

# Wpływ snu na wydzielanie greliny, leptyny i insuliny w kontekście rozwoju chorób cywilizacyjnych

## Effect of sleep on ghrelin, leptin and insulin secretion in the context of development of civilization diseases

MAGDALENA KOZYRA<sup>1/</sup>, JUSTYNA PIWIŃSKA<sup>1/</sup>, KATARZYNA KUREK<sup>1/</sup>, MACIEJ POKAROWSKI<sup>2/</sup>

<sup>1/</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Dietetyki Klinicznej UM w Lublinie

<sup>2/</sup> Zakład Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Sen, to stan organizmu odznaczający się przyjęciem postawy spoczynku, zaprzestaniem aktywności ruchowej, zmniejszoną reaktywnością na bodźce i utratą świadomego kontaktu z otoczeniem. Celem pracy jest prezentacja aktualnego stanu wiedzy dotyczącej wpływu snu na wydzielanie greliny, leptyny i insuliny w kontekście rozwoju chorób cywilizacyjnych, w oparciu o analizę aktualnego piśmiennictwa przedmiotowego polsko- i anglojęzycznego.

W pracy zostały omówione zasady prawidłowej higieny snu oraz jego wpływ na stężenia greliny, leptyny i insuliny. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że zaburzenia snu dotyczą ok. 30-40% światowej populacji. Nieodpowiedni czas trwania snu i jego niska jakość prowadzi do obniżonego samopoczucia i pogorszenia funkcji poznawczych; może zwiększać ryzyko cukrzycy, zaburzeń metabolicznych, otyłości, depresji i wpływać negatywnie na odporność organizmu. Długotrwałe niewysypianie się może prowadzić do spadku poziomu leptyny. Następuje również wzrost poziomu greliny, która nasila uczucie łaknienia oraz zwiększa wydzielanie kortyzolu. Glikokortykosteroid ten wpływa na wzrost stężenia glukagonu i obniżenie wydzielania insuliny. W badaniach wykazano, że deprywacja snu wiąże się ze spadkiem poziomu insuliny. W jednym z nich zaobserwowano, że po 4 nocach z ograniczeniem snu zauważalny był spadek stężenia insuliny w surowicy krwi. Znaczenie w kontekście rozwoju chorób cywilizacyjnych wykazuje również melatonina. Właściwa długość i jakość snu wpływa korzystnie na funkcjonowanie wielu procesów zachodzących w organizmie oraz może zmniejszać ryzyko rozwoju niektórych chorób cywilizacyjnych.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia snu, grelina, leptyna, insulina, choroby cywilizacyjne

Sleep is a condition of the body characterized by the assumption of the resting position, cessation of motor activity, diminished reactivity to stimuli and the loss of conscious contact with the environment. The goal of the study is to present the current state of knowledge on the effect of sleep on the secretion of ghrelin, leptin and insulin based on the analysis of current Polish- and English-language literature.

The study discusses the principles of proper sleep hygiene and the effect of sleep on ghrelin, leptin and insulin concentrations. The results of epidemiological studies show that sleep disorders affect ca. 30-40 percent of the world population. The improper duration and low quality of sleep result in a depressed mood and impaired cognitive functions; furthermore, it can increase a risk of inter alia diabetes, metabolic disorders, obesity and depression, and it adversely affects the immune system. Long-term failure to get enough sleep causes a drop in the leptin level and an increase in the level of ghrelin, which intensifies the feeling of hunger and increases hydrocortisone secretion. This glycocorticosteroid in turn elevates the glucagon concentration and reduces insulin secretion. Sleep deprivation involves a statistically significant drop in the insulin level, which has been demonstrated in studies. Melatonin is also of similar significance in the development of civilization diseases. The proper duration and quality of sleep has a favourable effect on the functioning of many processes occurring in the body and may reduce the risk of some civilization diseases.

**Key words:** sleep disorders, ghrelin, leptin, insulin, civilization diseases

© Hygeia Public Health 2020, 55(3): 99-106

www.h-ph.pl

Nadesłano: 13.07.2020

Zakwalifikowano do druku: 25.09.2020

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

mgr Maciej Pokarowski

Zakład Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Lubartowska 68a/44, 20-094 Lublin

tel. 695 28 47 85, e-mail: maciej.pokarowski@gmail.com

## Wprowadzenie

Choroby cywilizacyjne (*non-communicable diseases* – NCDs), inaczej nazywane chorobami stylu życia, chorobami dietozależnymi czy społecznymi – definiuje się jako niezakaźne, występujące globalnie choroby prowadzące do niepełnosprawności i przedwczesnej śmierci. Ze względu na wzrost częstości ich występo-

wania wraz z rozwojem postępu cywilizacyjnego są określane jako ‘choroby XXI wieku’. Mogą dotyczyć wszystkich grup wiekowych: osób starszych, dorosłych, ale także dzieci. Według WHO, choroby cywilizacyjne stanowią przyczynę 71% wszystkich zgonów na świecie, co oznacza, że umiera na nie 41 mln osób w skali roku [1]. Natomiast w Polsce ok. 46% zgonów

spowodowanych jest chorobami układu krążenia, 27% nowotworami, 5% przewlekłymi chorobami układu oddechowego, a 2% cukrzycą. Szacuje się, że NCDs stanowią 90% wszystkich zgonów w Polsce [2].

