

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, WUM, Warszawa<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, WUM, Warszawa

# Wpływ melatoniny na profil dobowy ciśnienia u chorych z brakiem nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego

## An influence of melatonin on circadian blood pressure rhythm in hypertensive subjects with lack of nocturnal blood pressure decline

### Summary

**Background** Melatonin may influence autonomic nervous system and affect circadian blood pressure rhythm. The aim of the study was to investigate and influence of endogenous plasma melatonin and catecholamines on circadian blood pressure in hypertensive subjects with lack of nocturnal blood pressure decline.

**Material and methods** The study included 21 dippers (D) (M 7/F 14, age  $55.4 \pm 10.7$  yrs) and 12 non-dippers (ND) (M 4/F 8 age  $59 \pm 6.4$  yrs) divided according to systolic and mean blood pressure nocturnal decline  $< 10\%$  of daytime values. Ambulatory BP monitoring (SpaceLabs 90207) was performed and blood samples for melatonin (MT) (RIA, pg/mL), noradrenaline (NA) (HPLC, pg/mL) and adrenaline (A) (HPLC, pg/mL) determination were withdrawn every 4 hours during day and night time.

**Results** MT was significantly lower in ND as compared to D at 02 AM, ( $19.7 \pm 14.4$  vs  $63.3 \pm 33.2$ ;  $P < 0.001$ , respectively), 06 AM ( $20.0 \pm 12.2$  vs  $45.1 \pm 25.0$ ;  $P < 0.004$ , respectively) and 02 PM ( $5.4 \pm 2.3$  vs  $7.6 \pm 2.3$ ,  $P < 0.015$ , respectively) while no differences were found in MEL between groups at 10 AM ( $6.5 \pm 2.2$  vs  $8.4 \pm 7.0$ ), 06 PM ( $5.9 \pm 2.3$  vs  $8.6 \pm 5.1$ ) and 10PM ( $15.1 \pm 14.5$  vs  $26.4 \pm 25.4$ , respectively). NA as well as A were similar in ND and D.

**Conclusions** Dippers and non-dippers are characterized by different diurnal profile of melatonin. Melatonin may play a role in regulation of circadian blood pressure rhythm, however its influence is not exerted by catecholamines.

**key word: melatonin, dippers, non-dippers, nocturnal blood pressure**

*Arterial Hypertension 2014, vol. 18, no 3, pages: 134–142*

### Wstęp

Całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego pozostaje jednym z najważniejszych narzędzi w diagnostyce i ocenie znaczenia prognostycznego nadciśnienia tętniczego. Pomiar automatyczny pozwala również na ocenę profilu dobowego ciśnienia i wykazanie obecności lub braku nocnego spadku ciśnienia [1]. Wykazano, że brakiem nocnego spadku ciśnienia tętniczego charakteryzuje się istotny odsetek chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze oraz pacjenci z postaciami wtórnego nadciśnienia, cukrzycą, obturacyjnym bezdechem sennym, niewydolnością serca i po jego transplantacji oraz z zespołem metabolicznym [2–9]. Stwierdzenie braku nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego, definiowane jako obniżenie nocnych wartości ciśnienia o mniej niż 10% wartości ciśnienia z okresu dnia ma istotne implikacje kliniczne. Wiadomo obecnie, że u chorych z brakiem nocnego

Adres do korespondencji: dr n. med. Jacek Lewandowski  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego  
i Angiologii, WUM  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (022) 599-28-28  
e-mail: j\_lewandowski@yahoo.com

 Copyright © 2014 Via Medica, ISSN 1428-5851

obniżenia ciśnienia częściej dochodzi do powikłań narządowych nadciśnienia oraz zwiększeniu ulega ryzyko sercowo-naczyniowe [10]. Wiele wskazuje, że dobowy rytm ciśnienia jest zależny od aktywności psychofizycznej badanych, od współistniejących chorób, ale także od wewnętrznego zegara biologicznego. Wcześniej wykazano, że za regulację dobowego rytmu ciśnienia tętniczego mogą odpowiadać zmiany stężenia katecholamin, endoteliny i neuropeptydu Y [11–13].

Za ważny regulator układu krążenia, w tym rytmów dobowych ciśnienia tętniczego, jest uznawana melatonina [12–14]. Wskazuje się, że melatonina może wpływać na wysokość ciśnienia przez centralne i obwodowe zahamowanie aktywności współczulnej i wtórnie bezpośredni efekt naczyniorozszerzający [14, 15]. Melatonina wywiera także korzystny wpływ na śródbłonek naczyń i ma własności antyoksydacyjne [16]. Autonomiczna dysfunkcja w uwalnianiu melatoniny może mieć znaczenie u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Postulowanych jest kilka mechanizmów oddziaływania melatoniny na ciśnienie tętnicze: ośrodkowe zmniejszenie aktywności współczulnej poprzez wpływ na receptory melatoninowe obecne w jądrze nadskrzyżowaniowym (SCN, *suprachiasmatic nuclei*), bezpośredni efekt naczyniorozszerzający (efekt receptorowy), poprawa funkcji śródbłonna czy też działanie antyoksydacyjne hormonu [15–17]. U części chorych z nadciśnieniem tętniczym może dochodzić również do pierwotnego zaburzenia wytwarzania melatoniny w szyszynce. Zjawisko to może być zależne od nieprawidłowego sprzężenia zwrotnego między jądrem nadskrzyżowaniowym — kontrolującym wytwarzanie melatoniny — a jądrem przykomorowym — wytwarzającym hormon uwalniający kortykotropinę (CRH, *corticotropin releasing hormone*), który hamuje sekrecję melatoniny. Nadmierna aktywność sprzężenia podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz układu współczulnego wynikające z wyższego wytwarzania CRH, jak również zmniejszona synteza melatoniny mogłyby pośredniczyć w rozwoju nadciśnienia tętniczego [18, 19]. Wpływ melatoniny na ciśnienie tętnicze wykazano w badaniach u ludzi [20–23]. W kilku doniesieniach ocenie poddano wpływ egzogennej melatoniny na profil dobowy ciśnienia oraz poddano ocenie wpływ hormonu na wydzielanie katecholamin. Wyniki tych badań były niejednoznaczne [13, 21, 23]. Tylko w kilku badaniach oceniano wydzielanie melatoniny i kortyzolu oraz ich wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego [24, 25]. Stąd celem obecnej pracy była ocena zależności między dobowym rytmem melatoniny i katecholamin oraz kortyzolu u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym oraz zaburzonym lub prawidłowym rytmem dobowym ciśnienia.

## Material i metody

Do badania włączono 33 chorych (22 K/11 M) w wieku 24–72 lata (średnio 54 lata) z nowo wykrytym łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Chorzy co najmniej 2 tygodnie przed badaniem i w jego trakcie nie przyjmowali żadnych leków, w tym hipotensyjnych. Przed kwalifikacją do badań u pacjentów przeprowadzono rutynową diagnostykę w celu wykluczenia wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego i innych chorób mogących mieć wpływ na wyniki badań. Wykluczano chorych o ile w stwierdzono cukrzycę, niewydolność nerek, choroby neurologiczne, ostre choroby zapalne oraz inne ciężkie i przewlekłe schorzenia. U badanych wykonano także 24-godzinny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego w celu kwalifikacji do grupy z brakiem nocnego spadku ciśnienia tętniczego (ND, *non-dippers*) lub obecnym spadkiem (D, *dippers*). Stosowano monitor SpaceLabs 90207 (Redmont, Washington, Stany Zjednoczone). Za kryterium doboru chorych do grup D i ND uznano odpowiednio obecność lub brak nocnego obniżenia średniego i/lub skurczowego ciśnienia tętniczego o co najmniej 10% w stosunku do wartości z okresu dnia. Dodatkowo u chorych wykonano badanie polisomnograficzne w celu wykluczenia chorych z obturacyjnym bezdechem sennym (SOMNOSTAR 4250 firmy SENSOR MEDICS). Na podstawie polisomnografii wykluczano również chorych, u których nie wystąpiły co najmniej 4 pełne cykle snu (fazy NREM i REM) oraz tych, którzy nie spali w trakcie pobrania krwi o godzinie 02:00.

Od wszystkich chorych uzyskano zgodę na udział w badaniu. Badanie zostało zaakceptowane Komisją Etyczną przy WUM.

W dniu właściwego badania o godzinie 09:00 zakładano aparat do pomiaru automatycznego ciśnienia tętniczego, z pomiarem ciśnienia co 15 minut w ciągu dnia (06:00–22:00) i co 30 minut w nocy (22:00–06:00). Co 4 godziny, czyli o 10:00, 14:00, 18:00, 22:00, 02:00, 06:00 u chorych pobierano przez podłączoną do wenflonu kaniulę krew na badania laboratoryjne. We krwi oznaczano stężenie melatoniny (MT), kortyzolu (KOR) oraz noradrenaliny (NA) i adrenaliny (A). Ilościowe oznaczenie stężenia MT w osoczu wykonywano za pomocą metody radioimmunologicznej (RIA) przy użyciu jodu promieniotwórczego <sup>125</sup>J. Stężenia MT z kolejnych godzin pobrań, tj. 10:00, 14:00, 18:00, 22:00, 2:00 i 6:00 opisano odpowiednio: MT10, MT14, MT18, MT22, MT02, MT06.

Do oznaczenia KOR we krwi stosowano bezpośrednią RIA. Jako śladowy znakowany antygen użyto

1,2,6,7 H3-Cortisol, Amersham, TRK 407, przeciwciała antykortyzolowe R-75 Instytutu Fizjologii PAN Jabłonna oraz Standard Sigma H-4001. Stężenia KOR z kolejnych godzin pobrań, tj. 10:00, 14:00, 18:00, 22:00, 2:00, 6:00 opisano odpowiednio: KOR10, KOR14, KOR18, KOR22, KOR02, KOR06. Noradrenalinę (NA) i adrenalinę (A) we krwi oznaczano metodą HPLC (High Performance Liquid Chromatography) przy użyciu aparatury firmy Bio-Rad z detektorem elektrochemicznym. Korzystano z gotowych zestawów odczynników firmy Bio-Rad (PCAT) przeznaczonych do oznaczania katecholamin we krwi. Stężenia katecholamin (A i NA) z kolejnych pobrań, tj. 10:00, 14:00, 18:00, 22:00, 02:00 i 06:00 opisano odpowiednio dla adrenaliny: A10, A14, A18, A22, A02, A06; dla noradrenaliny: NA10, NA14, NA18, NA22, NA02, NA06. Zarówno dla MT, jak i katecholamin przyjęto godzinę 02:00 jako referencyjną dla obliczenia rytmu dobowego. W tej godzinie w całej grupie obserwowano najwyższe stężenie MT. W przypadku KOR za referencyjną przyjęto wartość o godzinie 22:00.

