

МЕЛАТОНИН И ПРОМЯНА В ЦИРКАДНИТЕ РИТМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИХАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ ПО ВРЕМЕ НА СЪН

обзори

Торкална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

Р. Билюков¹, Д. Петрова¹, Ц. Мондешки¹, О. Георгиев¹, В. Миланова²

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести¹

Катедра по психиатрия²

Медицински университет-София

Резюме

Циркадната организация на физиологичните процеси при организмите представлява универсален за всички биологични видове феномен. Такава циклична времева регулация е необходима за адекватното приспособяване на организма към външните фактори на средата, както и за синхронизиране на взаимносвързаните ендогенни процеси. Този ритмичен контрол се осъществява посредством система, съставена от сетивен, нервнорегулаторен, ендокринен и генетичен компонент. Един от най-значимите елементи на регулацията е мелатониновата система, която синхронизира организма към циркадния ритъм чрез имплементиране на информацията за светлина и тъмнина, като главен определител за цикличността. При състояния с нарушения в съня се наблюдават изменения в нормалното функциониране на мелатониновата регулация, респективно изменения в множество биологични процеси, съпътствани от десинхронизиране на ритъмната хомеостаза. Тези изменения представляват изключително важен патологичен елемент в етиопатогенезата на заболявания с нарушения в съня, както състояния с дихателни нарушения по време на сън. Синдромът на обструктивната сънна апнея е тясно обвързан с нарушението на циркадната ритмичност, както и с изменения в мелатониновата регулация. Съответно познаването и изучаването на физиологията на мелатонина и патологичните промени, свързани с неговата функция, биха довели до нови прогностични и терапевтични възможности при лечението на пациенти с двигателни нарушения по време на сън.

Ключови думи: мелатонин, циркадни ритми, дихателни нарушения по време на сън, синдром на обструктивна сънна апнея

MELATONIN AND CHANGES IN CIRCADIAN RHYTHMS IN PATIENTS WITH SLEEP- DISORDERED BREATHING

R. Bilyukov¹, D. Petrova¹, C. Mondeshki¹, O. Georgiev¹, V. Milanova²

Department of Propaedeutics of Internal Diseases¹

Department of Psychiatry²

Medical University Sofia

Abstract

The circadian organization of the physiological processes in the organisms is universal phenomenon for all of the biological species. Such a cyclic temporal regulation is necessary for an adequate adaptation to the external environmental factors, and also for the synchronization of the interconnected endogenous processes. This rhythmical control is governed through a system, consisting of a sensory, neuroregulatory, endocrine and genetic components. One of the most significant elements of the regulation is the melatonin system, which synchronizes the organism's homeostasis to the circadian rhythm through implementation of the binary light/darkness information, which takes the role of the major defining factor. Alterations in the melatonin regulations can be readily observed in conditions with sleep disorders, which lead to impairment of multiple physiological processes and a desynchronizing in the rhythm homeostasis. These abnormalities are a remarkably important pathological element in the etiopathogenesis of the sleep disorders and of respiratory disorders during sleep. The syndrome of obstructive sleep apnea is closely bound to impairments of the circadian rhythm and alteration of the melatonin regulation. Thus the knowledge and the further studying of the melatonin physiology and the pathological changes in its functions, could lead to the development of new prognostic and therapeutic possibilities in the treatment of patients with respiratory disorders during sleep.

Key words: melatonin, circadian rhythms, respiratory disorders during sleep, obstructive sleep apnea syndrome

Биологичните функции на организма следват определени време-зависими цикли (циркадни ритми – денонощни (34, 37), сезонни и др. (36). Такива времеви ритми са универсално явление за всички бозайници, включително и за човека и се определят от цикъла ден-нощ. При хората циркадният ритъм има отношение към физиологични състояния като почивка-активност, сън-бодърстване, метаболитната и хормонална хомеостаза, сърдечно-съдова функция, имуномодулация и др. Циркадният ритъм подлежи както на екзогенна, така и на ендогенна регулация, в която участват голям брой хормони и медиатори, един от които е мелатонинът. Мелатонинът се синтезира единствено през нощта при всички биологични видове, независимо от това дали активността им е дневна или нощна (5, 11, 16, 19). Той притежава ресинхронизиращ ефект върху функциите на организма, както при нормални условия, така и при циркаден дисбаланс, причинен от ендогенни или екзогенни фактори. Мелатонинът въздейства на ниво nucleus suprachiasmaticus – главният биологичен „часовник“ на организма, като чрез него самоиндуцира синтезата си и експресията на мелатонинови рецептори, т.е. мелатониновата регулация се осъществява на база положителна обратна връзка (26). Мелатониновата секреция се характеризира с пик, съвпадащ със средата на нощта и с продължителност, зависеща от съотношението на експозицията на организма на светлина, съответно тъмнина (10). Нарушения в циркадността с различна етиология корелират с вариации на мелатониновата секреция, а екзогенното прилагане на мелатонин в подходящо избрани моменти ресинхронизира супрахиазмалното ядро и може да регулира биологичния часовник. От тази гледна точка терапията с мелатонин допринася за подобряване на различни нарушения на нормалния сън, свързани с множество патологични състояния, едно от които е синдромът на обструктивна сънна апнея (ОСА).

