξίδια που διασχίζουν πολλές ζώνες ώρας (Paragliola, et al, 2021). Οι περισσότεροι άνθρωποι που ταξίδεψαν στο εξωτερικό έχουν βιώσει το φαινόμενο του jet lag και τις αρνητικές συνέπειές του στον ύπνο τους (Ambesh, et al, 2018). Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της διαταραχής στον βιολογικό τους ρυθμό, προκαλούμενης από την άμεση μετάβαση σε διαφορετικές χρονικά ζώνες (Ambesh, et al, 2018). Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται η ασυμβατότητα μεταξύ του τοπικού χρόνου και του βιολογικού τους ρολογιού (που συνήθως ρυθμίζεται από τον κύκλο ημέρας και νύχτας) (Ambesh, et al, 2018). Τα εσωτερικά σήματα που αφορούν την αίσθηση της εγρήγορησης και του ύπνου διαταράσσονται λόγω της ασυμφωνίας μεταξύ τους και του τοπικού κύκλου ημέρας και νύχτας (Ambesh, et al, 2018). Το φως αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα που επηρεάζει τον κικκάδιο ρυθμό. Ωστόσο, όταν κάποιος ταξιδεύει με αεροπλάνο και υπάρχει αλλαγή στον κύκλο φωτός-σκοτάδι, οι αλλαγές στη φάση δεν συμβαίνουν αμέσως. Αυτές οι μετατοπίσεις φάσης μπορεί να χρειαστούν πολλές ημέρες για να προσαρμοστεί κανείς στη νέα ώρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, το εσωτερικό μας ρολόι να συνεχίζει να είναι ρυθμισμένο στην αρχική ώρα του ταξιδιού. Το jet lag εκδηλώνεται με υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλαγές στη διάθεση, προβλήματα στο γαστρεντερικό σύστημα, καθυστέρηση στην αντίδραση, δυσκολία στον ύπνο (Ambesh, et al, 2018) αλλά και ερεθισμό, άγχος, μειωμένη απόδοση σε δραστηριότητες, αίσθημα κατάθλιψης (Paragliola, et al, 2021). Η κόπωση και η κακουχία είναι

συνηθισμένα φαινόμενα. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται σε μεγάλες περιόδους ακινησίας, έλλειψη υδάτων και αλλαγές στα ωράρια των γευμάτων, που ενδέχεται να σχετίζονται ή όχι με τη μετάβαση στη νέα ζώνη ώρας (Ambesh, et al, 2018). Σύμφωνα με μελέτες επίσης, η κατεύθυνση του ταξιδιού μπορεί να έχει επίδραση στο πώς εμφανίζεται και στη σοβαρότητα του jet lag, με τα συμπτώματα και τις διαταραχές ύπνου να είναι πιο έντονα μετά από πτήσεις προς την Ανατολή (από Δύση προς Ανατολή) σε σχέση με τις πτήσεις προς τα δυτικά (από Ανατολή προς Δύση) (Paragliola, et al, 2021). Όταν ταξιδεύει κανείς προς την ανατολή, η διάρκεια της ημέρας μειώνεται και το βιολογικό μας ρολόι πρέπει να προσαρμοστεί γρήγορα για να επιστρέψει σε έναν φυσιολογικό ρυθμό, κάτι που απαιτεί μεγαλύτερη προσπάθεια σε σχέση με την προσαρμογή σε έναν μεγαλύτερο ρυθμό, όπως συμβαίνει στα ταξίδια προς τα δυτικά (Paragliola, et al, 2021).

Η δυσφορία μπορεί να αντιμετωπιστεί με κανονικό ύπνο και διατροφή, όμως, μέχρις ότου επανέλθει ο κερκάρδιος ρυθμός, το jet lag παραμένει. Τα συμπτώματα του jet lag μπορεί να παρατηρηθούν για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε συχνούς ταξιδιώτες, όπως το πλήρωμα των αεροσκαφών και διεθνείς επαγγελματίες (Ambesh, et al, 2018).

2.4.3 Διαταραχές ύπνου

Τι είναι ύπνος?

Ο ύπνος είναι μια πολύπλοκη βιολογική διαδικασία. Ενώ κοιμάστε, είστε αναισθητός, αλλά οι λειτουργίες του εγκεφάλου και του σώματός σας είναι ακόμα ενεργές. Κάνουν μια σειρά από σημαντικές δουλειές που σας βοηθούν να παραμείνετε υγιείς και να λειτουργήσετε όσο το δυνατόν καλύτερα. Έτσι, όταν δεν κοιμάστε αρκετά ποιοτικά, δεν σας κάνει απλώς να αισθάνεστε κουρασμένοι. Μπορεί να επηρεάσει τη σωματική και ψυχική υγεία, τη σκέψη και την καθημερινή σας λειτουργία (MedlinePlus 2020). Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι ο κακός ύπνος και άλλα προβλήματα ύπνου αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης και/ή επιδείνωσης ορισμένων χρόνιων παθήσεων. συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, των καρδιακών παθήσεων, του διαβήτη τύπου 2, του εγκεφαλικού επεισοδίου και των συνθηκών ψυχικής υγείας (Australian Institute of Health and Welfare 2021). Ο κακός ύπνος σχετίζεται επίσης με παράγοντες κινδύνου για χρόνιες παθήσεις, όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η χαμηλή σωματική δραστηριότητα, η συχνή κατανάλωση φαστ φουντ και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (Australian Institute of Health and Welfare 2021). Τα προβλήματα ύπνου αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο ατυχημάτων με αυτοκίνητα και στο χώρο εργασίας (Australian Institute of Health and Welfare

2021). Γίνεται κατανοητό λοιπόν πως ο ύπνος είναι απαραίτητος για την υποστήριξη της καλής υγείας. Ο επαρκής ύπνος μπορεί να βοηθήσει στη ρύθμιση της όρεξης, του μεταβολισμού και της διάθεσης, καθώς και στην ανοσοποιητική, ορμονική και καρδιαγγειακή λειτουργία (Australian Institute of Health and Welfare 2021). Ο ύπνος είναι επίσης απαραίτητος για την υγιή ανάπτυξη, μάθηση και ανάπτυξη στα παιδιά, καθώς και για τη γνωστική λειτουργία και την απόδοση στο χώρο εργασίας στους ενήλικες. Τόσο η διάρκεια όσο και η ποιότητα του ύπνου συνδέονται με την αυτοαναφερόμενη ικανοποίηση από τη ζωή (Australian Institute of Health and Welfare, 2021). Ο ύπνος λοιπόν, είναι μια απαραίτητη και χρήσιμη φυσιολογική διαδικασία στον άνθρωπο, που ελέγχεται από τους κερκάρδιους ρυθμούς (Vasey, et al, 2021).