### Analiza statystyczna

Wielkość grup do oznaczeń oparto na wcześniejszych obserwacjach zmian stężenia MT w okresie doby. Wielkość każdej z grup wyliczono na co najmniej 12 osób, aby stwierdzić wynoszącą 20% różnicę w stężeniu MT między grupami przy poziomie  $\alpha < 0,05$  i mocy statystycznej  $(1-\beta)$  0,80. Analizy statystycznej wyników dokonano przy wykorzystaniu programu komputerowego STATISTICA wersja 10 (Tulsa, OK, Stany Zjednoczone). Wartości oznaczanych parametrów przedstawiano w postaci wartości średnich  $\pm$  odchylenie standardowe. Dla porównania

średnich przy rozkładach normalnych i nieróżniących się istotnie wariancjami stosowano test *t*-Studenta dla par powiązanych i niepowiązanych. W przypadku rozkładu różnego od normalnego stosowano test Manna-Whitneya dla par niepowiązanych lub test Wilcozona dla par powiązanych. Korelacje zmiennych o rozkładzie normalnym i równej wariancji oceniano współczynnikiem korelacji liniowej Pearsona, a w przypadku rozkładów różnych od normalnego współczynnikiem Spearmana.

### Wyniki

Charakterystykę grup z uwzględnieniem podziału na D i ND przedstawiono w tabeli I. W zakresie podstawowych parametrów demograficznych i biochemicznych nie obserwowano różnic między grupami. W tabeli II przedstawiono wartości ciśnienia tętniczego uzyskanego w całodobowych pomiarach ciśnienia tętniczego z podziałem na wartości średnie z całej doby, okresu dnia i nocy, które stały się podstawą przydziału badanych do poszczególnych grup. Zgodnie z założeniem grupy różniły się między sobą wartościami ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych.

Porównanie średnich stężeń MT z okresu całej doby wykazało występowanie wyższych stężeń hormonu w godzinach 14:00, 02:00 i 06:00 u chorych ND niż D (tab. III). W obu badanych grupach zarysował się również rytm dobowy MT (ryc. 1). Był on szczególnie widoczny dla grupy D, gdzie poszczególne wartości były niższe od wartości o godzinie 02:00.

Nie stwierdzono korelacji między skurczowym ciśnieniem tętniczym z całej doby, okresu dnia i nocy a stężeniem MT zarówno w grupie D (odpowied-

**Tabela I.** Charakterystyka chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym z zachowanym (D, *dippers*) i zaburzonym (ND, *non-dippers*) profilem ciśnienia tętniczego (średnia  $\pm$  SEM, NS — nieistotne statystycznie)

**Table I.** Characteristics of hypertensive patients with normal (D, *dippers*) and lack of diurnal blood pressure profile (ND, *non-dippers*) (mean  $\pm$  SEM, NS not significant)

	D (N = 21)	ND (N = 12)	Wartość p
Wiek (lata)	51,2 $\pm$ 10,4	56,1 $\pm$ 8,2	NS
Płeć (K/M)	14/7	8/4	NS
BMI (%)	28,1 $\pm$ 4,1	26,6 $\pm$ 3,3	NS
Palacze tytoniu (%)	57% (N = 12)	50% (N = 6)	NS
Czas trwania NT (lata)	8,2 $\pm$ 8,2	9,3 $\pm$ 10,7	NS
Kreatynina [mg/dl]	0,96 $\pm$ 0,15	0,94 $\pm$ 0,15	NS
K [mmol/l]	4,3 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,3	NS
Glukoza [mg/dl]	95,8 $\pm$ 10,6	97,5 $\pm$ 11,3	NS
Stężenie cholesterolu [mg/dl]	217,5 $\pm$ 45,8	213,5 $\pm$ 46,0	NS

**Tabela II.** Skurczowe (SBP), rozkurczowe (DBP) i średnie ciśnienie tętnicze (MAP) oraz częstość skurczów serca (HR) w czasie doby (24h), dnia (dz) i nocy (noc) uzyskane w 24-godzinym automatycznym pomiarze ciśnienia u chorych w grupach *dippers* (D) i *non-dippers* (ND) (średnia  $\pm$  SEM)

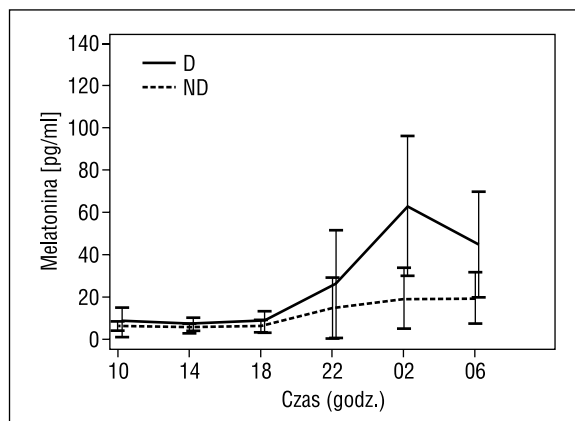
**Table II.** Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, mean blood pressure (MAP) and heart rate (HR) during 24 hours (24 h), day (dz) and night (noc) periods in automatic blood pressure monitoring in *dippers* (D) and *non-dippers* (ND) (średnia  $\pm$  SEM)

	D	ND	Wartość p
SBP 24h [mm Hg]	139 $\pm$ 13	143 $\pm$ 14	NS
DBP 24h [mm Hg]	87 $\pm$ 11	91 $\pm$ 12	NS
HR 24h [uderzenia/min]	76 $\pm$ 12	72 $\pm$ 12	NS
SBPdz [mm Hg]	145 $\pm$ 14	145 $\pm$ 13	NS
DBPdz [mm Hg]	91 $\pm$ 12	92 $\pm$ 12	NS
HRdz [uderzenia/min]	80 $\pm$ 13	78 $\pm$ 14	NS
SBPnoc [mm Hg]	124 $\pm$ 12	140 $\pm$ 16	0,004
DBPnoc [mm Hg]	74 $\pm$ 11	87 $\pm$ 12	0,004
HRnoc [uderzenia/min]	66 $\pm$ 11	65 $\pm$ 9	NS
MAPdz [mm Hg]	109 $\pm$ 12	110 $\pm$ 12	NS
MAPnoc [mm Hg]	91 $\pm$ 11	105 $\pm$ 13	0,004
% nocnego spadku ciśnienia	16,4 $\pm$ 4,9%	4,4 $\pm$ 6,8%	< 0,001