В своето многообразие универсален феномен, характерен за дихателните нарушения по време на сън, е смутената архитектура на съня. В етиопатогенезата на последната стоят множество механизми, като повтарящи се десатурационни епизоди, хроничен стрес, невъзможност на централната нервна система да реализира пълния цикъл на съня, нарушена мелатонинова регулация и др. От тази гледна точка познаването и изучаването на физиологията на мелатонина, както и свързаните с него промени при ОСА, предоставят нови прогностични и терапевтични възможности, които биха допринесли за лечението на това заболяване.

Дългата еволюция на структурите на централната нервна система, отговорни за регулацията на циркадните ритми и в частност главният биологичен „часовник“ в nucleus suprachiasmaticus (NSC), е довела до възникването на автономна регулация със собствен ендогенен цикъл с про-

The biological functions of the organism follow certain time-dependent cycles (circadian rhythms – daily rhythms (34, 37), seasonal, etc. (36). Such temporal rhythms are a universal phenomenon for all mammals, including humans, and are determined by the cycle of day and night. The circadian rhythm is related to some of the humans' physiological states such as rest-activity, sleep-wakefulness, metabolic and hormonal homeostasis, cardiovascular function, immunomodulation, etc. The circadian rhythm is determined by both exogenous and endogenous regulation, which is facilitated by a large number of hormones and mediators, one of which is melatonin. Melatonin is synthesized exclusively during the night time in most biological species irrespective of whether their activity is diurnal or nocturnal (5, 11, 16, 19). It possesses resynchronizing effect on the organism's functions not only during ordinary circumstances, but also with circadian misbalance, caused by endogenous or exogenous factors. Melatonin exerts its effect on the level of nucleus suprachiasmaticus – the organism's biological "master clock" through which it self-induces its synthesis and the expression of melatonin receptors – in other words the melatonin regulation is fulfilled on the basis of positive feedback (26). The secretion of melatonin is characterized with a peak, coinciding with midnight and duration, which is dependent on the light-darkness exposition (10). Disorders in the circadian rhythms with different etiology correlate with variations in the melatonin synthesis, while the precise administration of exogenous melatonin resynchronizes the suprachiasmatic nucleus. These features of melatonin advocate the efficiency of the melatonin therapy in improving disorders, related to sleep dysfunction, one of which is the obstructive sleep apnea syndrome (OSA).

The hard wired architectonic of the sleeping state is phenomenon quite characteristic for the breathing disorders during sleep. Many mechanisms are involved in the etiopathogenesis of the above mentioned, such as continuously repeating desaturation episodes, chronic stress inability of the CNS to facilitate the whole sleep cycle, impaired melatonin regulation, etc. This defines the knowledge and research of the melatonin's physiology and its alterations in OSA patients as means for achieving better prognostic and therapeutic methods, which could contribute to improving the treatment of this disorder.

The long evolutionary process of forming and developing the structures of the CNS, responsible for the regulation of the circadian rhythms through the master clock in the nucleus suprachiasmaticus (NSC), has led to the emerging of an autonomous regulation, which has an individ-

reviews

MELATONIN AND CHANGES
IN CIRCADIAN RHYTHMS
IN PATIENTS WITH SLEEP-
DISORDERED BREATHING

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

обзори

МЕЛАТОНИН И ПРОМЯНА
В ЦИРКАДНИТЕ РИТМИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИХАТЕЛНИ
НАРУШЕНИЯ ПО ВРЕМЕ НА СЪН

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

дължителност малко над 24 часа (7). Автономията на часовника е устойчив феномен, който персистира дори при липсата на екзогена сигнализация. Въпреки това обаче, часовникът е добре синхронизиран с цикъла ден-нощ, благодарение на модулиращото действие на светлината, съответно тъмнината, върху мелатониновата секреция. Това прави светлината пряк времеви регулатор на функциите на NSC (26). Информацията за това дали в заобикалящата ни среда е светло или тъмно се възприема от специфични клетки в ретината (8) и се предава до NSC, чрез ретинохипоталамичните и ретиногенулохипоталамичните пътища (26).

Пейсмейкървата функция на NSC подлежи на регулация от неврохормонът мелатонин, който се секретира от епифизата. Фотоинформацията достига до нея от окоето по мултисинаптен път, преминавайки последователно през NSC и паравентрикуларото ядро на хипоталамуса (19). Мелатониновата синтеза се извършва през нощта и се инхибира през деня под действие на светлината, като по този начин организмът се сигнализира относно информация за цикълът ден-нощ и се реализира мултисистемна регулация (2, 12, 22). Биологичната функция на мелатонина е опосредствана от специфични мелатонинови рецептори, разположени в повечето органи, жлези и тъкани на тялото.

Биосинтезата на мелатонина в епифизата започва от прекурсора серотонин, който подлежи първо на N-ацетиране, след което на O-метиране до N-ацетил-5-метокситриптамин (мелатонин) (23), който директно се секретира в кръвната плазма. Тази синтеза се извършва само през нощта, при липса на светлина, независимо от активността на биологичните видове (5, 11, 16, 19). За инициация и поддържане на синтезата е необходима активация на епифизарните бета адренергични рецептори, индуциращи N-ацетилтрансферазата – скоростоопределящ ензим за производството на мелатонин (14, 25, 51). Активираща роля в този процес има нощния синтез на норепинефрин в ЦНС. Нивата на мелатонин в епифизата са ниски през деня, покачват се на здрачаване, достигат пикови нива в средата на нощта (между 2 и 3 часа), след което намаляват постепенно до достигане на дневните нива (26). Директна потискаща роля върху мелатониновата синтеза има дневната светлина. