Rola melatoniny w cukrzycy typu 2 i otyłości

Agnieszka Przezak¹, Weronika Bielka¹, Maciej Arciszewski¹, Bolesław Banach¹

¹Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

The role of melatonin in type 2 diabetes and obesity

Melatonin is a hormone mainly synthesised in the pineal gland which is responsible for regulation of circadian and seasonal rhythms, as well as sleep. The highest concentration of melatonin in the plasma is attained during the night, whereas significantly lower concentration is reached during the day. In recent years scientists have been paying special attention to the contribution of melatonin in the metabolism of carbohydrates and lipids, in maintaining the fasting glucose level and in the pathogenesis of type 2 diabetes and other civilization diseases. It was also established that there is a connection between statistically frequent variants of the gene *MTNR1B*, which encode the melatonin MT₂ receptor (for instance *rs10830963* SNP), and the development of type 2 diabetes. These reports are of significant importance because of the fact that the supplementation of agonists of melatonin receptors is widespread in the society, as these medicaments may be purchased in drug stores without any prescription in order to improve sleep initiation. These drugs are also applied to shift workers and people exposed to often changes of time zones. The mentioned groups of people have the disrupted circadian rhythm and are significantly vulnerable to the development of civilization diseases. Because of widespread use of these medicaments it is necessary to conduct research into the safety and efficacy of melatonin agonists among people who are burdened with risk factors of glucose tolerance disorders or obesity. In this article the actual knowledge about the role of melatonin in the regulation of glucose metabolism and in the pathogenesis of some civilization diseases is summarized. Furthermore, the connection between the presence of variants of the *MTNR1B* locus and the risk of developing type 2 diabetes among the people who are carriers of these loci is highlighted. Moreover, the potential therapeutic interventions are presented based on signaling pathway mediated by melatonin which could prevent from developing the civilization diseases. Also in the article there are proposed some ways to individualise therapies and suggestions about lifestyle changes which should be implemented especially in people being in high risk of developing the civilization diseases.

Keywords: melatonin, diabetes, lipid metabolism, glucose metabolism, civilization diseases.

Adres do korespondencji

Andrzej Pawlik, Katedra i Zakład Fizjologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny, Al. Powstańców
Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, Polska;
e-mail: pawand@poczta.onet.pl

Źródła finansowania

Projekt finansowany przez Ministra Nauki
i Szkolnictwa Wyższego w programie „Regionalna
Inicjatywa Doskonałości” w latach 2019–2022,
nr 002/RID/2018/19.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.01.27

Zaakceptowano: 2021.02.22

Opublikowano on-line: 2021.02.24

DOI

10.32383/farmopol/133607

ORCID

Agnieszka Przezak (ORCID id: 0000-0003-1164-3960)

Weronika Bielka (ORCID id: 0000-0001-6893-4844)

Maciej Arciszewski (ORCID id: 0000-0002-8276-9221)

Bolesław Banach (ORCID id: 0000-0003-3627-1171)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wstęp

Melatonina, endogenna cząsteczka kojarzona przede wszystkim z regulacją rytmów biologicznych, zyskuje w ostatnim czasie coraz większe zainteresowanie z powodu jej prawdopodobnego udziału w regulowaniu stężenia glukozy na czczo i patogenezie cukrzycy typu 2. Prowadzone badania mające na celu określenie dokładnego mechanizmu działania i wywoływanych przez ten hormon efektów dostarczają ciekawych spostrzeżeń, które mogą w przyszłości wpłynąć na modyfikację sposobu leczenia chorób metabolicznych, a także stanowić punkt wyjścia spersonalizowanych interwencji terapeutycznych.

Melatonina jest hormonem syntetyzowanym głównie w szyszynce, który reguluje rytm dobowy i sezonowy, w tym sen i czuwanie, a także funkcje siatkówki i układu immunologicznego [1]. Jej synteza wykazuje dobową zmienność z najwyższym stężeniem w nocy i niskim w ciągu dnia, co jest kontrolowane przez nadrzędny zegar biologiczny – jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (*suprachiasmatic nuclei*, SCN) [2]. Melatonina wiąże się z dużym powinowactwem do dwóch receptorów – MT_1 i MT_2 [1], które należą do nadrodziny receptorów związanych z białkami $G_{i/o}$ i $G_{q/11}$ [3]. Badania opublikowane w ostatnich latach sugerują, że zegar biologiczny spełnia ważną funkcję w regulacji dobowych zmian stężeń metabolitów w osoczu [4] i modyfikacji metabolizmu glukozy [5], a nieprawidłowości w jego funkcjonowaniu prowadzą do zaburzeń metabolicznych takich jak cukrzyca typu 2 [6].