Niebagatelny wpływ na rozwój chorób cywilizacyjnych ma styl życia. Według raportu Lalonde'a z 1974 r. stanowi on ponad połowę, bo aż 53% udziału wszystkich czynników zwiększających ryzyko tych chorób; pozostałe to środowisko fizyczne (21%), czynniki genetyczne (16%) i opieka medyczna (10%) [3]. Styl życia, to zakres form i działań jednostki, dotyczących wielu sfer życia takich, jak warunki socjoekonomiczne, poglądy, doświadczenia i codzienne wybory. W jego skład wchodzi sposób odżywiania, aktywność fizyczna, stosowanie używek, dbanie o zdrowie psychiczne i regularne badania profilaktyczne oraz długość snu. Aktualnie wielu badaczy podkreśla zasadność utrzymywania jego prawidłowej higieny. Deprywacja snu, jego zbyt krótki czas trwania czy nadmierna ilość może korelować z ryzykiem występowania schorzeń metabolicznych oraz zaburzeń o podłożu depresyjnym. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że zaburzenia snu dotyczą ok. 30-40% światowej populacji [4, 5]. Badacze uznają, że konieczne jest wdrażanie promocji zdrowego środowiska snu oraz zachowania jego odpowiedniej długości w celu prewencji wielu chorób.

Celem pracy była prezentacja aktualnego stanu wiedzy dotyczącej wpływu snu na wydzielanie greliny, leptyny i insuliny w kontekście rozwoju chorób cywilizacyjnych. Praca powstała w oparciu o analizę aktualnego piśmiennictwa przedmiotowego polsko- i anglojęzycznego, z uwzględnieniem obowiązujących wytycznych klinicznych.

## Higiena snu

Sen jest nieodzownym elementem życia ludzi, tak samo naturalnym jak oddychanie czy odżywianie. Niezaspokajanie tej potrzeby fizjologicznej wiąże się z niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi. Szereg badań wskazuje na zależność pomiędzy deprywacją snu a ryzykiem rozwoju wielu chorób. Na jego jakość wpływają następujące czynniki: dieta i czas spożywania ostatniego posiłku, wilgotność i temperatura pomieszczenia, w którym się śpi, narażenie na działanie światła niebieskiego przed snem oraz ekspozycja na światło dzienne w ciągu dnia, drzemki, poziom hałasu podczas snu oraz aktywność fizyczna. Optymalny czas snu, rekomendowany dla osób dorosłych wynosi 7-9 godzin [6].

Ogromne znaczenie ma sposób odżywiania, w tym także spożywanie poszczególnych pokarmów. Kofeina dostarczona na mniej niż 6 godzin przed snem zaburza czas trwania snu i jego jakość [7]. Alkohol również wpływa pośrednio negatywnie na sen, poprzez

ingerencję w wydzielanie melatoniny – hormonu odpowiedzialnego za rytm dobowy człowieka [8].

Ze względu na gorsze zasypianie, należy ograniczyć spożycie zbyt dużej ilości napojów bezpośrednio przed snem. Ostatni posiłek nie powinien być ciężkostrawny, pikantny i o wysokim indeksie glikemicznym. Dodatkowo powinien być spożywany najpóźniej na 2 godziny przed snem. Spanie w ciągu dnia również może zaburzać czas snu. Badania wskazują, że bezpieczny czas drzemek nie powinien przekraczać 30 minut [9].

Kolejny aspekt to aktywność fizyczna, która pozytywnie wpływa na sen, jednak zbyt intensywny wysiłek tuż przed snem może go zaburzyć [10].

Pomieszczenie, w którym się śpi, powinno być odpowiednio przygotowane – temperatura powinna oscylować w granicach 20-26°C, natomiast wilgotność rekomendowana jest na poziomie 50% [11].

W ciągu dnia warto korzystać ze światła dziennego, ponieważ według badań ekspozycja na światło słoneczne korzystnie wpływa na leczenie bezsenności i poprawia efektywność snu [12, 13]. Natomiast wieczorem nie jest wskazane korzystanie z urządzeń emitujących światło niebieskie, np. pochodzące ze światła żarówek. Znaczenie ma również jasność i temperatura barwy ekranu. Wykazano niekorzystny wpływ tych czynników na wydzielanie melatoniny oraz jakość snu [14-16].

Z biologicznego punktu widzenia istnieje prawdopodobieństwo, że długotrwała, nocna ekspozycja na wyższe poziomy hałasu może przyczynić się do negatywnych konsekwencji zdrowotnych takich, jak np. choroby układu krążenia. Ostatnie badania epidemiologiczne wykazały silniejszy związek nocnej ekspozycji na hałas z negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi w porównaniu z narażeniem na hałas w ciągu dnia [17].