Τι είναι οι διαταραχές ύπνου;

Οι διαταραχές ύπνου είναι καταστάσεις που διαταράσσουν τα φυσιολογικά μοτίβα ύπνου σας. Υπάρχουν περισσότερες από 80 διαφορετικές διαταραχές ύπνου. Μερικοί κύριοι τύποι περιλαμβάνουν:

- Αϋπνία - αδυναμία να αποκοιμηθείς και να μείνεις κοιμισμένος. Αυτή είναι η πιο κοινή διαταραχή ύπνου (MedlinePlus, 2020).
- Αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο (Sleep-related Breathing Disorders- SBDs) - χαρακτηρίζονται από ανωμαλίες στην αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτές οι διαταραχές υποκατηγοριοποιούνται σε διαταραχές αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, διαταραχές κεντρικής άπνοιας ύπνου, διαταραχές υποαερισμού που σχετίζονται με τον ύπνο και διαταραχές υποξαιμίας που σχετίζονται με τον ύπνο (Xie, Z., et al, 2017).
- Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (RLS) - ένα μυρμήγκιασμα ή τσιμπήματα στα πόδια σας, μαζί με μια ισχυρή παρόρμηση να τα μετακινήσετε (MedlinePlus, 2020).
- Υπερυπνία - αδυναμία να μείνεις ξύπνιος κατά τη διάρκεια της ημέρας. Αυτό περιλαμβάνει τη ναρκοληψία, η οποία προκαλεί ακραία υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (MedlinePlus, 2020).
- Διαταραχές του κερκάρδιου ρυθμού - προβλήματα με τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης. Σας κάνουν να μην μπορείτε να κοιμηθείτε και να ξυπνήσετε τις σωστές ώρες (MedlinePlus, 2020). Προκαλούνται από αλλοιώσεις του συστήματος μέτρησης του κερκάρδιου χρόνου που οδηγούν σε κακή ευθυγράμμιση του ενδογενούς κερκάρδιου ρυθμού και του εξωτερικού περιβάλλοντος (Xie, Z., et al, 2017). Περιλαμβάνουν διαταραχή καθυστερημένης φάσης ύπνου-αφύπνισης, προχωρημένη διαταραχή φάσης ύπνου-εγρήγορσης, ακανόνιστη διαταραχή ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης και διαταραχή του ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης μη 24ώρου (Xie, Z., et al, 2017).

- Παραϋπνία - ενεργεί με ασυνήθιστους τρόπους όταν αποκοιμείται, κοιμάται ή ξυπνά από τον ύπνο, όπως το περπάτημα, η ομιλία ή το φαγητό (MedlinePlus, 2020).
- Σύνδρομο καθυστερημένης φάσης ύπνου: Αποκοιμηθείτε τουλάχιστον δύο ώρες μετά την επιθυμητή ώρα ύπνου (Cleveland Clinic, 2023).
- Διαταραχή συμπεριφοράς ύπνου REM: Πραγματοποιείτε τα όνειρά σας ενώ βρίσκεστε στο στάδιο της ταχείας κίνησης των ματιών (REM) του ύπνου (Cleveland Clinic, 2023).

Μερικοί άνθρωποι που αισθάνονται κουρασμένοι κατά τη διάρκεια της ημέρας έχουν μια πραγματική διαταραχή ύπνου. Αλλά για άλλους, το πραγματικό πρόβλημα είναι να μην αφήνουν αρκετό χρόνο για ύπνο. Είναι σημαντικό να κοιμάστε αρκετά κάθε βράδυ. Η ποσότητα του ύπνου που χρειάζεστε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ηλικία, ο τρόπος ζωής, η υγεία σας και αν κοιμηθήκατε αρκετά πρόσφατα. Οι περισσότεροι ενήλικες χρειάζονται περίπου 7-8 ώρες κάθε βράδυ (MedlinePlus, 2020).

Από τι προκαλούνται οι διαταραχές του ύπνου;

Οι διαταραχές του μπορεί να οφείλονται σε αναντιστοιχία μεταξύ της εξωτερικής και της εσωτερικής ώρας (π.χ. μετά από φως σε ζώνες ύπνου, μετάβαση από τη βάρδια ημέρας σε μια νυχτερινή βάρδια), μπορεί να είναι αποτέλεσμα κικκάδιου «δυσενθραυσμού» (π.χ. διαταραχές του κικκάδιου ρυθμού ύπνου, προχωρημένη και καθυστερημένη φάση ύπνου αϋπνία [ASPS και DSPS]). ή μπορεί να σχετίζεται με δυσλειτουργική φωτική είσοδο στο ρολόι SCN (π.χ. σε ορισμένους τύπους τύφλωσης) (Skene, et al, 2006).

Υπάρχουν κι άλλες αιτίες για τις διαταραχές του ύπνου, όπως:

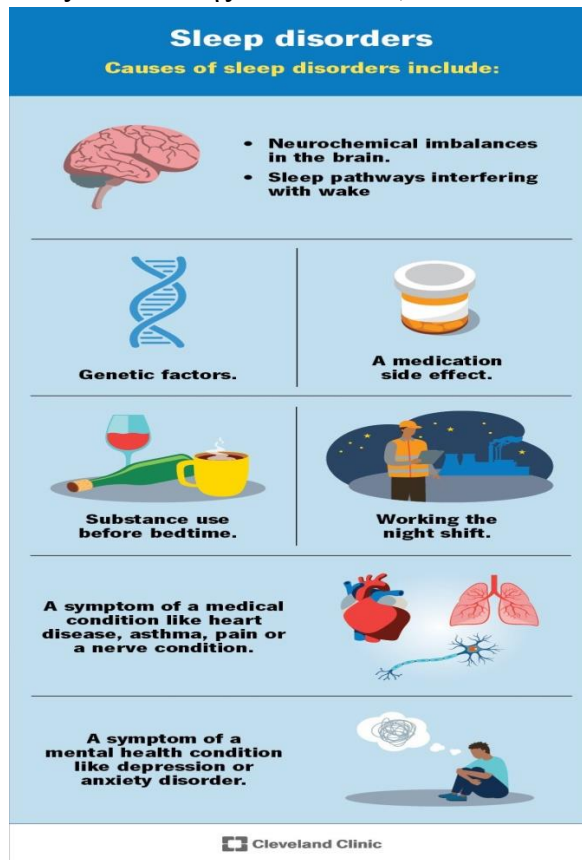
- Καρδιακές παθήσεις, πνευμονικές παθήσεις, νευρικές διαταραχές και πόνος
- Ψυχικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης και του άγχους
- Φάρμακα
- Κληρονομικότητα (MedlinePlus, 2020).