W niniejszym artykule podsumowano najnowsze odkrycia dotyczące roli melatoniny w cukrzycy typu 2 i otyłości, a także zależności między polimorfizmem w obrębie receptora MT_2 dla melatoniny a rozwojem cukrzycy typu 2 i związane z tym potencjalne punkty uchwytu przyszłych terapii czy zalecenia odnośnie stylu życia.

Rola melatoniny w metabolizmie węglowodanów i patogenezie cukrzycy typu 2

Melatonina uczestniczy w regulacji stężenia glukozy we krwi poprzez bezpośrednie przyłączanie się do swoich receptorów oraz za pomocą modulowania ekspresji transporterów glukozy w tkance tłuszczowej [7]. Hormon ten, łącząc się z receptorami MT_1 , doprowadza do fosforylacji i aktywacji podjednostki receptora insulino-wego – kinazy tyrozynowej β oraz do mobilizacji wewnątrzkomórkowych przekazników szlaku sygnałowego insuliny [8]. W ludzkich hepatocytach melatonina stymuluje syntezę glikogenu

[9]. Długotrwała terapia tą substancją zmniejsza ekspresję transportera glukozy typu 4 i wychwyt glukozy w komórkach brązowej tkanki tłuszczowej [10], a w komórkach α i β wysp trzustkowych zwiększa sekrecję odpowiednio glukagonu i insuliny [11]. Ponadto, wydłuża przeżycie komórek β dzięki zmniejszeniu nasilenia apoptozy indukowanej stresem oksydacyjnym w odpowiedzi na przewlekłą hiperglikemię [12]. Zmniejszenie stężenia melatoniny w przebiegu procesów takich jak starzenie czy ekspozycja na światło w nocy może prowadzić do rozwoju cukrzycy typu 2 [13]. Metaanalizy badań z udziałem ludzi potwierdzają związek między nieprawidłowościami rytmu dobowego u pracowników zmianowych lub u osób z zaburzeniami snu a chorobami metabolicznymi takimi jak otyłość czy cukrzyca [14, 15]. Z tego powodu regulowanie rytmu dobowego za pomocą farmakoterapii stanowi potencjalną metodę terapeutyczną zapobiegającą rozwojowi oporności na insulinę, hiperglikemii, cukrzycy typu 2 czy otyłości.

Melatonina jest stosowana obecnie w celu zmniejszenia latencji snu, regulowania zaburzeń w funkcjonowaniu rytmu dobowego (np. w przypadku podróży do innej strefy czasowej lub pracy zmianowej), profilaktyki starzenia czy prewencji chorób neurodegeneracyjnych i nowotworowych [16], natomiast choroby metaboliczne, w tym cukrzyca typu 2 czy otyłość, nie są aktualnie wskazaniami do wdrożenia terapii tym hormonem.

Potencjalne zastosowanie melatoniny w farmakoterapii otyłości i cukrzycy typu 2

Badania na zwierzętach dowiodły, że przewlekłe podawanie melatoniny w przypadku stosowania diety wysokokalorycznej zmniejsza przyrost masy ciała, a dodatkowo ma działanie kardioprotekcyjne [17], co jest szczególnie istotne, biorąc pod uwagę fakt, że otyłość wiąże się z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Ponadto wykazano, że suplementacja melatoniny wpływa korzystnie na zmienioną pod wpływem diety wysokotłuszczowej mikrobiotę jelitową myszy, co prowadziło między innymi do utraty masy ciała badanych zwierząt [18]. Obiecujące wyniki badań na zwierzętach znalazły odzwierciedlenie w badaniach prowadzonych z udziałem ludzi – wykazano, że melatonina poprzez działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne wpływa na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, a także wywiera korzystny efekt na patologiczne i nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej [19]. Kolejne badanie wykazało obniżenie masy ciała u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² już

po miesiącu stosowania melatoniny w połączeniu z dietą niskokaloryczną [20]. Wyniki powyższych badań sugerują, że melatonina może w przyszłości odgrywać znaczącą rolę w walce z epidemią otyłości, jednak wymaga to dalszych badań.