Brak snu, zaburzenia rytmu okołodobowego oraz zmiany zachowań żywieniowych i aktywności fizycznej, to jedne z głównych czynników ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych. Są one wymieniane w wielu badaniach nad związkiem między pracą nocną a tymi chorobami. Praca zmianowa niewątpliwie wpływa na rytm dobowy człowieka i wewnętrzne procesy przez niego kontrolowane takie, jak geny zegarowe odpowiedzialne za proliferację komórek i wydzielanie melatoniny. Te zakłócenia przyczyniają się do stanów zapalnych i onkogenezy. Wykazano związek pracy w nocy ze zwiększonym ryzykiem chorób nowotworowych, szczególnie rakiem piersi [18]. Dodatkowo istnieją publikacje wskazujące na korelację między pracą zmianową a ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Słabą korelację wykazano natomiast z chorobą niedokrwienną serca, zawałem mięśnia

sercowego i udarem niedokrwiennym. Najwięcej badań potwierdza wzrost ryzyka otyłości i cukrzycy typu II z tym rodzajem pracy [19]. Praca zmianowa jest uznawana także jako czynnik złej kontroli cukrzycy, której markerem jest stężenie hemoglobiny glikozylowanej (HbA1c) [20]. Ponadto niektóre badania wykazały związek ze zwiększonym spożyciem pokarmów bogatych w węglowodany oraz zmianami parametrów lipidowych, szczególnie poziomu trójglicerydów [21].

### Rytm okołodobowy – wpływ melatoniny i kortyzolu

Melatonina (inaczej *N-acetylo-5-metoksytryptamina*) jest hormonem naturalnie wydzielanym przez szyszynkę znajdującą się pod blaszką czworaczą mózgu. Substratem do produkcji melatoniny jest tryptofan, a jej biosynteza zachodzi w pinealocytach. Oprócz szyszynki, początkowo wierzono, że jeszcze tylko siatkówka oka jest w stanie syntetyzować melatoninę. Teraz ten pogląd znacząco się zmienił, gdyż odkryto, że inne organy również mają zdolność do produkcji tego hormonu [22]. Istotą działania melatoniny na nasz rytm dobowy, wpływ na jądro nadskrzyżowaniowe (*suprachiasmatic nucleus* – SCN) położone w podwzgórzu mózgowia nad skrzyżowaniem wzrokowym, poprzez znajdujące się na SCN receptory MT1 oraz MT2 dla melatoniny [23]. Oprócz wpływu na sen i pobudzenie SCN hormon ten wpływa także na temperaturę ciała człowieka czy aktywność trawienną. Światło jest głównym czynnikiem stymulującym SCN, a także działa hamująco na wydzielanie melatoniny. Brak uczucia senności w ciągu dnia spowodowany jest zmniejszeniem produkcji melatoniny. Sam poziom melatoniny w ciągu dnia jest bardzo niski, nie tylko przez brak jej syntezy, ale także ponieważ bardzo łatwo i szybko jest ona metabolizowana, więc szybko spada jej poziom po zaprzestaniu jej syntezy po nocy. Najgwałtowniejszy wzrost senności obserwuje się po 2 godzinach od rozpoczęcia wydzielania przez szyszynkę melatoniny [24]. Jakikolwiek światło, które pojawia się w nocy (choćby to sztuczne) hamuje wydzielanie melatoniny [25]. Poziom melatoniny nie jest powszechnie sprawdzany laboratoryjnie. Jeśli jednak – sprawdza się jej poziom w surowicy, ślinie oraz moczu. W moczu bada się poziom metabolitu melatoniny – 6-sulfatoksymeltoniny (aMT6s). Jego największe stężenie jest ok. 4-8 nad ranem. W surowicy krwi, melatonina aż 2 razy osiąga szczytowe wartości. Raz ok. 1-2 w nocy, a drugi raz ok. 5 nad ranem.

Wzrost stężenia melatoniny szacuje się już ok. godziny 21, a gwałtowny spadek o 8 rano. 50% swojego maksymalnego stężenia melatonina osiąga ok. północy [26]. Melatoninę, oprócz naturalnie syntetyzowanej u zwierząt, można spotkać także wśród roślin. Znaczne ilości melatoniny wykryto m.in. w orzechach

i ziołach. Z części jadalnych roślin – owoce zawierają znacznie mniej melatoniny niż ich nasiona i liście [27]. Z kolei w produktach pochodzenia zwierzęcego, wyższą zawartość melatoniny można znaleźć w jajkach i rybach, a mniejszą w mięsie [28].

Melatonina ma też znaczenie w zakresie chorób cywilizacyjnych. Ma działanie antyutleniające oraz wpływa pozytywnie na odporność organizmu poprzez SCN. W związku z tym ma też swoje udowodnione działania przeciwnowotworowe. Wiele badań wskazuje, że wyższe poziomy melatoniny są w stanie działać prewencyjnie albo spowalniająco na wzrost nowotworów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [29]. Co więcej, fizjologicznie dochodzi do antagonizmu między melatoniną a insuliną. Pierwsze takie doniesienia pojawiły się w latach 70. XX w., kiedy stwierdzono wzrost poziomu insuliny po pinealektomii [30, 31]. Jednakże pojawiają się kontrowersje co do wpływu melatoniny na insulinę. Naukowcy odkrywają sprzeczne zależności pomiędzy tymi dwoma hormonami. Większość ich jednak mówi o ich działaniu antagonistycznym [32].