Μερικές φορές όμως η αιτία μπορεί να είναι και άγνωστη.

Υπάρχουν επίσης ορισμένοι παράγοντες που μπορούν να συμβάλουν σε προβλήματα ύπνου, όπως:

- Καφεΐνη και αλκοόλ
- Ένα ακανόνιστο πρόγραμμα, όπως η εργασία στη νυχτερινή βάρδια

- Ηλικία. Καθώς οι άνθρωποι μεγαλώνουν, συχνά κοιμούνται λιγότερο ή περνούν λιγότερο χρόνο στο βαθύ, ξεκούραστο στάδιο του ύπνου. Αφυπνίζονται επίσης πιο εύκολα (MedlinePlus, 2020).



Σχήμα 4: Πιθανά αίτια πρόκλησης διαταραχών του ύπνου (Cleveland Clinic, 2023)

Ποια είναι τα συμπτώματα των διαταραχών ύπνου;

Τα συμπτώματα των διαταραχών ύπνου εξαρτώνται από τη συγκεκριμένη διαταραχή. Μερικά σημάδια ότι μπορεί να έχετε διαταραχή ύπνου περιλαμβάνουν τα εξής:

- Δυσκολία στον ύπνο ή χρειάζονται περισσότερα από 30 λεπτά για να κοιμηθείτε τακτικά.
- Δυσκολεύεστε να κοιμάστε όλη τη νύχτα ή ξυπνάτε συχνά στη μέση της νύχτας και δεν μπορείτε να ξανακοιμηθείτε.
- Το ροχαλητό, το λαχάνιασμα ή ο πνιγμός συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ύπνου.
- Νιώθεις ότι πρέπει να κινηθείς όταν χαλαρώνεις. Η κίνηση ανακουφίζει αυτό το συναίσθημα.

- Νιώθεις ότι δεν μπορείς να κοιμηθείς όταν ξυπνάς (Cleveland Clinic, 2023).

Κατά τη διάρκεια της ημέρας, μπορεί να εμφανίσετε επιπλέον σημεία και συμπτώματα που προκαλούνται από την έλλειψη επαρκούς ύπνου, όπως:

- ημερήσια υπνηλία; Παίρνετε συχνούς υπνάκους κατά τη διάρκεια της ημέρας ή κοιμάστε ενώ κάνετε εργασίες ρουτίνας.
- Αλλαγές συμπεριφοράς όπως δυσκολία εστίασης ή προσοχής.
- Αλλαγές διάθεσης όπως ευερεθιστότητα και δυσκολία στη διαχείριση των συναισθημάτων σας.
- Δυσκολία να τηρηθούν οι προθεσμίες ή οι προσδοκίες απόδοσης κατά τη διάρκεια του σχολείου ή της εργασίας.
- Συχνά ατυχήματα ή πτώσεις (Cleveland Clinic, 2023).

Πώς διαγιγνώσκονται οι διαταραχές ύπνου;

Για να κάνει μια διάγνωση, ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα χρησιμοποιήσει το ιατρικό σας ιστορικό, το ιστορικό ύπνου σας και μια φυσική εξέταση. Μπορεί επίσης να κάνετε μια μελέτη ύπνου (πολυσυπνογραφία). Οι πιο συνηθισμένοι τύποι μελετών ύπνου παρακολουθούν και καταγράφουν δεδομένα για το σώμα σας κατά τη διάρκεια μιας ολόκληρης νύχτας ύπνου. Τα δεδομένα περιλαμβάνουν:

- Αλλαγές εγκεφαλικών κυμάτων
- Κινήσεις των ματιών
- Ρυθμός αναπνοής
- Πίεση αίματος
- Καρδιακός ρυθμός και ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς και άλλων μυών (MedlinePlus, 2020).

Άλλοι τύποι μελετών ύπνου μπορεί να ελέγχουν πόσο γρήγορα κοιμάστε κατά τη διάρκεια του ημερήσιου ύπνου ή εάν είστε σε θέση να παραμένετε ξύπνιοι και σε εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας (MedlinePlus, 2020).

Διαταραχές σε άτομα τρίτης ηλικίας

Στα ηλικιωμένα άτομα παρατηρούνται ορισμένες διαταραχές στον ύπνο λόγω της ελάττωσης μέχρι και εξαφάνισης των σταδίων του ύπνου NREM καθώς επίσης και μείωση της ποσότητας του REM ύπνου, συχνές νυχτερινές αφυπνίσεις και

μικρής ημερήσιας διάρκειας ύπνου (Ηλιάδης, X., et al, 2015). Άλλες αιτίες για την στέρηση του ύπνου στους ηλικιωμένους είναι οι σωματικοί πόνοι ή ασθένεια, η φαρμακευτική αγωγή, η έλλειψη σωματικής άσκησης, αλλά και οι ψυχολογικές διαταραχές. Τα προβλήματα του ύπνου επηρεάζουν όχι μόνο την ανάπαυλα αλλά και διάφορες πτυχές της ζωής των ηλικιωμένων ανθρώπων. Αυτές οι διαταραχές συνδέονται με την ποιότητα ζωής και την υγεία τους. Έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη μνήμη, το καρδιαγγειακό σύστημα, το νευρικό σύστημα, την κοινωνική συμπεριφορά και συνολικά στην ποιότητα ζωής τους. Οι διαταραχές του ύπνου στους ηλικιωμένους έχουν αρνητικές επιπτώσεις που μπορούν να χωριστούν σε σωματικές, ψυχολογικές και κοινωνικο-οικονομικές κατηγορίες (Ηλιάδης, X., et al, 2015).