% nocnego spadku ciśnienia wg wzoru (MAPdz – MAPnoc)/MAPdz  
% of nocturnal BP decline according to rule (MAPdz – MAPnoc)/MAPdz

nio:  $r = 0,44$ , NS;  $r = 0,62$ , NS;  $r = 0,36$ , NS), jak i ND (odpowiednio:  $r = 0,52$ , NS;  $r = 0,44$ , NS;  $r = 0,56$ , NS). Nie uwidoczono również zależności w odpowiednich przedziałach czasowych między rozkurczowym ciśnieniem tętniczym i MT w grupie D (odpowiednio:  $r = 0,40$ , NS;  $r = 0,37$ , NS;  $r = 0,41$ , NS) oraz ND (odpowiednio:  $r = 0,37$ , NS;  $r = 0,31$ , NS;  $r = 0,40$ , NS).

Między badanymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniach A i NA oraz KOR (tab. IV–VI), poza istotnie wyższym stężeniem NA w grupie ND o godzinie 10:00. W przypadku A i NA wartości obu katecholamin były zasadniczo najniższe o godzinie 02:00. W ocenianych grupach nie stwierdzono obecności korelacji między stężeniem MT a katecholaminami i KOR.



**Rycina 1.** Dobowy rytm melatoniny u chorych z grup D i ND

**Figure 1.** Circadian profile of melatonin in groups D and ND

**Tabela III.** Średnie stężenia melatoniny (MT) w poszczególnych godzinach u chorych D i ND (średnia  $\pm$  SEM)

**Table III.** Mean melatonin concentrations (MT) in respective hours in D and ND patients (mean  $\pm$  SEM)

	D	Wartość p względem wartości 02:00	ND	Wartość p względem wartości 02:00	Wartość p dla D v. ND
MT 10.00 [pg/ml]	8,4 $\pm$ 7,0	0,0001	6,5 $\pm$ 2,2	0,02	NS
MT 14.00 [pg/ml]	7,6 $\pm$ 2,3	0,0001	5,4 $\pm$ 2,3	NS	0,015
MT 18.00 [pg/ml]	8,6 $\pm$ 5,1	0,0001	5,9 $\pm$ 2,3	0,01	NS
MT 22.00 [pg/ml]	26,4 $\pm$ 25,4	0,0001	15,1 $\pm$ 14,5	0,03	NS
MT 2.00 [pg/ml]	63,3 $\pm$ 33,2	—	19,7 $\pm$ 14,4	—	0,001
MT 6.00 [pg/ml]	45,1 $\pm$ 25,0	0,05	20,0 $\pm$ 12,2	NS	0,004

**Tabela IV.** Średnie stężenia adrenaliny (A) oznaczone w poszczególnych godzinach u chorych w grupie D i ND (średnia  $\pm$  SEM)  
**Table IV.** Mean adrenaline concentrations (A) in respective hours in D and ND patients (mean  $\pm$  SEM)

	D	Wartość p względem wartości 14:00	ND	Wartość p względem wartości 14:00	Wartość p
A 10:00 [pg/ml]	50,5 $\pm$ 39,8	0,0002	58,5 $\pm$ 41,6	0,02	NS
A 14:00 [pg/ml]	46,1 $\pm$ 34,6	0,0003	33,3 $\pm$ 19,1	NS	NS
A 18:00 [pg/ml]	31,8 $\pm$ 22,1	0,0008	61,1 $\pm$ 46,5	0,01	0,056
A 22:00 [pg/ml]	25,5 $\pm$ 18,9	0,0008	39,0 $\pm$ 26,3	0,03	NS
A 02:00 [pg/ml]	14,2 $\pm$ 14,1	—	23,3 $\pm$ 14,6	—	NS
A 06:00 [pg/ml]	24,4 $\pm$ 22,3	0,03	22,9 $\pm$ 18,1	NS	NS

**Tabela V.** Średnie stężenia noradrenaliny (NA) w poszczególnych godzinach u chorych w grupie D i ND (średnia  $\pm$  SEM)  
**Table V.** Mean noradrenalin concentrations (NA) in respective hours in D and ND patients (mean  $\pm$  SEM)

	D	Wartość p względem wartości 14:00	ND	Wartość p względem wartości 14:00	Wartość p
NA 10:00 [pg/ml]	472,1 $\pm$ 190,5	0,0001	606,4 $\pm$ 163,5	0,0008	0,008
NA 14:00 [pg/ml]	466,1 $\pm$ 167,6	0,0001	515,0 $\pm$ 215,8	0,03	NS
NA 18:00 [pg/ml]	424,0 $\pm$ 185,2	0,0001	531,2 $\pm$ 246,0	0,06	NS
NA 22:00 [pg/ml]	410,9 $\pm$ 183,8	0,0001	396,0 $\pm$ 180,0	NS	NS
NA 02:00 [pg/ml]	261,2 $\pm$ 174,0	—	340,4 $\pm$ 261,2	—	NS
NA 06:00 [pg/ml]	268,3 $\pm$ 122,0	NS	328,8 $\pm$ 305,7	NS	NS

**Tabela VI.** Średnie stężenia kortyzolu (KOR) w poszczególnych godzinach u chorych w grupie D i ND (średnia  $\pm$  SEM) (ocena stężeń KOR względem wartości najniższej o 22:00)  
**Table VI.** Mean cortisol concentrations (KOR) in respective hours in D and ND patients (mean  $\pm$  SEM)