Kortyzol, znany również jako hormon stresu/brzasku, jest hormonem steroidowym wytwarzanym przez korę nadnerczy uprzednio stymulowaną przez hormon adrenokortykotropowy (ACTH). Podobnie jak ACTH, kortyzol w godzinach porannych wykazuje najwyższe stężenia, a najniższe w wieczornych. Jest to hormon, który odpowiedzialny jest za szereg funkcji takich, jak: glukoneogeneza, zwiększanie poziomu glukozy we krwi, przyspieszenie rozpadu ciał ketonowych i kwasów tłuszczowych [33]. Utrzymujący się wysoki poziom kortyzolu może powodować takie skutki, jak otyłość, zmniejszenie mineralizacji kości, zaburzenia pamięci krótkotrwałej, wzrost ryzyka zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego czy zwiększenie powikłań cukrzycy [34]. Największe stężenie kortyzolu we krwi pojawia się ok. 30 minut po przebudzeniu. W ciągu dnia poziom hormonu spada, a w godzinach wieczornych osiąga najmniejsze wartości. Poziom kortyzolu zaczyna ponownie rosnąć w drugiej fazie snu. U osób, które cierpią na bezsenność, poziom kortyzolu we krwi jest znacznie wyższy niż u zdrowych osób [34]. Zaburzenia snu, oprócz wpływu na kortyzol, mogą także zwiększać poziom czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), interleukiny 10 (IL-10) oraz białka C-reaktywnego (CRP). Z tych trzech, jedynie IL-10 ma działanie hamujące inne cytokiny (działanie przeciwzapalne), a pozostałe są cytokinami zapalnymi [35].

### Sen a regulacja łaknienia

Apetyt regulowany jest przez interakcję między sygnałami metabolicznymi i hormonalnymi a mechanizmami nerwowymi. Jądro łukowate podwzgórza ma dwa przeciwstawne zestawy obwodów

neuronów, stymulujące i hamujące apetyt. W jądrach bocznych podwzgórza znajduje się ośrodek głodu, natomiast w jądrach podkorowych ośrodek sytości. Zidentyfikowano kilka obwodowych hormonów wpływających na te regiony, m.in. leptynę i grelinę.

Leptyna jest hormonem odpowiadającym za uczucie sytości, kodowanym przez gen LEP, zlokalizowany na chromosomie 7, który transkrybuje peptyd o dł. 167 aminokwasów o masie cząsteczkowej 16 kD [36]. Jej wydzielanie ma charakter pulsacyjny, który cechuje wyraźny rytm dobowy, z podwyższeniem stężenia wieczorem i wczesnym rankiem [37]. Wydzielana jest głównie przez białą tkankę tłuszczową, przez co przez wiele lat traktowano ją jako marker otyłości. Aktualnie uważa się, że jej podstawową funkcją jest sygnalizacja w podwzgórzu poziomu rezerw energetycznych ustroju w celu optymalizacji poboru pokarmu oraz wydatku energetycznego [38]. Hipoleptynemia powoduje aktywację przyjmowania pokarmu poprzez wzrost stężenia AgRP (*agouti-related peptide*) i neuropeptydu Y w jądrze łukowatym oraz oreksyny i hormonu koncentrującego melatoninę w obszarze bocznym podwzgórza. Dochodzi do aktywacji przyjmowania pokarmu poprzez wpływ na spadek stężenia transkryptu regulowanego pro-opiomelanokortyną oraz kokainą i amfetaminą w jądrze łukowatym w podwzgórzu. Oddziałuje również na układ nagrody i motywacji do karmienia, natomiast jej działanie w pniu mózgu związane jest z uczuciem sytości [39].

Grelina, to acylowany hormon peptydowy składający się z 28 aminokwasów, będący endogennym ligandem receptorów wydzielających hormon wzrostu. Jest wydzielany przede wszystkim przez komórki gruczołów oksyntycznych dna żołądka oraz w mniejszym stopniu przez trzon żołądka, błonę śluzową dwunastnicy i jelita czczego, płuca, narządy moczowo-płciowe i przysadkę mózgową [40]. Nowe badania wykazały, że grelina wydaje się modulować odpowiedź na bodźce żywieniowe za pośrednictwem sieci neuronowej zaangażowanej w regulację poboru pokarmu, a przede wszystkim w odpowiedzi apetytu na bodźce pokarmowe. Fizjologiczna odpowiedź organizmu na apetyt składa się z kilku elementów: uwagi, przewidywania przyjemności, motywacji do jedzenia, konsumpcji i zapamiętywania sygnałów towarzyszących. Za czynność tę odpowiadają komórki zlokalizowane m.in. w ciele migdałowatym, korze oczodołowo-czołowej (OFC), wyspie, obszarach wzrokowych i prążkowi, a regiony te kodują wyraźną, hedoniczną i motywacyjną wartość sygnałów wzrokowych. W ten sposób można tłumaczyć wpływ greliny na stymulację przyjmowania pokarmu. Ponadto do działań greliny należy stymulacja opróżniania i motoryki żołądka, modulacja snu, wzmożone odczuwanie smaku, regulacja metabolizmu glukozy i tkanki

tłuszczowej, ochrona przed zanikiem mięśni oraz poprawa czynności układu krążenia [41]. Poziom greliny w osoczu jest szybko obniżany przez spożycie pokarmu, a następnie ponownie się zwiększa w ciągu 1,5-2 godzin, równoległe z nasileniem się głodu.