Wykazano, że podawanie melatoniny przyczynia się do modulowania stresu oksydacyjnego, biomarkerów stanu zapalnego, nadciśnienia tętniczego oraz zespołu metabolicznego [21]. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą dwunastu randomizowanych badań kontrolowanych udowodniono, że melatonina istotnie redukuje glikemię na czczo, ale nie wpływa na stężenie insuliny i odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) [22]. Natomiast w innym badaniu wykazano, że suplementacja melatoniny przez 12 tygodni u pacjentów z cukrzycą i dializowanych poprawiła ich kondycję psychiczną, kontrolę glikemii (w postaci redukcji glikemii na czczo, zmniejszenia stężenia insuliny oraz obniżenia wskaźnika insulinooporności HOMA-IR), zmniejszyła markery stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego [23]. Wydaje się, że stosowanie melatoniny wywiera korzystne działanie u pacjentów przejawiających zaburzenia tolerancji glukozy, jednakże nie u wszystkich.

Polimorfizmy w obrębie locus *MTNR1B* a ryzyko rozwoju cukrzycy

W badaniach asocjacyjnych całego genomu wykazano silny związek między powszechnie występującym wariantem typu SNP (ang. *single nucleotide polymorphism*, polimorfizm pojedynczego nukleotydu) *rs10830963* (C/G) genu *MTNR1B* kodującego receptor MT₂ a zwiększoną glikemią na czczo i ryzykiem cukrzycy typu 2 [24, 25]. Obecność allelu G skutkuje upośledzeniem wczesnej fazy wydzielania insuliny i zmniejszoną wrażliwością komórek β na glukozę [26], a także wpływa na tempo progresji od stanu charakteryzującego się prawidłowym stężeniem glukozy na czczo do stanu hiperglikemii [27]. Ponadto, jest on czynnikiem ryzyka cukrzycy ciążowej u kobiet ze współistniejącą przed ciążą nadwagą lub otyłością [28]. Udowodniono również, że każdy dodatkowy allel G w polimorfizmie G/C *rs10830963* jest związany z wyższym o 10% ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 oraz wyższym o 0,26 mmol/mol odsetkiem HbA_{1c} u osób bez współistniejącej cukrzycy, co oznacza, że ryzyko to jest większe w przypadku homozygot GG niż heterozygot CG [29]. Podczas analizy innych rzadkich wariantów genu *MTNR1B* wykazano, że ryzyko cukrzycy typu 2 jest zwiększone tylko w przypadku wariantów, które prowadzą do całkowitej utraty funkcji receptora MT₂ [30]. Amplifikacja lub przywrócenie aktywacji ścieżki sygnałowej

mogłoby być potencjalnie wykorzystane w przyszłości w celach terapeutycznych czy nawet profilaktycznych.

Personalizacja opieki zdrowotnej w kontekście nosicielstwa allelu G *rs10830963*

U nosicieli allelu G *rs10830963* należy uwzględnić czynniki, które mogą wpływać na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, takie jak pora przyjmowania posiłku czy suplementacja egzogennej melatoniny. W przeprowadzonych badaniach krótkotrwała podaż melatoniny w godzinach porannych doprowadziła do pogorszenia tolerancji glukozy u nosicieli allelu G *rs10830963* w porównaniu z osobami nieposiadającymi tego allelu, natomiast nie wykazano różnicy między tymi grupami podczas podaży hormonu wieczorem [31]. Z kolei dłuższa, trzymiesięczna podaż melatoniny w godzinach wieczornych doprowadziła do zmniejszenia pierwszej fazy wydzielania insuliny i wzrostu glikemii zarówno w grupie nosicieli, jak i osób bez allelu G *rs10830963*, przy czym wpływ ten był wyraźniejszy u nosicieli [32].

Nosiciele allelu G *rs10830963* wydają się mieć obniżoną tolerancję glukozy w godzinach porannych, gdy stężenie ich endogennej melatoniny jest podwyższone, natomiast wieczorami nie zaobserwowano różnicy w tolerancji glukozy w stosunku do osób bez allelu G [33]. Ponadto, zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2 u nosicieli było wyraźniejsze u osób wstających wcześniej rano w porównaniu z osobami, które wstawały późno [34]. Wyniki badań sugerują, że nosiciele allelu G *rs10830963* powinni unikać późnych kolacji, a także przyjmowania pożywienia wraz z suplementacją melatoniny lub jej analogów z jakiegokolwiek przyczyn, gdyż czas posiłku zbiega się wtedy z narastaniem stężenia melatoniny, która wydaje się mieć szkodliwy wpływ na tolerancję glukozy [35].