	D	Wartość p względem wartości 22:00	ND	Wartość p względem wartości 22:00	Wartość p
KOR 10:00 [ $\mu$ g/dl]	14,5 $\pm$ 6,9	0,0001	11,2 $\pm$ 3,9	0,001	NS
KOR 14:00 [ $\mu$ g/dl]	9,3 $\pm$ 4,9	0,005	8,8 $\pm$ 3,8	0,007	NS
KOR 18:00 [ $\mu$ g/dl]	6,5 $\pm$ 3,2	NS	6,3 $\pm$ 3,6	NS	NS
KOR 22:00 [ $\mu$ g/dl]	5,3 $\pm$ 4,1	—	4,3 $\pm$ 2,3	—	NS
KOR 02:00 [ $\mu$ g/dl]	7,4 $\pm$ 6,9	NS	6,3 $\pm$ 3,9	NS	NS
KOR 06:00 [ $\mu$ g/dl]	15,9 $\pm$ 5,2	0,0001	13,2 $\pm$ 5,0	0,005	NS

## Wnioski

Melatonina (MT) od dawna wzbudza zainteresowanie swoim wpływem na dobowe rytmy biologiczne. Wykazano jej wpływ na rytm dobowy okresów snu i czuwania człowieka oraz inne rytmy dobowe [26]. W ostatnich 2 dekadach zwraca się również uwagę na możliwy wpływ MT na regulację czynności układu krążenia i jej wpływ na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Podkreślany jest zwłaszcza wpływ hormonu na regulację ciśnienia tętniczego [12–14, 20–23]. W obecnej

pracy stwierdzono, że u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, wydzielanie MT zmienia się w ciągu doby z maksymalnym wzrostem wydzielania hormonu w godzinach nocnych. Natomiast w niewielu badaniach oceniano profil dobowy wydzielania MT u chorych z uwzględnieniem podziału na osoby z prawidłowym i zaburzonym profilem ciśnienia [13, 27]. Jonas i wsp. jako pierwsi wykazali, że u chorych z nieprawidłowym dobowym profilem ciśnienia dochodzi do zaburzeń syntezy MT przez szyszynkę [27]. Podczas badań oznaczano wydalanie metabolitu MT — 6-SMT

**Tabela VII.** Korelacje między MT a NA, A i KOR w grupie D i ND  
**Table VII.** Correlations between MT and NA, A and KOR in D and ND

	D	Wartość p	ND	Wartość p
MT-NA	$r = 0,29$	NS	$r = 0,30$	NS
MT-A	$r = 0,37$	NS	$r = 0,33$	NS
MT-KOR	$r = 0,61$	NS	$r = 0,40$	NS

MT (melatonin) — melatonina, NA (noradrenaline) — noradrenalina, A (adrenaline) — adrenalina

(6-sulfatoksymelatoniny) — z moczem u chorych na nadciśnienie tętnicze po wcześniejszym podziale na D i ND. Nocne stężenia 6-SMT u chorych z zaburzonym dobowym rytmem ciśnienia były podobne do stężenia 6SMT w okresie dnia i były istotnie niższe od nocnego stężenia metabolitu w grupie *dippers*. Podobnie w badaniach Zemana i wsp. wykazano, że u chorych ND w porównaniu z pacjentami D zaburzony jest iloraz stężenia MT oznaczanej w surowicy w godzinach nocnych do stężenia hormonu w okresie dnia [13]. Jednak stosunek stężenia MT w nocy do MT dziennej zmienił się zależnie od kryterium podziału chorych na D i ND uwzględniającego albo ciśnienie skurczowe albo średnie ciśnienie tętnicze. Warto zauważyć, że w omawianym badaniu oznaczano MT jedynie dwukrotnie w ciągu doby, czyli o godzinach 02:00 i 14:00. Stąd nie było możliwości pełnej oceny profilu dobowego MT u chorych. Obecność zaburzeń dobowego rytmu ciśnienia tętniczego oraz wydzielania MT przedstawiono również w badaniach Tranquilli i wsp. [20]. Badaniu poddano dobowy rytm wydzielania MT u kobiet w ciąży oraz 6–12 miesięcy po porodzie, w 3 grupach chorych: u kobiet z nadciśnieniem tętniczym i jego zaburzonym rytmem dobowym, u kobiet z zatruciem ciążowym oraz zaburzonym profilem ciśnienia oraz w grupie kontrolnej. Najwyższe wartości MT w nocy stwierdzono u chorych z zatruciem ciążowym, natomiast u kobiet z zaburzonym dobowym profilem ciśnienia obserwowano również nieprawidłowy rytm dobowy wydzielania MT. Po porodzie, z wyjątkiem pacjentek z zatruciem ciążowym, nastąpiła normalizacja wydzielania MT. W obecnej pracy wykazano, że profil dobowy wydzielania MT pozostaje zachowany po uwzględnieniu podziału chorych D i ND. Zwraca jednak uwagę, że profil wydzielania MT jest najsilniej zarysowany w grupie D. Zważywszy na dokładne monitorowanie warunków przebiegu eksperymentu (zaciemnienie pomieszczenia badania oraz potwierdzenie snu chorych), obecny opis profilu wydzielania MT wydaje się w przedstawionych grupach chorych najpełniejszy w literaturze przedmiotu.

W niniejszym badaniu na podstawie uzyskanych danych potwierdzono występowanie dobowego rytmu wydzielania A i NA, z najwyższymi ich stężeniami w ciągu dnia, a najniższymi w godzinach wieczornych i nocnych. Obserwacja ta dotyczyła zarówno grupy chorych z prawidłowym, jak i z zaburzonym rytmem dobowym ciśnienia tętniczego. Co warto podkreślić, nie stwierdzono istotnej różnicy w stężeniu katecholamin między badanymi grupami. Znaczenie układu współczulnego w patogenezie chorób układu krążenia, w tym nadciśnienia tętniczego, jest powszechnie znane [28]. U chorych na nadciśnienie tętnicze, a często u osób z dodatnim rodzinnym wywiadem w kierunku nadciśnienia stwierdza się podwyższone stężenie katecholamin [28]. Wiadomo również, że wydzielanie katecholamin podlega dobowemu rytmowi tak u osób zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym i charakteryzuje się ich najniższym stężeniem w godzinach nocnych oraz najwyższym w godzinach porannych [29, 30]. Niekiedy zwraca się uwagę, że bardziej bywa zaznaczony dobowy profil zmian A [30]. Wynika to zapewne z faktu, że obniżenie wydzielania A bardziej zależy od spadku aktywności współczulno-nadnerczowej w czasie snu niż ma to miejsce w przypadku NA. Jej wahania we krwi są bardziej związane z pozycją ciała osób badanych. W obecnej pracy nie stwierdzono istotnej różnicy między osobami D i ND w stężeniu katecholamin w okresie doby, chociaż w obu grupach zaznaczył się przeciwstawny profil wydzielania MT oraz katecholamin. Mimo to nie potwierdzono związku między wydzielaniem MT i A oraz NA. Dokładna zależność między uwalnianiem MT a katecholaminami nie jest dokładnie zbadana. Wiadomo, że MT może ośrodkowo wpływać na aktywność współczulną, gdyż w strukturach mózgu odpowiedzialnych za aktywację współczulną obecne są receptory dla MT [31]. Co więcej, wykazano, że podawanie egzogennej MT u szczurów z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym (*Spontaneously Hypertensive Rats*) oraz szczurów bez nadciśnienia tętniczego (*Wistar-Kyoto Rats*), skutkuje obniżeniem stężenia A w obu grupach zwierząt, a NA i średniego ciśnienia

tętniczego jedynie w grupie szczurów SHR [32]. W innym badaniu podanie MT szczurom SHR i WKY wywoływało obniżenie stężenia NA, ale nie obserwowano zmian stężenia A [33]. Z kolei u zdrowych mężczyzn podanie 1 mg MT w podwójnie ślepej próbie wpływało na istotne zmniejszenie stężenia NA w surowicy krwi, zarówno w pozycji leżącej, jak i po pionizacji w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Melatonina nie wywierała jednak wpływu na wydzielanie A [22]. Podobne wyniki opublikowali Cagnacci i wsp. w badaniu z udziałem zdrowych kobiet [23]. Podanie 1 mg MT powodowało u nich obniżenie stężenia NA oznaczanej po pionizacji w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, bez wpływu na stężenie A. Z kolei w badaniu z podaniem 2 mg MT u mężczyzn po około 60 min obserwowano spadek stężenia A i dopaminy [34]. Przytoczone badania wskazują na wyraźną zależność między układem współczulnym a stężeniem MT w surowicy krwi. Z kolei w kilku publikacjach nie potwierdzono związku między układem współczulnym i MT. W badaniu Harris'a i wsp. podanie egzogennej MT zdrowym pacjentom wykazało brak bezpośredniego wpływu hormonu na regulację układu krążenia przez układ autonomiczny [35]. Także w badaniu wykorzystującym do oceny aktywności współczulnej badanie mikroneurograficzne podanie MT osobom zdrowym w dawce 3 mg, mimo znamiennej redukcji ciśnienia tętniczego, nie wiązało się ze zmniejszeniem napięcia współczulnego układu nerwowego [36]. Podobnego związku układu współczulnego i MT nie potwierdzono również w wynikach obecnej pracy, jednak oceniano tu zależność między endogennymi hormonami. W przeprowadzonym eksperymencie nie stwierdzono także korelacji między stężeniem MT a wysokością ciśnienia tętniczego.

Dobowy rytm syntezy i uwalniania KOR uzależniony jest od endogennego oscylatora (zegara biologicznego) zlokalizowanego w obrębie przedniego podwzgórza (jądro nadskrzyżowaniowe, *suprachiasmatic nuclei* [SCN]), a czynność modulowana jest przez impuls świetlny [37]. O roli i znaczeniu układu podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowego w regulacji zmian rytmu dobowego ciśnienia świadczy pojawienie się nieprawidłowego profilu ciśnienia u chorych z zespołem Cushinga i u chorych leczonych glikokortykosteroidami [3, 38]. W powyższych grupach chorych obserwowano brak nocnego spadku ciśnienia oraz stopniowy wzrost ciśnienia od północy do godzin wczesnoporannych [3, 38]. Ponieważ synteza i uwalnianie MT są uzależnione od nadrzędnego zegara biologicznego jakim jest SCN, wykazanie wzajemnych zależności

między rytmem MT a KOR może być pomocne w wyjaśnieniu zjawiska zaburzeń dobowego profilu ciśnienia u chorych na pierwotne nadcisnienie tętnicze. W badaniach u szczurów wykazano, że usunięcie szyszynki powodowało znamienne przerosło przysadki oraz nadnerczy [39]. Kellner i wsp. obserwowali, że podawanie CRH w dawce 10 µg u ludzi ma działanie hamujące na sekrecję MT [40]. Jednocześnie inni autorzy uwidocznili obecność receptora dla MT w nadnerczach, a także fakt, że fizjologiczne dawki MT hamują zależną od ACTH produkcję KOR oraz zmniejszają nadmierną aktywność kory nadnerczy związaną z przewlekłym podawaniem glikokortykosteroidów [41, 42]. Także Wehr i wsp. wykazali ścisłą czasową zależność między spadkiem stężeniem KOR w surowicy krwi a następowym wzrostem wydzielania MT [43]. Badając w niniejszej pracy dobowy rytm KOR, stwierdzono, iż jego wydzielanie u pacjentów D i ND jest podobne. Co więcej, nie stwierdzono jak u innych autorów istotnych zależności między stężeniem MT a KOR, a zatem nie potwierdzono związku między wydzielaniem obu hormonów w badanym materiale. Należy jednak dodać, że na przykład w badaniu ostatniego z cytowanych autorów oceniano osoby zdrowe, a nie chorych na nadcisnienie tętnicze [43].

Obecnie prezentowane badanie ma swoje ograniczenia. Należy zauważyć, że badanie katecholamin w krwi, choć pozostaje uznaną metodą oceny aktywności współczulnej, nie jest obecnie metodą najdokładniejszą. Uzupełnienie badania o ocenę mikroneurograficzną i inne metody badania układu autonomicznego pozwoliłoby zobiektywizować uzyskane wyniki i zmniejszy wpływ liczebności grupy na uzyskane wyniki. Dokładnej ocenie nie poddawano faz snu NREM i REM u chorych. Mogą one mieć wpływ na uzyskane wyniki stężenia NA i A.

W podsumowaniu należy stwierdzić, u chorych z zachowanym oraz zmienionym profilem dobowym ciśnienia tętniczego stwierdzono obecność dobowego profilu MT. Jest on jednak słabiej zaznaczony w grupie bez nocnego spadku ciśnienia. Nie znaleziono związku między stężeniem MT a ciśnieniem tętniczym. Chociaż istnieją przesłanki wskazujące na wpływ MT na ciśnienie tętnicze poprzez układ współczulny, nie potwierdzono takiego wpływu w badanej grupie chorych. Zasadne są dalsze badania oceniające wpływ MT na profil dobowy ciśnienia tętniczego oraz aktywność układu współczulnego.

*Artykuł jest częścią doktoratu dr n. med. Agnieszki Kaźmierczak pt. Melatonina a zaburzenia dobowego rytmu ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadcisnieniem tętniczym.*

## Streszczenie

**Wstęp** Melatonina może wywierać wpływ na aktywność układu współczulnego i ciśnienie tętnicze. Celem badania była ocena wpływu endogennej melatoniny oraz katecholamin na profil dobowy ciśnienia u chorych bez nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego.

**Materiał i metody** Do badania włączono 21 (M 7/K 14, wiek  $55,4 \pm 10,7$  roku) pacjentów typu *dippers* (D) i 12 (M 4/K 8 wiek  $59 \pm 6,4$  roku) i *non-dippers* (ND) podzielonych według kryterium obecności nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego powyżej 10% wartości dziennych. U wszystkich badanych wykonano ambulatoryjny pomiar ciśnienia (SpaceLabs 90207) oraz co 4 godziny pobierano krew w celu oznaczenia stężenia melatoniny (MT) (RIA, pg/ml), noradrenaliny (NA) (HPLC, pg/ml) i adrenaliny (A) (HPLC, pg/ml).

**Wyniki** Stężenie MT było istotnie niższe u ND niż u D o 02:00 rano (odpowiednio:  $19,7 \pm 14,4$  v.  $63,3 \pm 33,2$ ;  $p < 0,001$ ), o 06:00 rano (odpowiednio:  $20,0 \pm 12,2$  v.  $45,1 \pm 25,0$ ;  $p < 0,004$ ) i o 14:00 (odpowiednio:  $5,4 \pm 2,3$  v.  $7,6 \pm 2,3$ ;  $p < 0,015$ ). Nie stwierdzono różnic między grupami w innych godzinach 10:00 rano ( $6,5 \pm 2,2$  v.  $8,4 \pm 7,0$ ), 18:00 ( $15,1 \pm 14,5$  v.  $26,4 \pm 25,4$ ) i 22:00 ( $15,3 \pm 15,2$  v.  $27,6 \pm 26,3$ ). Stężenie NA i A było w obu grupach podobne.

**Wnioski** Chorzy *dippers* i *non-dippers* charakteryzują się różnym profilem dobowym MT z niższym jej wydzielaniem w grupie *non-dippers*. Melatonina wywiera wpływ na kontrolę profilu dobowego ciśnienia tętniczego, jakkolwiek nie przez regulację wydzielania katecholamin.

**słowa kluczowe:** melatonina, chorzy *dippers*, chorzy *non-dippers*, nocny spadek ciśnienia tętniczego

*Nadciśnienie Tętnicze 2014, tom 18, nr 3, strony: 134–142*

## Piśmiennictwo

- O'Brien E., Fitzgerald D. The history of blood pressure measurement. *J. Hum. Hypertens.* 1994; 8: 73–84.
- Imai Y., Abe K., Miura Y. i wsp. Hypertensive episodes and circadian fluctuations of blood pressure in patients with pheochromocytoma: studies by long-term blood pressure monitoring based on volume oscillometric method. *J. Hypertens.* 1988; 6: 9–15.
- Imai Y., Abe K., Sasaki S. i wsp. Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome. *Hypertension* 1988; 12: 11–19.
- Ikeda T., Matsubara T., Sato Y. i wsp. Circadian blood pressure variation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J. Hypertens.* 1993; 11: 581–587.
- Łapiński M., Przybyłowski T., Lewandowski J. i wsp. Diurnal blood pressure rhythm and urinary catecholamine excretion in obstructive sleep apnoea and essential hypertension. *J. Hypertens.* 1993; 11: S292–S293.