Tak więc leptyna i grelina wywierają przeciwny wpływ na apetyt. Wyniki badań na zwierzętach sugerują, że leptyna i grelina również mają przeciwstawne skutki dla wydatku energetycznego [42]. W normalnych warunkach 24-godzinny profil poziomu leptyny w ludzkim osoczu wykazuje wyraźny wzrost w nocy, który jest częściowo zależny od spożycia posiłku. Niemniej jednak badanie wykorzystujące ciągłe żywienie dojelitowe w celu wyeliminowania wpływu spożycia posiłku wykazało utrzymywanie się podwyższonego poziomu leptyny związane ze snem, chociaż amplituda była niższa niż w warunkach normalnego żywienia. 24-godzinny profil poziomu greliny również wykazuje wzrost stężenia w nocy. Jednak poziom greliny spontanicznie spada w drugiej połowie snu, pomimo utrzymywania postu [43].

U gryzoni niedobór pożywienia lub głód skutkuje zmniejszeniem ilości snu i odwrotnie, całkowity brak snu prowadzi do wyraźnej hiperfagii [42]. Badania z udziałem ludzi wskazują na istotne zmiany w stężeniach hormonów odpowiadających za regulację łaknienia oraz w subiektywnej ocenie uczucia głodu. Większość prac pokazuje wzrost stężenia greliny i spadek poziomu leptyny po deprywacji snu. Pośrednio przekładać się to może na ilość przyjmowanej energii z pożywienia. Według badań, dorośli po zaburzonym śnie robią większe zakupy spożywcze, zgłaszają spożycie większych porcji oraz większe uczucie głodu. Znaczący wzrost spożycia pokarmu odnotowany został również u dzieci [44]. Czterodniowa deprywacja snu jest związana ze wzrostem całkowitego spożycia energii o  $340 \pm 131$  kcal [45]. Dwudniowe ograniczenie czasu snu do 4h spowodowało wzrost spożycia energii o 22% u mężczyzn, a również znaczący wzrost spożycia tłuszczu zaobserwowano po 6 dniach spania po 4 h [46]. Jakość diety, a dokładnie zachowania żywieniowe również powiązane są ze snem. Badanie z 2019 r. przeprowadzone wśród studentów wykazało, że krótki czas snu znacząco zwiększa szanse na spożycie słonych przekąsek, napojów bezalkoholowych, fast foodów, herbaty bez cukru i z cukrem w ciągu dnia. Jednocześnie badani mniej chętnie sięgali tego dnia po produkty dietetyczne, świeże owoce, soki, mleko i jogurty [47]. Wraz z deprywacją snu wzrasta ryzyko braku regularności spożywania posiłków, podjadania między posiłkami, jedzenia poza domem, wybierania niezdrowych przekąsek i pomijanie śniadań. Ponadto u osób niewyspanych zauważalne jest podjadanie nocne [48].

Wielu naukowców podjęło badania mające na celu zbadanie implikacji pomiędzy ograniczeniem czasu trwania snu a poziomem greliny i leptyny. Metaanaliza z 2020 r. wykazała wpływ ograniczeń snu na podwyższenie poziomu greliny oraz obniżenie poziomu leptyny, co może prowadzić do rozwijania otyłości, jednak mechanizm ten nie jest do końca poznany [49, 50].

W tabeli I przedstawiono wyniki wybranych badań na temat wpływu ograniczenia snu na zmiany stężeń tych hormonów.

Analiza wyników badań wskazuje na zmiany w wydzielaniu greliny i leptyny w zależności od czasu trwania snu. Randomizowane badanie z 2015 r. nie wykazało istotnych różnic w stężeniach greliny oraz leptyny pomiędzy krótkim a długim czasem trwania snu, jednak widać odpowiednio wzrost oraz spadek w stężeniach tych hormonów [51]. Z kolei inne randomizowane badanie z 2016 r. wskazuje na niewielki wzrost stężenia greliny po ograniczeniu snu w porównaniu ze snem normalnym. Powiązane to było również ze zwiększonym spożyciem kalorii, co może wskazywać na rolę greliny w mechanizmie powstawania otyłości poprzez wpływ na zwiększone spożycie pożywienia. W badaniu tym nie zauważono istotnych zmian profilu leptyny [45]. Analiza przekrojowa przeprowadzona wśród 90 otyłych dzieci wykazała zmniejszony poziom greliny oraz zwiększony poziom leptyny, przy czym nie wykazano korelacji pomiędzy czasem trwania snu, a tymi adipokinami [52].

### Insulina a sen

Insulina jest hormonem peptydowym składającym się z 2 łańcuchów polipeptydowych A i B, które są ze sobą połączone przez dwa mostki dwusiarczkowe. Insulina produkowana jest przez komórki  $\beta$  wysp trzustki. Jej wytwarzanie pobudzone jest wzrostem stężenia glukozy we krwi po spożyciu posiłku. Rolą insuliny jest umożliwienie transportu glukozy z krwi do komórek. Transport ten zapewniony jest przez szereg różnych transporterów w zależności od ich lokalizacji narządowych. Odkrycie insuliny było wielkim przełomem w medycynie. Osoby, które miały udział zarówno w jej odkryciu, jak i ustaleniu jej sekwencji aminokwasowej otrzymały Nagrody Nobla

z dziedziny medycyny. Wcześniej, mimo wiedzy, że jest taka choroba, jak cukrzyca typu I (z niedoborem insuliny), nie wiedząc jak leczyć chorych, stosowano głodówki. Także odkrycie insuliny dało życie wielu ludziom – głównie dzieciom [53].