W najbliższym czasie należy odpowiedzieć na pytanie, czy normalizacja stężenia melatoniny doprowadzi jednocześnie do normalizacji metabolizmu glukozy u nosicieli allelu G *rs10830963*. Odpowiedź na to pytanie jest szczególnie istotna w obecnych czasach, gdy suplementacja melatoniną jest szeroko rozpowszechniona, a dostęp do tego hormonu nie wymaga uzyskania recepty od lekarza. Terapia światłem w godzinach wczesnoporannych, jako metoda inhibicji syntezy melatoniny, może pomóc w odpowiedzi na to pytanie [33], tak samo zastosowanie leków z grupy β-blokerów we wczesnych godzinach porannych, żeby zablokować receptory β w szyszynce regulujące syntezę melatoniny [36]. Do zmniejszenia

ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u nosicieli allelu G może przyczynić się opóźnienie momentu spożycia posiłku, aby nie pokrywał się on z dużym wydzielaniem endogennej melatoniny, a także zastosowanie w terapii antagonisty receptora dla melatoniny [37].

Podsumowanie

Suplementacja melatoniną wydaje się mieć korzystne działanie u osób chorujących na cukrzycę typu 2 lub otyłość, co przejawia się redukcją markerów stresu oksydacyjnego, spadkiem masy ciała czy poprawą wyrównania metabolicznego cukrzycy. Nie można natomiast przejść obojętnie wobec doniesień, że u znacznej grupy ludzi, nosicieli różnych wariantów allelicznych genu *MTNR1B*, podaż tego hormonu może przynieść zupełnie odwrotny skutek i doprowadzić do szybszego rozwoju choroby. Konieczne są dalsze badania dotyczące udziału melatoniny w patogenezie cukrzycy typu 2 i otyłości, a także opracowanie łatwych i tanich metod identyfikacji nosicieli alleli ryzyka, co umożliwi zaproponowanie tej grupie osób profilaktyki rozwoju chorób metabolicznych. Ponadto niezbędne są badania mające na celu określenie konkretnych defektów u nosicieli tych alleli oraz opracowanie metod przywrócenia poprawnego funkcjonowania receptorów dla melatoniny, co stworzy podwaliny pod spersonalizowane terapie cukrzycy czy otyłości, chorób, które z roku na rok dotyczą coraz większą liczbę osób.