Έλλειψη μελατονίνης στους ηλικιωμένους

Τα επίπεδα μελατονίνης μειώνονται με την ηλικία, επομένως οι ηλικιωμένοι ενήλικες είναι πιο επιρρεπείς να υποφέρουν από ανεπαρκή επίπεδα μελατονίνης (Xie, Z., et al, 2017). Καθώς κάποιος μεγαλώνει, η ικανότητα ύπνου μειώνεται και κατά συνέπεια αυξάνονται σταδιακά τα περιστατικά διαταραχών ύπνου (Xie, Z., et al, 2017). Η αρχιτεκτονική του ύπνου αρχίζει να αλλάζει κατά τη διάρκεια της μέσης ηλικίας, με αποτέλεσμα τη δραματική μείωση του ύπνου με μη γρήγορες κινήσεις των ματιών (NREM) (Xie, Z., et al, 2017). Αντίθετα, η ποσότητα του ύπνου ταχείας κίνησης των ματιών (REM) μειώνεται μόνο ελαφρώς (Xie, Z., et al, 2017). Έτσι, η μειωμένη έκκριση μελατονίνης μπορεί να εμπλέκεται στον μηχανισμό της αϋπνίας (Xie, Z., et al, 2017). Διαπιστώνεται ότι υπάρχει σχέση μεταξύ ανεπάρκειας μελατονίνης ή διαταραχής των ρυθμών της και αυξημένου επιπολασμού διαταραχών ύπνου με την πάροδο της ηλικίας. Επιπλέον, η έλλειψη έκθεσης σε έντονο φως στα ιδρύματα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της απέκκρισης 6-σουλφατοξυμελατονίνης (κύρια μέτρηση της μελατονίνης στα ούρα) σε μεγάλη ηλικία. Συμπερασματικά, η ανεπάρκεια μελατονίνης φαίνεται να είναι μια βασική μεταβλητή στη συχνότητα των διαταραχών ύπνου στους ηλικιωμένους και η θεραπεία υποκατάστασης μελατονίνης μπορεί να αποδειχθεί ευεργετική (Haimov, I., et al, 1994).

2.5 Τρόποι αντιμετώπισης

Φωτοθεραπεία

Η φωτοθεραπεία που περιλαμβάνει έκθεση σε τυπικό λευκό και μπλε φως καθ' όλη τη διάρκεια της υποκειμενικής ημέρας διορθώνει την καθυστέρηση του χρόνου ύπνου (Vasey, et al, 2021). Η κατάλληλη έκθεση στο φως κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης περιόδου μειωμένου φωτός διόρθωσε τον ανώμαλο

ρυθμό μελατονίνης σε αυτά τα άτομα (Vasey, et al, 2021). Μελέτες έχουν δείξει ότι το νυχτερινό φως προκαλεί αποσυγχρονισμό της κορτιζόλης, της θερμοκρασίας του σώματος και των ρυθμών μελατονίνης καθώς και μειωμένη παραγωγή μελατονίνης (Vasey, et al, 2021). Ο περιορισμός της έκθεσης στο φως μικρού μήκους κύματος έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την καθυστέρηση έναρξης του ύπνου κατά 7 λεπτά, βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου και αυξάνει την εγρήγορση το επόμενο πρωί (Vasey, et al, 2021).

Εξωγενής μελατονίνη

Εκτός από τη φωτοθεραπεία, η εξωγενής συμπλήρωση μελατονίνης σε κατάλληλους χρόνους αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική στη βελτίωση των υποκειμενικών, αλλά όχι αντικειμενικών παραμέτρων ύπνου (Vasey, et al, 2021). Απορροφάται γρήγορα και φθάνει στη μέγιστη συγκέντρωση εντός περίπου 40 λεπτών από τη χορήγηση (Poza, J. J., et al, 2022). Η πρόσληψη τροφής καθυστερεί την απορρόφηση. Παρουσιάζει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα (3%-33%) λόγω της ηπατικής πρώτης διόδου. Πάνω από το 90% της κυκλοφορούσας μελατονίνης μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η μελατονίνη υφίσταται αρχικά 6-υδροξυλίωση από τα κυτοχρώματα P450, κυρίως το CYP1A2. Αυτή η αντίδραση είναι συζευγμένη μεθειικό άλας και, σε μικρότερο βαθμό, με γλυκουρονικό οξύ. Αυτά τα συζυγή απεκκρίνονται στα ούρα. (Poza, J. J., et al, 2022). Τα παρασκευάσματα μελατονίνης μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα του ύπνου σε σχέση με την καθυστέρηση έναρξης του ύπνου, την αποτελεσματικότητά του αλλά και την διάρκειά του (Brzezinski, A., et al, 2005). Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις που προάγουν τον ύπνο από μέτριες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις μελατονίνης ορού υποδηλώνουν ότι η ορμόνη μπορεί να έχει φυσιολογικό ρόλο στην έναρξη και τη διατήρηση του ύπνου (Brzezinski, A., et al, 2005). Η εξωγενής μελατονίνη μπορεί να έχει κάποια χρήση στη θεραπεία της αϋπνίας, ιδιαίτερα εκείνης που σχετίζεται σε ηλικιωμένα άτομα με νυχτερινή ανεπάρκεια μελατονίνης ή με μη φυσιολογικό πρότυπο έκκρισης μελατονίνης (Brzezinski, A., et al, 2005). Η βέλτιστη δόση και ο χρόνος χορήγησης μελατονίνης χρήζουν περαιτέρω οριοθέτησης (Brzezinski, A., et al, 2005). Η μελατονίνη όπως θα διαπιστωθεί παρακάτω είναι αποτελεσματική για τη βελτίωση της αϋπνίας, των SBDs, των κεντρικών διαταραχών της υπερυπνίας, των CRSWD και των παραυπνιών χωρίς σωματική εξάρτηση, εθισμό και άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Xie, Z., et al, 2017)..

Επίδραση της μελατονίνης στην αϋπνία

Κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι η μελατονίνη είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία της αϋπνίας σε ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των παιδιών με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού, των εφήβων με κατάθλιψη, γυναίκες με