Cukrzyca jest chorobą związaną z zaburzeniami gospodarki glukozą. W wyniku możliwych patomechanizmów poziom glukozy we krwi jest za wysoki. Także wspomniana wyżej cukrzyca typu I związana jest z niedoborem insuliny. Niedobór spowodowany jest autoimmunologicznym niszczeniem wysp trzustki. Z powodu niedoboru tego hormonu glukoza nie może być przetransportowana do komórek organizmu i utrzymuje się zbyt wysoki poziom glukozy we krwi. Typ II cukrzycy związany jest z opornością na insulinę. Mimo, iż jest ona produkowana w odpowiedniej ilości przez komórki  $\beta$  wysp trzustkowych, nie jest w stanie oddziaływać na transportery, a co za tym idzie utrzymywany jest wysoki poziom glikemii. W ramach mechanizmów kompensacyjnych trzustka zwiększa syntezę insuliny i sama stopniowo ulega upośledzeniu [54,55].

W czasie trwania snu dochodzi w organizmie do szeregu zmian metabolicznych i hormonalnych. Stan snu nie jest obojętny dla poziomu insuliny w surowicy krwi oraz dla przemian metabolicznych glukozy. Naukowców przede wszystkim interesuje oporność na insulinę, jako że jej wzrost jest czynnikiem predysponującym do zachorowalności na cukrzycę typu II. Jest wiele badań mówiących o tym, że zaburzenia snu wpływają na zwiększoną oporność insuliny, a także zmniejszają wrażliwość tkankową na ten hormon, co może być przyczyną zachorowania na cukrzycę typu II u osób, które doświadczają zaburzeń snu [53, 54]. Co ciekawe, po 5 dniach, gdzie badani spali po 5 godzin, 3 dni regeneracji (gdzie badani spali po 10 godzin) organizm był w stanie doprowadzić do normy profil lipidowy, ale nie niwelował zmniejszenia wrażliwości na insulinę, która pojawia się przy takim pięciodniowym zaburzeniu snu [56].

Nie do końca wiadomo, jaki jest mechanizm regulacji hormonalnej w czasie snu, ale większość naukowców wskazuje na korzystny wpływ melatoniny zarówno na sen, jak i na gospodarkę hormonalną [57].

Tabela I. Wyniki wybranych badań na temat wpływu ograniczenia snu na zmiany stężeń tych hormonów

Badanie	Sposób wykonywania badań	Czas trwania snu	Stężenie greliny [pg/ml]	Stężenie leptyny [ng/ml]
Broussard JL, et al. (2016) [45]	przez 24 godziny podczas standardowych posiłków w odstępach 15-30 min.	8,5 h przez 4 dni 4,5 h przez 4 dni	658±54 704±52	3,6±0,6 3,8±0,7
Hart CN, et al. (2015) [51]	na czczo (całonocny post), 15 min po przebudzeniu	5 h	379,4±103,0 404,7±140,6	36,2±13,1 35,9±12,3
Navarro-Solera M, et al. (2015) [52]	na czczo, po 12 godzinach, badane były dzieci z otyłością	zalecony czas trwania snu krótki czas trwania snu	697±352 691±341	48±21 53±24

Tabela II. Wpływ snu na poziom insuliny we krwi

Badanie	Czas wykonania pomiaru insuliny	Czas trwania snu	Stężenie insuliny
Ness KM, et al. (2019) [58]	po posiłku	~ 5 h	1,6 ng/ml
		~ 10 h	1,4 ng/ml
Tajirria E, et al. (2018) [59]	na czczo	<4 h	7,3±2,5 μIU/ml
		<8 h	4,6±1,4 μIU/ml

W ostatnich latach przeprowadzono dwa badania, w których badano wpływ snu na poziom insuliny we krwi (tab. II).

W 2019 r. sprawdzano, w jaki sposób 4 dniowe restrykcje snu wpływały na zmiany metaboliczne. Restrykcje snu odnosiły się do skrócenia snu do jedynie 5 godzin w 4 kolejnych nocach, uprzednio zapewniając badanym wyjściowo 3 noce z 10 godzinami snu. Stwierdzono, że czwartego dnia (po 4 takich nocach) był zauważalny niewielki wzrost stężenia insuliny w surowicy krwi. W badaniu tym oznaczano stężenie insuliny po posiłku [58].

Inne badanie, sprawdzające poziom insuliny na czczo, dotyczyło wpływu 4-godzinowego snu na poziom insuliny w porównaniu do próby kontrolnej, gdzie badani przespali ok. 8 godzin. Tu zaobserwowano znaczący statystycznie wzrost poziomu insuliny [59].

Istnieją choroby, które mogą wpływać na deprywację snu. Za jeden z przykładów można podać obturacyjny bezdech senny, zaburzający jego jakość. I mimo, że obturacyjny bezdech senny często współtowarzyszy cukrzycy typu II, to nie związane jest to ze zwiększoną sekrecją insuliny, jak przy innych zaburzeniach snu, ale poprzez hipoksję zmniejszającą wrażliwość tkanek na insulinę [60, 61].