Piśmiennictwo

- Jockers R, Delagrange P, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, Ceccon E, Zlotos DP. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br J Pharmacol*. 2016; 173(18): 2702–2725. doi: 10.1111/bph.13536.
- Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris*. 2011; 105(4–6): 170–182. doi: 10.1016/j.jphysparis.2011.07.001.
- Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev*. 2010; 62(3): 343–380. doi: 10.1124/pr.110.002832.
- Isherwood CM, Van der Veen DR, Johnston JD, Skene DJ. Twenty-four-hour rhythmicity of circulating metabolites: effect of body mass and type 2 diabetes. *FASEB J*. 2017; 31(12): 5557–5567. doi: 10.1096/fj.201700323R.
- Qian J, Scheer FAJL. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27(5): 282–293. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.005.
- Bass J. Circadian Mechanisms in Bioenergetics and Cell Metabolism. 2016. In: Sassone-Corsi P, Christen Y, editors. *A Time for Metabolism and Hormones*. Cham (CH): Springer; 2016. Dostępny w internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453186/>. Dostęp: 19.01.2021.
- 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. doi: 10.5830/CVJA-2017-018.
- Heo JI, Yoon DW, Yu JH, Kim NH, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Kim NH. Melatonin improves insulin resistance and hepatic steatosis through attenuation of alpha-2-HS-glycoprotein. *J Pineal Res*. 2018; 65(2): e12493. doi: 10.1111/jpi.12493.
- Shieh JM, Wu HT, Cheng KC, Cheng JT. Melatonin ameliorates high fat diet-induced diabetes and stimulates glycogen synthesis via a PKCzeta-Akt-GSK3beta pathway in hepatic cells. *J Pineal Res*. 2009; 47(4): 339–344. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00720.x.
- Brydon L, Petit L, Delagrange P, Strosberg AD, Jockers R. Functional expression of MT2 (Mel1b) melatonin receptors in human PAZ6 adipocytes. *Endocrinology* 2001; 142(10): 4264–4271. doi: 10.1210/endo.142.10.8423.
- Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D, Huang GC, Amiel SA, Jones PM, Persaud SJ. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res*. 2008; 44(3): 273–279. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00523.x.
- Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko AV. Activation of Melatonin Signaling Promotes Cell Survival and Function. *Mol Endocrinol*. 2015; 29(5): 682–692. doi: 10.1210/me.2014-1293.
- Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020; 393(4): 521–536. doi: 10.1007/s00210-020-01822-4.
- Sun M, Feng W, Wang F, Li P, Li Z, Li M, Tse G, Vlaanderen J, Vermeulen R, Tse LA. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes Rev*. 2018; 19(1): 28–40. doi: 10.1111/obr.12621.
- Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016; 30: 11–24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.
- Karamitri A, Renault N, Clement N, Guillaume JL, Jockers R. Mini-review: Toward the establishment of a link between melatonin and glucose homeostasis: association of melatonin MT2 receptor variants with type 2 diabetes. *Mol Endocrinol*. 2013; 27(8): 1217–1233. doi: 10.1210/me.2013-1101.
- Nduhirabandi F, Du Toit EF, Blackhurst D, Marais D, Lochner A. Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity. *J Pineal Res*. 2011; 50(2): 171–182. doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00826.x.
- Xu P, Wang J, Hong F, Wang S, Jin X, Xue T, Jia L, Zhai Y. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res*. 2017; 62(4). doi: 10.1111/jpi.12399.
- Prado NJ, Ferder L, Manucha W, Diez ER. Anti-Inflammatory Effects of Melatonin in Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(5): 45. doi: 10.1007/s11906-018-0842-6.
- Szewczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M, Mla-Kierzenkowska K, Wesołowski R, Sutkowi P, Pawłowska M, Woźniak A. Melatonin Supplementation Lowers Oxidative Stress and Regulates Adipokines in Obese Patients on a Calorie-Restricted Diet. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 8494107. doi: 10.1155/2017/8494107.
- Gomes Domingos AL, Hermsdorff HHM, Bressan J. Melatonin intake and potential chronobiological effects on human health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59(1): 133–140. doi: 10.1080/10408398.2017.1360837.
- Doosti-Irani A, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N, Mansournia MA, Reiter RJ, Kashanian M, Rahimi M, Razavi M, Asemi Z. The Effects of Melatonin Supplementation on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res*. 2018; 50(11): 783–790. doi: 10.1055/a-0752-8462.
- Ostadmohammadi V, Soleimani A, Bahmani F, Aghadavod E, Ramezani R, Reiter RJ, Mansournia MA, Banikazemi Z, Soleimani M, Zaroudi M, Asemi Z. The Effects of Melatonin Supplementation on Parameters of Mental Health, Glycemic Control, Markers of Cardiometabolic Risk, and Oxidative Stress in Diabetic Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Ren Nutr*. 2020; 30(3): 242–250. doi: 10.1053/j.jrn.2019.08.003.
- Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spégel P, Bugliani M, Saxena R, Fex M, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Nilsson P, Kuusisto J, Tuomilehto J, Boehnke M, Altshuler D, Sundler F, Eriksson JG, Jackson AU, Laakso M, Marchetti P, Watanabe RM, Mulder H, Groop L. Common variant in *MTNR1B* associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet*. 2009; 41(1): 82–88. doi: 10.1038/ng.288.
- Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, Thorleifsson G, Loos RJ, Manning AK, Jackson AU, Aulchenko Y, Potter SC, Erdos MR, Sanna S, Hottenga JJ, Wheeler E, Kaakinen M, Lyssenko V, Chen WM, Ahmadi K, Beckmann JS, Bergman RN, Bochud M, Bonnycastle LL, Buchanan TA, Cao A, Cervino A,