προεμνηνοροϊκή δυσφορική διαταραχή, υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν βήτα-αναστολείς αλλά και παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (Xie, Z., et al, 2017). Μηχανιστικά, τα επίπεδα ανθρώπινης ενδογενούς μελατονίνης αρχίζουν να αυξάνονται περίπου 2 ώρες πριν από τη φυσική έναρξη του ύπνου και κορυφώνονται περίπου 5 ώρες αργότερα. Η ψυχοφυσιολογική αϋπνία (PPI) – αϋπνία που διαιωνίζεται τόσο από ψυχολογικούς όσο και από φυσιολογικούς παράγοντες – συνήθως παρουσιάζεται με ιστορικό ωρών για να αποκοιμηθείς και με εξαιρετική δυσκολία να ξυπνήσεις το πρωί για το σχολείο ή τη δουλειά. Η μελατονίνη μεταβάλλει συγκεκριμένες πτυχές της αρχιτεκτονικής του ύπνου, βελτιώνοντας έτσι την ποιότητα του ύπνου. Οι β-αναστολείς καταστέλλουν την ενδογενή νυχτερινή έκκριση μελατονίνης, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την αναφερόμενη παρενέργεια της αϋπνίας. Σε αυτούς τους ασθενείς, η συμπλήρωση μελατονίνης αύξησε σημαντικά τον συνολικό χρόνο ύπνου, βελτίωσε την αποτελεσματικότητα του ύπνου και μείωσε την καθυστέρηση έναρξης του ύπνου στο Στάδιο 2. Η εξωγενής μελατονίνη μπορεί να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά την αϋπνία μιμούμενη τη φυσική ενδογενή μελατονίνη, δεσμεύοντας τους ίδιους υποδοχείς και ενεργοποιώντας τις ίδιες οδούς. Η μελατονίνη και οι αγωνιστές μελατονίνης παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της αϋπνίας ενεργοποιώντας τους υποδοχείς MT1 και MT2 μελατονίνης (Xie, Z., et al, 2017). Ενεργοποιώντας τους υποδοχείς MT1 και MT2, η μελατονίνη και οι μη εκλεκτικοί αγωνιστές των υποδοχέων MT1/MT2 έχουν δείξει ότι βελτιώνουν την ποιότητα του ύπνου, αυξάνουν τον συνολικό χρόνο ύπνου, βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα του ύπνου και μειώνουν την καθυστέρηση έναρξης ύπνου σε ασθενείς με αϋπνία (Xie, Z., et al, 2017).

Επίδραση της μελατονίνης στη μείωση των επιπλοκών που προκαλούνται από αναπνευστικές διαταραχές που σχετίζονται με τον ύπνο (Sleep-related Breathing Disorders- SBDs)

Η μελατονίνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις επιπλοκές που προκαλούνται από τα SBDs τόσο σε ζωικά μοντέλα, όσο και σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. (Xie, Z., et al, 2017). Μπορεί να προστατεύσει την καρδιά από διάφορα προβλήματα. Συγκεκριμένα, μπορεί να βοηθήσει να μειωθεί η υπερτροφία της καρδιάς που προκαλείται από προβλήματα αναπνοής κατά τον ύπνο (Xie, Z., et al, 2017). Επίσης, μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή στην καρδιά, να βελτιώσει τη λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων και να βοηθήσει στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (Xie, Z., et al, 2017). Προλαμβάνει καρδιαγγειακά προβλήματα που σχετίζονται με τις διαταραχές στη διαδικασία του ύπνου (Xie, Z., et al, 2017). Η μελατονίνη φαίνεται να έχει δυνητικά θεραπευτικά οφέλη, αλλά χρειάζονται περισσότερες μεγάλης κλίμακας κλινικές δοκιμές για να επιβεβαιωθούν αυτά τα αποτελέσματα (Xie, Z., et al, 2017)

Επίδραση της μελατονίνης στην υπερυπνία

Η μελατονίνη μπορεί να είναι μια νέα λύση για να βελτιωθούν τα προβλήματα κεντρικής υπερυπνίας (Xie, Z., et al, 2017). Φαίνεται να επηρεάζει τον ύπνο στα πλαίσια της ναρκοληψίας, ένα πρόβλημα που συνδέεται με διαταραχές στη ροή του ύπνου (Xie, Z., et al, 2017). Οι μεταβολές στο στάδιο του ύπνου REM σε ανθρώπους με ναρκοληψία είναι παρόμοιες με αυτές που συμβαίνουν σε ανθρώπους που έχουν προβλήματα αναπνοής κατά τον ύπνο (Xie, Z., et al, 2017). Η μελατονίνη μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση του ύπνου REM και σε ασθενείς με προβλήματα υπερυπνίας (Xie, Z., et al, 2017). Επιπλέον, φαίνεται να βελτιώνει τον ρυθμό του ύπνου, βοηθώντας στην αντιμετώπιση της υπνηλίας σε ανθρώπους που εργάζονται σε βάρδιες αλλά και ασθενείς με κρανιοφαρυγγίωμα που παρουσιάζουν αλλοιωμένο κερκάδιο πρότυπο φαίνεται να επωφελούνται από τη μελατονίνη (Xie, Z., et al, 2017). Άνθρωποι με νόσο του Πάρκινσον φαίνεται να έχουν προβλήματα υπερυπνίας που σχετίζονται με ανισορροπίες στη μελατονίνη (Xie, Z., et al, 2017). Άνθρωποι που έχουν νόσο του Πάρκινσον και έχουν προβλήματα υπερυπνίας κατά τη διάρκεια της ημέρας, δείχνουν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα μελατονίνης στο σώμα τους σε σύγκριση με άτομα που δεν έχουν αυτό το πρόβλημα (Xie, Z., et al, 2017). Η θεραπεία με μελατονίνη φαίνεται να προστατεύει τα νευρικά κύτταρα που παράγουν ντοπαμίνη και να ρυθμίζει την καταστολή του μεταφορέα ντοπαμίνης σε ένα πειραματικό μοντέλο πάρκινσον (Xie, Z., et al, 2017). Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η μελατονίνη μπορεί να προστατεύει τον εγκέφαλο σε μοντέλο που προσομοιώνει αυξημένη έλλειψη οξυγόνου κατά τη γέννηση, καθώς επίσης μπορεί να επηρεάσει ορισμένες ουσίες στο αίμα που σχετίζονται με τη φλεγμονή (Xie, Z., et al, 2017). Επιπλέον, η μελατονίνη φαίνεται να επηρεάζει θετικά ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη μνήμη και την προστασία των νευρώνων (Xie, Z., et al, 2017). Αυτές οι μελέτες ενισχύουν την ιδέα ότι η μελατονίνη μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην προστασία των νευρώνων και στην αντιμετώπιση της νευρολογικής ζημιάς που σχετίζεται με τις οξειδωτικές διαδικασίες (Xie, Z., et al, 2017). Η μελατονίνη ενδεχομένως μπορεί να παρουσιαστεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία με χαμηλό επίπεδο παρενεργειών για τη βελτίωση των προβλημάτων ύπνου σε αυτές τις καταστάσεις (Xie, Z., et al, 2017).