- Caruana M., Lahiri A., Cashman P.M.M., Altman D.G., Raftery E.B. Effects of chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease on the circadian rhythm of blood pressure and heart rate. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 755–759.
- Reeves R.A., Shapiro A.P., Thompson M.E., Johnsen A.M. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation* 1986; 73: 401–408.
- Dotz C., Breckling U., Derad I. i wsp. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997; 30: 71–76.
- Łapiński M., Januszewicz A., Symonides B. i wsp. Elevated plasma endothelin-1 concentration in non-dippers with essential hypertension. *Polish Journal of Endocrinology* 2002; 53: 3–11.
- Fagard R.H., Thijs L., Staessen J.A. i wsp. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2009; 23: 645–653.
- Wocial B., Ignatowska-Świtalska H., Pruszczyk P. i wsp. Plasma neuropeptide Y and catecholamines in women and men with essential hypertension. *Blood Press.* 1995; 4: 143–147.
- Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 577–584.
- Zeman M., Dulkova K., Bada V., Herichova I. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. *Life Sci.* 2005; 76: 1795–1803.
- Kawashima K., Miwa Y., Fujimoto K. i wsp. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat. *Clin. Exp. Hypertens.* 1987; 9: 1121–1131.
- Weekley L.B. Melatonin-induced relaxation of rat aorta: interaction with adrenergic agonist. *J. Pineal. Res.* 1991; 11: 28–34.
- Satake N., Oe H., Schibata S. Vasorelaxing action of melatonin in rat isolated aorta — possible endothelium dependent relaxation. *Gen. Pharmacol.* 1991; 22: 1127–1133.
- Kelly M.R., Loo G. Melatonin inhibits oxidative modification of human low — density lipoprotein. *J. Pineal. Res.* 1997; 22: 203–209.
- Kellner M., Yassauridis A., Manz B. i wsp. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers — a potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinol.* 1997; 65: 284–290.
- Goncharuk V.D., Van Heerikhuizen J., Swaab D.F. i wsp. Paraventricular nucleus of the human hypothalamus in primary hypertension activation of corticotropin-releasing hormone neurons. *J. Comp. Neurol.* 2002; 443: 321–331.
- Tranquilli A.L., Turi A., Giannubilo S.R. i wsp. Circadian melatonin concentration rhythm is lost in pregnant women with altered blood pressure rhythm. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 18: 124–129.
- Scheer F.A.J.L., van Montfrans G.A., van Someren E.J.W. i wsp. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 192–197.
- Arangino S., Cagnacci A., Angiolucci M. i wsp. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels and blood pressure in healthy men. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 1417–1419.
- Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. i wsp. Influence of melatonin administration on the circulation of women. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: R335–338.



24. Corbalán-Tutau D., Madrid J.A., Nicolás F., Garaulet M. Daily profile in two circadian markers "melatonin and cortisol" and associations with metabolic syndrome components. *Physiol. Behav.* 2014; 17: 231–235.
25. Perras B., Ozcan S., Fehm H.L., Born J. Melatonin does not inhibit hypothalamic-pituitary-adrenal activity in waking young men. *J. Neuroendocrinol.* 2005; 17: 811–816.
26. Claustrat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9: 11–24.
27. Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N. i wsp. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press.* 2003; 12: 19–24.
28. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1979–1987.
29. Linsell C.R., Lightman S.L., Mullen P.E., Brown M.J., Causon R.C. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 60: 1210–1215.
30. Dodt C., Breckling U., Derad I. i wsp. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997; 30: 71–76.
31. Uz T., Arslan A.D., Kurtuncu M. i wsp. The regional and cellular expression profile of the melatonin receptor MT1 in the central dopaminergic system. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2005; 20: 45–53.
32. Laflamme A.K., Wu L., Foucart S. i wsp. Impaired basal sympathetic tone and alfa1-adrenergic responsiveness in association with the hypotensive effect of melatonin in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 219–229.
33. Girouard H., Chulak C., LeJossec M. i wsp. Chronic antioxidant treatment improves sympathetic functions and  $\beta$ -adrenergic pathway in the spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2003; 21: 179–188.
34. Nishiyama K., Yasue H., Moriyama Y. i wsp. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. *Am. Heart J.* 2001; 141: E9.
35. Harris A.S., Burgess H.J., Dawson D. The effect of day-time exogenous melatonin administration on cardiac autonomic activity. *J. Pineal. Res.* 2001; 31: 199–205.
36. Kitajima T., Kanbayashi T. The effect of oral melatonin on autonomic function in healthy subject. *Psych. Clin. Neurosci.* 2001; 55: 299–300.
37. Moore-Ede M.C., Czeisler C.A., Richardson G.S. Circadian timekeeping in health and disease. Part 1. Basic properties of the circadian pacemakers. *NEJM* 1983; 309: 469–476.
38. Imai Y., Abe K., Sasaki S. i wsp. Exogenous glucocorticoid eliminates or reverses circadian blood pressure variations. *J. Hypertens.* 1989; 7: 113–120.
39. Wurtman R., Altshule M., Holmgren U. Effect of pinealectomy and bovine pineal extract in rats. *Am. J. Physiol.* 1959; 197: 108–110.
40. Kellner M., Yassauridis A., Manz B. i wsp. Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers — A potential link to low-melatonin syndrome in depression? *Neuroendocrinol.* 1997; 65: 284–290.
41. Torres-Farfan C., Richter H.G., Rojas-Garcia P. i wsp. Mt1 melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 450–458.
42. Konakchieva R., Mitev Y., Almeida O.F.X., Patchev V. Chronic melatonin treatment counteracts glucocorticoid-induced dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinol.* 1998; 67: 171–180.
43. Wehr T.A., Aeschbach D., Duncan W.C. Jr. Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *J. Physiol.* 2001; 535: 937–951.