## Podsumowanie

Zachowanie prawidłowej higieny snu stanowi bardzo istotny aspekt szeroko pojętego zdrowego stylu życia, który odgrywa niebagatelną rolę w prewencji chorób cywilizacyjnych. Stąd wpływ higieny snu na zdrowie człowieka stał się tematem wielu badań i publikacji naukowych. Liczne prace donoszą, iż długotrwałe niewysypianie się może prowadzić do spadku poziomu leptyny i wzrostu greliny, która nasila uczucie łaknienia oraz zwiększa wydzielanie kortyzolu. Mimo to nadal istnieje wiele niejasności co do wpływu m.in. deprywacji snu na stężenie adipokin, co stwarza potrzebę prowadzenia dalszych badań w tym obszarze nauki. Badania osób pracujących zmianowo potwierdzają protekcyjną rolę snu w zapobieganiu rozwojowi chorób nowotworowych (szczególnie w przypadku raka piersi), otyłości i cukrzycy typu II. Biorąc pod uwagę, jak ważny jest sen, należy wdrażać i promować wszelkie działania mające na celu zachowanie prawidłowego środowiska snu oraz jego odpowiedniej długości wśród populacji. Właściwa długość i jakość snu wpływa korzystnie na funkcjonowanie wielu procesów zachodzących w organizmie oraz może zmniejszać ryzyko rozwoju niektórych chorób cywilizacyjnych.

*Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.*

*Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo / References

- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016, 388(10053): 1659-1724.
- WHO. Noncommunicable diseases country profiles 2018. [https://www.who.int/nmh/countries/2018/pol\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/nmh/countries/2018/pol_en.pdf?ua=1) (10.04.2020).
- Lalonde M. A new perspective on the health of Canadians. Minister of Supply and Services Canada, Ottawa 1974.
- Kiejna A, Wojtyniak B, Rymaszewska JS, Stokwiszewski J. Prevalence of insomnia in Poland – results of the National Health Interview Survey. *Acta Neuropsychiatr* 2003, 15(2): 68-73.
- Dopheide JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care* 2020, 26(4 Suppl): S76-S84.
- Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, et al. American Thoracic Society ad hoc Committee on Healthy Sleep. An Official American Thoracic Society Statement: the importance of healthy sleep. Recommendations and future priorities. *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 191(12): 1450-1458.
- Drake C, Roehrs T, Shambroom J, Roth T. Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. *J Clin Sleep Med* 2013, 9(11): 1195-1200.
- Ekman AC, Leppäluoto J, Huttunen P, et al. Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77(3): 780-783.
- Dhand R, Sohal H. Good sleep, bad sleep! The role of daytime naps in healthy adults. *Curr Opin Pulm Med* 2006, 12(6): 379-382.
- Kawalec A, Pawlas K. Czynniki środowiskowe wpływające na sen oraz zachowywanie higieny snu. *Probl Hig Epidemiol* 2013, 94(1): 1-5.

11. Kim M, Chun C, Han J. The Research on Bedroom Environment and Sleep. SHB2009 – 2nd International Conference on Sustainable Healthy Buildings, 2009 Oct 204-205: Seoul, Korea 2009.
12. Campbell SS, Dawson D, Anderson MW. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light. *J Am Geriatr Soc* 1993, 41(8): 829-836.
13. Fetveit A, Skjerve A, Bjorvatn B. Bright light treatment improves sleep in institutionalised elderly-an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003, 18(6): 520-526.
14. Gooley JJ, Chamberlain K, Smith KA, et al. Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96(3): E463-E472.
15. Higuchi S, Motohashi Y, Liu Y, Maeda A. Effects of playing a computer game using a bright display on presleep physiological variables, sleep latency, slow wave sleep and REM sleep. *J Sleep Res* 2005, 14(3): 267-273.
16. Figueiro MG, Wood B, Plitnick B, Rea MS. The impact of light from computer monitors on melatonin levels in college students. *Neuro Endocrinol Lett* 2011, 32(2): 158-163.
17. Basner M, McGuire S. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: a systematic review on environmental noise and effects on sleep. *Int J Environ Res Public Health* 2018, 15(3): 519.
18. Rivera AS, Akanbi M, O'Dwyer LC, McHugh M. Shift work and long work hours and their association with chronic health conditions: a systematic review of systematic reviews with meta-analyses. *PLoS One* 2020, 15(4): e0231037.
19. Brum MC, Filho FF, Schnorr CC, et al. Shift work and its association with metabolic disorders. *Diabetol Metab Syndr* 2015, 17(7): 45.
20. Wołyniec W, Kurlapski M, Januszczyk J, Renke M. Cukrzyca w społeczeństwie 24/7. Związek między pracą zmianową a zaburzeniami metabolicznymi. *Diabet Klin* 2015, 4(1): 22-28.
21. Al-Naimi S, Hampton SM, Richard P, et al. Postprandial metabolic profiles after meals and snacks eaten during simulated night and day shift work. *Chronobiol Int* 2004, 21(6): 937-947.
22. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland. *Molecules* 2018, 23(2): 301.
23. Waly NE, Hallworth R. Circadian pattern of melatonin MT1 and MT2 receptor localization in the rat suprachiasmatic nucleus. *J Circadian Rhythms* 2015, 13: 1.
24. Zisapel N. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. *Cell Mol Life Sci* 2007, 64(10): 1174-1186.
25. Lewy AJ. Effects of light on human melatonin production and the human circadian system. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1983, 7(4-6): 551-556.
26. Reid KJ. Assessment of circadian rhythms. *Neurol Clin* 2019, 37(3): 505-526.
27. Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S, Manchester LC. Melatonin in plants. *Nutr Rev* 2001, 59(9): 286-290.
28. Tan DX, Zanghi BM, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin identified in meats and other food stuffs: potentially nutritional impact. *J Pineal Res* 2014, 57(2): 213-218.
29. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int J Mol Sci* 2017, 18(4): 843.
30. Bailey CJ, Atkins TW, Matty AJ. Melatonin inhibition of insulin secretion in the rat and mouse. *Horm Res* 1974, 5(1): 21-28.
31. Gorray KC, Quay WB, Ewart RB. Effects of pinealectomy and pineal incubation medium and sonicates on insulin release by isolated pancreatic islets in vitro. *Horm Metab Res* 1979, 11(7): 432-436.
32. Mayo JC, Aguado A, Cernuda-Cernuda R, et al. Melatonin uptake by cells: an answer to its relationship with glucose? *Molecules* 2018, 23(8): 1999.
33. Prodam F, Ricotti, R, Agarla V, et al. High-end normal adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels are associated with specific cardiovascular risk factors in pediatric obesity: a cross-sectional study. *BMC Medicine* 2013, 11: 44.
34. Morgan E, Schumm LP, McClintock M, et al. Sleep characteristics and daytime cortisol levels in older adults. *Sleep* 2017, 40(5): zsx043.
35. Wright KP Jr, Drake AL, Frey DJ, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun* 2015, 47: 24-34.
36. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015, 64(1): 13-23.
37. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996, 97(5): 1344-1347.
38. Grandner MA, Seixas A, Shetty S, Shenoy S. Sleep duration and diabetes risk: population trends and potential mechanisms. *Curr Diab Rep* 2016, 16(11): 106.
39. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010, 152(2): 93-100.
40. Makris MC, Alexandrou A, Papatsoutsos EG, et al. Ghrelin and obesity: identifying gaps and dispelling myths. A reappraisal. *In Vivo* 2017, 31(6): 1047-1050.
41. Lv Y, Liang T, Wang G, Li Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Biosci Rep* 2018, 38(5): BSR20181061.
42. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2008, 1129: 287-304.
43. Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev* 2010, 17: 11-21.
44. Hart CN, Carskadon MA, Considine RV, et al. Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin. *Pediatrics* 2013, 132(6): e1473-e1480.
45. Broussard JL, Kilkus JM, Delebecque F, et al. Elevated ghrelin predicts food intake during experimental sleep restriction. *Obesity (Silver Spring)* 2016, 24(1): 132-138.
46. Bayon V, Leger D, Gomez-Merino D, et al. Sleep debt and obesity. *Ann Med* 2014, 46(5): 264-272.
47. Mozaffarian N, Heshmat R, Ataie-Jafari A, et al. Association of sleep duration and snack consumption in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Food Sci Nutr* 2020, 8(4): 1888-1897.
48. Dashti HS, Scheer FA, Jacques PF, et al. Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Adv Nutr* 2015, 6(6): 648-659.