Επίδραση της μελατονίνης στις διαταραχές του κερκάδιου ρυθμού ύπνου-εγρήγορσης

Η άσκηση επηρεάζει τον ρυθμό της μελατονίνης στο σώμα μας, το οποίο είναι ο ρυθμός του ύπνου και του ξύπνηματος. Ένα σώμα που γυμνάζεται καθημερινά έχει καλύτερο ρυθμό ύπνου και ξύπνηματος σε σχέση με ένα σώμα που δεν γυμνάζεται. Ειδικά, η άσκηση το βράδυ μπορεί να καθυστερήσει λίγο την ώρα

που νιώθουμε ότι είμαστε έτοιμοι για ύπνο, αλλά δεν επηρεάζει τόσο την πτώση της μελατονίνης όταν προσπαθούμε να ξυπνήσουμε το πρωί. Η άσκηση βοηθάει το σώμα να έχει καλύτερο ρυθμό ύπνου και ξυπνήματος, ακόμα και σε πολύ φωτεινές συνθήκες. Αυτή η αλλαγή συμβαίνει επειδή η άσκηση ενεργοποιεί το σύστημα μας που ελέγχει την επίδραση του φωτός στον ρυθμό ύπνου. Άρα, η μελατονίνη μπορεί να βοηθήσει στο να βελτιωθεί ο ρυθμός του ύπνου και να κάνει τον ύπνο μας πιο αποτελεσματικό. Υπάρχουν συγκεκριμένα μέρη στον εγκέφαλο που ανταποκρίνονται στη μελατονίνη. Αυτά τα μέρη επηρεάζουν το ρολόι του σώματος, γνωστό και ως SCN. Η μελατονίνη μπορεί να επηρεάσει αυτό το ρολόι στον εγκέφαλο, όπως φαίνεται από τις μετατοπίσεις του ρυθμού του στους νευρώνες του SCN. Μπορεί να θεωρηθεί σαν ένα είδος "διακόπτη" που βοηθάει το σώμα να πάει για ύπνο, αυξάνοντας την πιθανότητα να κοιμηθείς και ρυθμίζοντας το εσωτερικό ρολόι του σώματος (Xie, Z., et al, 2017).

Επίδραση της μελατονίνης στην παραϋπνία

Η μελατονίνη, μπορεί να βοηθήσει σε περιπτώσεις διαταραχής συμπεριφοράς του ύπνου (RBD). Ανθρώποι που έπαιρναν μελατονίνη είχαν λιγότερους τραυματισμούς και παρενέργειες σε σύγκριση με την κλοναζεπάμη (μια βενζοδιαζεπίνη, όπου θεωρείται η θεραπεία πρώτης γραμμής για την RBD). Και τα δύο βοηθούν στη μείωση των προβλημάτων ύπνου, αλλά η μελατονίνη φαίνεται να έχει λιγότερες παρενέργειες. Μια μικρή μελέτη έδειξε ότι η μελατονίνη και η χορήγησή της με 3mg την νύχτα μπορεί να μειώσει τον ύπνο REM χωρίς να προκαλεί ατονία, ενώ βοηθάει και στη μείωση των συμπτωμάτων της RBD. Η μελατονίνη φαίνεται να είναι ασφαλέστερη και πιο εύκολη στη χρήση από την κλοναζεπάμη, ιδίως για ηλικιωμένα άτομα που παίρνουν πολλά φάρμακα, επειδή προκαλεί λιγότερες παρενέργειες και δεν αλληλεπιδράει τόσο πολύ με άλλα φάρμακα (Xie, Z., et al, 2017).

Sleep disorders	Benefits
Insomnia	• Improves sleep quality
	• Increases total sleep time
	• Improves sleep efficiency
	• Decreases sleep onset latency
SBDs	• Lowers blood pressure
	• Increases blood flow in poorly perfused tissues
	• Anti-hypertensive effects
	• Cardiovascular disease management
Central disorders of hypersomnolence	• Decreases plasma TNF-alpha and IL-1-beta levels
	• Increases BDNF, S100B, and IL-10
	• Prevents dopamine neuronal loss or dopamine transporter down-regulation
	• Anti-apoptotic effects
CRSWDs	• Reduces nocturnal activity
	• Reduces activity and position changes during naps
	• Modulates the circadian rhythm of the sleep-wake cycle
	• Improves sleep efficiency
Parasomnias	• Decreases muscle tonicity during REM sleep
	• Reduces injuries;
	• Fewer adverse effects

Σχήμα 5 : Λειτουργίες της μελατονίνης (Xie, Z., et al, 2017).

Η μελατονίνη παρόλα τα οφέλη της δεν ενδείκνυται σε όλες τις περιπτώσεις και μία από αυτές είναι στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.

Επίδραση της μελατονίνης σε άτομα που πάσχουν από σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Η χρήση μελατονίνης μπορεί να αυξήσει τα κινητικά συμπτώματα τη νύχτα. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η μελατονίνη μπορεί να μειώσει τη ντοπαμινεργική μετάδοση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου η μελατονίνη και η ντοπαμίνη αλληλεπιδρούν (Whittom, S., et al, 2010). Είναι γνωστό ότι η ντοπαμίνη μειώνεται τη νύχτα όταν η μελατονίνη αυξάνεται. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποδηλώνουν προβλήματα με τη ντοπαμινεργική λειτουργία σε διάφορες καταστάσεις, όπως στο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών αλλά και στις περιοδικές κινήσεις των ποδιών κατά τον ύπνο. Φαρμακολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα φάρμακα που επηρεάζουν τη ντοπαμίνη μπορεί να επιδεινώσουν την κινητική ανησυχία, ενώ άλλα μπορεί να βοηθήσουν στη μείωσή της (Whittom, S., et al, 2010). Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο νωτιαίος μυελός μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των κινήσεων που συμβαίνουν κατά τον ύπνο. Αυτό είναι εμφανές σε ασθενείς με πλήρη διακοπή του νωτιαίου μυελού (Whittom, S., et al, 2010). Επίσης, μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έδειξαν ότι η μείωση της αναστολής από τον εγκέφαλο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες κινήσεις. Αυτή η αναστολή μπορεί να προέρχεται από κάποιους ειδικούς νευρώνες στον εγκέφαλο. Συγκεκριμένα, αυτή η περιοχή συνδέεται με τον νωτιαίο μυελό και έχει κοινά σημεία με τον εγκέφαλο που ελέγχει τη δράση