- Coin L, Collins FS, Crisponi L, de Geus EJ, Dehghan A, Deloukas P, Doney AS, Elliott P, Freimer N, Gateva V, Herder C, Hofman A, Hughes TE, Hunt S, Illig T, Inouye M, Isomaa B, Johnson T, Kong A, Krestyaninova M, Kuusisto J, Laakso M, Lim N, Lindblad U, Lindgren CM, McCann OT, Mohlke KL, Morris AD, Naitza S, Orrù M, Palmer CN, Pouta A, Randall J, Rathmann W, Saramies J, Scheet P, Scott LJ, Scuteri A, Sharp S, Sijbrands E, Smit JH, Song K, Steinthorsdottir V, Stringham HM, Tuomi T, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Voight BF, Waterworth D, Wichmann HE, Willemsen G, Witteman JC, Yuan X, Zhao JH, Zeggini E, Schlessinger D, Sandhu M, Boomsma DI, Uda M, Spector TD, Penninx BW, Altshuler D, Volenweider P, Jarvelin MR, Lakatta E, Waechter G, Fox CS, Peltonen L, Groop LC, Mooser V, Cupples LA, Thorsteinsdottir U, Boehnke M, Barroso I, Van Duijn C, Dupuis J, Watanabe RM, Stefansson K, McCarthy MI, Wareham NJ, Meigs JB, Abecasis GR. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet.* 2009; 41(1): 77–81. doi: 10.1038/ng.290.
26. Langenberg C, Pascoe L, Mari A, Tura A, Laakso M, Frayling TM, Barroso I, Loos RJ, Wareham NJ, Walker M; RISC Consortium. Common genetic variation in the melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) is associated with decreased early-phase insulin response. *Diabetologia.* 2009; 52(8): 1537–1542. doi: 10.1007/s00125-009-1392-x.
27. Walford GA, Green T, Neale B, Isakova T, Rotter JJ, Grant SF, Fox CS, Pankow JS, Wilson JG, Meigs JB, Siscovick DS, Bowden DW, Daly MJ, Florez JC. Common genetic variants differentially influence the transition from clinically defined states of fasting glucose metabolism. *Diabetologia.* 2012; 55(2): 331–339. doi: 10.1007/s00125-011-2353-8.
28. Wu L, Cui L, Tam WH, Ma RC, Wang CC. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 30539. doi: 10.1038/srep30539.
29. Dashti HS, Vetter C, Lane JM, Smith MC, Wood AR, Weedon MN, Rutter MK, Garaulet M, Scheer FAJL, Saxena R. Assessment of MTNR1B Type 2 Diabetes Genetic Risk Modification by Shift Work and Morningness–Eveningness Preference in the UK Biobank. *Diabetes* 2020; 69(2): 259–266. doi: 10.2337/db19-0606.
30. Bonnefond A, Clément N, Fawcett K, Yengo L, Vaillant E, Guillaume JL, Dechaume A, Payne F, Roussel R, Czernichow S, Hercberg S, Hadjadj S, Balkau B, Marre M, Lantieri O, Langenberg C, Bouatia-Naji N; Meta-Analysis of Glucose and Insulin-Related Traits Consortium (MAGIC), Charpentier G, Vaxillaire M, Rocheleau G, Wareham NJ, Sladek R, McCarthy MI, Dina C, Barroso I, Jockers R, Froguel P. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012; 44(3): 297–301. doi: 10.1038/ng.1053.
31. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA. Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism* 2015; 64(12): 1650–1657. doi: 10.1016/j.metabol.2015.08.003.
32. Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, Iso-maa B, Östman B, Söderström J, Pesonen AK, Martikainen S, Räikkönen K, Forsén T, Hakaste L, Almgren P, Storm P, Asplund O, Shcherbina L, Fex M, Fadista J, Tengholm A, Wierup N, Groop L, Mulder H. Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2016; 23(6): 1067–1077. doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.009.
33. Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2019; 15(2): 105–125. doi: 10.1038/s41574-018-0130-1.
34. Lane JM, Chang AM, Bjorntjes AC, Aeschbach D, Anderson C, Cade BE, Cain SW, Czeisler CA, Gharib SA, Gooley JJ, Gottlieb DJ, Grant SF, Klerman EB, Lauderdale DS, Lockley SW, Munch M, Patel S, Punjabi NM, Rajaratnam SM, Rueger M, St Hilaire MA, Santhi N, Scheuermaier K, Van Reen E, Zee PC, Shea SA, Duffy JF, Buxton OM, Redline S, Scheer FA, Saxena R. Impact of Common Diabetes Risk Variant in MTNR1B on Sleep, Circadian, and Melatonin Physiology. *Diabetes* 2016; 65(6): 1741–1751. doi: 10.2337/db15-0999.
35. Lopez-Minguez J, Saxena R, Bandín C, Scheer FA, Garaulet M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. *Clin Nutr.* 2018; 37(4): 1133–1140. doi: 10.1016/j.clnu.2017.04.003.
36. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P, Lindner W. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 55(2): 111–115. doi: 10.1007/s002280050604.
37. Ying SW, Rusak B, Delagrangé P, Mocaer E, Renard P, Guardiola-Lemaitre B. Melatonin analogues as agonists and antagonists in the circadian system and other brain areas. *Eur J Pharmacol.* 1996; 296(1): 33–42. doi: 10.1016/0014-2999(95)00684-2.