49. Lin J, Jiang Y, Wang G, et al. Associations of short sleep duration with appetite-regulating hormones and adipokines: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2020, 21(11): e13051.
50. Felső R, Lohner S, Hollódy K, et al. Relationship between sleep duration and childhood obesity: systematic review including the potential underlying mechanisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017, 27(9): 751-761.
51. Hart CN, Carskadon MA, Demos KE, et al. Acute changes in sleep duration on eating behaviors and appetite-regulating hormones in overweight/obese adults. *Behav Sleep Med* 2015, 13(5): 424-436.
52. Navarro-Solera M, Carrasco-Luna J, Pin-Arboledas G, et al. Short sleep duration is related to emerging cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015, 61(5): 571-576.
53. Wang X, Greer J, Porter RR, et al. Short-term moderate sleep restriction decreases insulin sensitivity in young healthy adults. *Sleep Health* 2016, 2(1): 63-68.
54. Rawat A, Gangwar AK, Tiwari S, et al. Sleep quality and insulin resistance in adolescent subjects with different circadian preference: a cross-sectional study. *J Family Med Prim Care* 2019, 8(7): 2502-2505.
55. Liu Y, Ye W, Chen Q, et al. Resistance exercise intensity is correlated with attenuation of HbA1c and insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019, 16(1):140.
56. Ness KM, Strayer SM, Nahmod NG, et al. Two nights of recovery sleep restores the dynamic lipemic response, but not the reduction of insulin sensitivity, induced by five nights of sleep restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2019, 316(6): R697-R703.
57. Nduhirabandi F, Huisamen B, Strijdom H, Lochner A. Role of melatonin in glucose uptake by cardiomyocytes from insulin-resistant Wistar rats. *Cardiovasc J Afr* 2017, 28(6): 362-369.
58. Ness KM, Strayer SM, Nahmod NG, et al. Four nights of sleep restriction suppress the postprandial lipemic response and decrease satiety. *J Lipid Res* 2019, 60(11): 1935-1945.
59. Tajiri E, Yoshimura E, Hatamoto Y, et al. Effect of sleep curtailment on dietary behavior and physical activity: a randomized crossover trial. *Physiol Behav* 2018, 184: 60-67.
60. Kamble PG, Theorell-Haglöw J, Wiklund U, et al. Sleep apnea in men is associated with altered lipid metabolism, glucose tolerance, insulin sensitivity, and body fat percentage. *Endocrine* 2020, 70(1): 48-57.
61. Song SQ, He K, Narla RR, et al. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity. *Diabetes Metab J* 2019, 43(2): 144-155.