της ντοπαμίνης. Τα πειράματα σε ζώα επιβεβαιώνουν αυτήν την ιδέα. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, η χρήση μελατονίνης θα μπορούσε να μειώσει αυτήν την αναστολή από τον εγκέφαλο και να βοηθήσει στην αύξηση των κινήσεων που συμβαίνουν κατά τον ύπνο. Αυτό, σε συνδυασμό με τη μείωση της ντοπαμίνης, θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η μελατονίνη μπορεί να βοηθήσει σε ασθενείς με αυτό το σύνδρομο (Whitton, S., et al, 2010). Η επίδραση της μελατονίνης σε ασθενείς με προβλήματα ύπνου ανακαλύπτει ότι η χρήση της μπορεί να επηρεάσει το σύνδρομο ανήσυχων κινήσεων των ποδιών (RLS). Αυτό σημαίνει ότι η μελατονίνη μπορεί να κάνει το RLS χειρότερο, ενδεχομένως να δυσκολεύει τον ύπνο (Whitton, S., et al, 2010). Όμως, η έκθεση σε έντονο φως μπορεί να βοηθήσει ορισμένα άτομα που αισθάνονται κινήσεις στα πόδια τους. Το φως που έχει μεγάλη ένταση μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της ανεπιθύμητης αίσθησης στα πόδια κατά τη διάρκεια της νύχτας σε ανθρώπους που έχουν προβλήματα ύπνου (Whitton, S., et al, 2010). Αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή το έντονο φως επηρεάζει τη διάθεση, βελτιώνοντας την ψυχολογική κατάσταση σε ανθρώπους που κοιμούνται κανονικά (Whitton, S., et al, 2010). Έτσι, αυτό το έντονο φως μπορεί να αλλάξει τον τρόπο που κάποιος αισθάνεται τη δυσφορία στα πόδια κατά τη διάρκεια του RLS λόγω του πώς επηρεάζει την ψυχολογική διάθεση (Whitton, S., et al, 2010). Το γεγονός ότι δεν φάνηκε να έχει μεγάλη επίδραση στα κινητικά συμπτώματα χρήζει προσοχής. Ίσως η μείωση της μελατονίνης να μην επαναφέρει αμέσως τη ντοπαμινεργική λειτουργία. Είναι σημαντικό να μελετήσουμε την επίδραση του έντονου φωτός για πολλές ημέρες ή ακόμη και εβδομάδες πριν βγάλουμε κάποιο συμπέρασμα (Whitton, S., et al, 2010). Παραδείγματα ατόμων δείχνουν ότι η θεραπεία με έντονο φως μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματά τους. Συνιστάται να γίνουν περισσότερες μελέτες για να κατανοηθεί καλύτερα πώς ακριβώς η θεραπεία με φως επηρεάζει το RLS και ποιοι ασθενείς θα μπορούσαν να επωφεληθούν από αυτήν (Whitton, S., et al, 2010).

III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παραπάνω ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε προκύπτει η σημαντικότητα της παραγωγής της μελατονίνης στον ανθρώπινο οργανισμό με τον κατάλληλο τρόπο. Η μελατονίνη, εκτός από την ευεργετική επίδρασή της στον ύπνο, αποδείχθηκε ότι συμβάλλει στη θεραπεία πολλών ασθενειών, λόγω των αντιοξειδωτικών της ιδιοτήτων και της επίδρασής της σε φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Η παραγωγή της αυξάνεται κατά τη διάρκεια του σκοταδιού, ενώ η έκθεση σε φυσικό ή τεχνητό φως μπορεί να επηρεάσει τους κirkάδιους ρυθμούς αρνητικά. Επίσης ο αποσυγχρονισμός των κirkάδιων ρυθμών θα οδηγήσει στο γνωστό σύνδρομο "jet lag". Όλα αυτά με την σειρά τους καταλήγουν στο πλέον πολύ σύνηθες πρόβλημα των σύγχρονων ανθρώπων που είναι οι διαταραχές του ύπνου.

Η μελατονίνη επηρεάζει τους κirkάδιους ρυθμούς, τη θερμοκρασία του σώματος και την έκκριση ορμονών, επομένως είναι σημαντικό να προτιμάται η ενδογενής παραγωγή της. Η διατήρηση της φυσιολογικής παραγωγής μελατονίνης ενδογενώς μπορεί να αποτρέψει διαταραχές των κirkάδιων ρυθμών που προκαλούνται από εξωτερικές παρεμβάσεις, όπως η έκθεση σε φως κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Ωστόσο, παρατηρείται ότι και η χρήση εξωγενούς μελατονίνης έχει θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου. Η φωτοθεραπεία είναι επίσης μια εναλλακτική μέθοδος που έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη διόρθωση της καθυστέρησης του ύπνου.

Το θέμα της προτίμησης μεταξύ της εξωγενούς και της ενδογενούς μελατονίνης είναι σημαντικό. Η ενδογενής μελατονίνη προσφέρει πολλαπλά οφέλη όπως αντιοξειδωτικές ιδιότητες, ενίσχυση του ανοσοποιητικού και γαστρεντερικού συστήματος και πρόληψη ορισμένων καρκίνων. Κατά συνέπεια, η ενδογενής μελατονίνη θεωρείται προτιμότερη από την εξωγενή.

Παρόλα αυτά, σε περιπτώσεις που η παραγωγή της μελατονίνης είναι περιορισμένη, η χρήση συμπληρώματος είναι αναγκαία. Ωστόσο, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ατόμου και συνιστάται η συμβουλή ενός ειδικού πριν από τη χρήση.

Τέλος, ενώ πολλές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί στον τομέα αυτό, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω ερευνητική εργασία για να διαπιστωθεί πλήρως η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης της μελατονίνης.

IV. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Agorastos, A., Vasiliadis, M., & Chrousos, G. P. (2023). The human circadian system: physiology, pathophysiology and interactions with sleep and stress reactivity. *Psychiatrike= Psychiatriki*.
2. Amihăesei, I. C., & Mungiu, O. C. (2012). Main neuroendocrine features and therapy in primary sleep troubles. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 116(3), 862–866.
3. Ambesh, P., Shetty, V., Ambesh, S., Gupta, S. S., Kamholz, S., & Wolf, L. (2018). Jet lag: Heuristics and therapeutics. *Journal of family medicine and primary care*, 7(3), 507–510. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_220_17
4. Arendt, J., & Aulinas, A. (2022). Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.
5. Australian Institute of Health and Welfare, (2021). Sleep problems as a risk factor for chronic conditions (Cat. no. PHE 296). Canberra: AIHW. DOI: 10.25816/d2d7-p797
6. Brzezinski, A., Vangel, M. G., Wurtman, R. J., Norrie, G., Zhdanova, I., Ben-Shushan, A., & Ford, I. (2005). Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 9(1), 41-50.
7. Brzezinski, A., Rai, S., Purohit, A., & Pandi-Perumal, S. R. (2021). Melatonin, clock genes, and mammalian reproduction: what is the link?. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13240.
8. Cleveland Clinic, (2023). Sleep Disorders: Types, Causes, Symptoms & Treatment. , <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/11429-sleep-disorders>
9. Foster, R. G. (2021). Melatonin. *Current Biology*, 31(22), R1456-R1458.
10. Green, A., Cohen-Zion, M., Haim, A., & Dagan, Y. (2017). Evening light exposure to computer screens disrupts human sleep, biological rhythms, and attention abilities. *Chronobiology international*, 34(7), 855–865. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1324878>
11. Haimov, I., Laudon, M., Zisapel, N., Souroujon, M., Nof, D., Shlitner, A., ... & Lavie, P. (1994). Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *Bmj*, 309(6948), 167.
12. Hastings, M. H., Maywood, E. S., & Brancaccio, M. (2018). Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(8), 453–469. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0026-z>
13. Haupt, S., Eckstein, M. L., Wolf, A., Zimmer, R. T., Wachsmuth, N. B., & Moser, O. (2021). Eat, Train, Sleep-Retreat? Hormonal Interactions of Intermittent Fasting, Exercise and Circadian Rhythm. *Biomolecules*, 11(4), 516. <https://doi.org/10.3390/biom11040516>
14. Herxheimer, A., & Petrie, K. J. (2002). Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD001520. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001520>

15. Hofman, M.A., Zhou, J.-N. and Swaab, D.F. (1996), Suprachiasmatic nucleus of the human brain: An immunocytochemical and morphometric analysis. *Anat. Rec.*, 244: 552-562.
16. Liu, J., Clough, S. J., Hutchinson, A. J., Adamah-Biassi, E. B., Popovska-Gorevski, M., & Dubocovich, M. L. (2016). MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 56, 361–383. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742>
17. Mytilinaios, D. G., Tsamis, K. I., Nikolakaki, E., & Giannakouros, T. (2012). Distribution of SRPK1 in human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*, 43(1), 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2011.10.002>
18. National Institute of General Medical Sciences. (2023). *Circadian Rhythms Fact Sheet*. Retrieved from <https://www.nigms.nih.gov/education/factsheets/Pages/Circadian-Rhythms.aspx>
19. National Library of Medicine, (2020). *Sleep disorders*. MedlinePlus. , <https://medlineplus.gov/sleepdisorders.html>
20. Paparrigopoulos, O., Kontoaggelos, K. (2002). Μελατονίνη και ψυχικές διαταραχές. *Ψυχιατρική*, 14, 287-302.
21. Paragliola, R. M., Corsello, A., Troiani, E., Locantore, P., Papi, G., Donnini, G., & Pontecorvi, A. (2021). Cortisol circadian rhythm and jet-lag syndrome: evaluation of salivary cortisol rhythm in a group of eastward travelers. *Endocrine*, 73(2), 424–430. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02621-4>
22. Pévet, P. (2002). Melatonin. *Dialogues in clinical neuroscience*, 4(1), 57-72.
23. Phillips, B., Ancoli-Israel, S. *Sleep disorders in the elderly*. *Sleep Medicine*. 2001; 2: 99-114.
24. Poza, J. J., Pujol, M., Ortega-Albás, J. J., & Romero, O. (2022). Melatonin in sleep disorders. *Neurología (English Edition)*, 37(7), 575-585.
25. Poggiogalle, E., Jamshed, H., & Peterson, C. M. (2018). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism: clinical and experimental*, 84, 11–27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
26. Ramsay, S., & Zagorodnyuk, V. (2023). Role of circadian rhythms and melatonin in bladder function in health and diseases. *Autonomic Neuroscience*, 246, 103083. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2023.103083>
27. Skene, D. J., & Arendt, J. (2006). Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Annals of clinical biochemistry*, 43(Pt 5), 344–353. <https://doi.org/10.1258/000456306778520142>
28. Slominski, A. T., Hardeland, R., Zmijewski, M. A., Slominski, R. M., Reiter, R. J., & Paus, R. (2018). Melatonin: A Cutaneous Perspective on its Production, Metabolism, and Functions. *The Journal of investigative dermatology*, 138(3), 490–499. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.025>
29. Tähkämö, L., Partonen, T., & Pesonen, A. K. (2019). Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiology international*, 36(2), 151–170. <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773>
30. Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N., & Fougrou, C. (2017). Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current neuropharmacology*, 15(3), 434–443. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>

31. Vasey, C., McBride, J., & Penta, K. (2021). Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*, 13(10), 3480. <https://doi.org/10.3390/nu13103480>
32. Weissová, K., Škrabalová, J., Skálová, K., Červená, K., Bendová, Z., Miletínová, E., Kopřivová, J., Šonka, K., Dudysová, D., Bartoš, A., & Bušková, J. (2018). Circadian rhythms of melatonin and peripheral clock gene expression in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, 52, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.07.019>
33. Whittom, S., Dumont, M., Petit, D., Desautels, A., Adam, B., Lavigne, G., & Montplaisir, J. (2010). Effects of melatonin and bright light administration on motor and sensory symptoms of RLS. *Sleep Medicine*, 11(4), 351-355.
34. Xie, Z., Chen, F., Li, W. A., Geng, X., Li, C., Meng, X., Feng, Y., Liu, W., & Yu, F. (2017). A review of sleep disorders and melatonin. *Neurological research*, 39(6), 559–565. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>
35. Zisapel N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British journal of pharmacology*, 175(16), 3190–3199. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>
36. Αυγερινού Ε, Κλάδου Κ, Χατζηνικόλα Κ. Οι διαταραχές του ύπνου. *Ηράκλειο*. 2008; 25: 80-81.
37. Βουτσινά Β. Ύπνος και υγεία. *Ιατρική*. 2005; 23(4): 243-247.
38. Δικαίος Δ, Σολδάτος ΚΡ. Ο φυσιολογικός ύπνος. *Ελληνική ιατρική* 2003; 63: 224-227.
39. Ηλιάδης, Χ., Ζιώγου, Θ., & Κουρκούτα, Λ. (2015). Διαταραχές ύπνου στην τρίτη ηλικία. *Scientific Chronicles/Epistimonika Chronika*, 20(1).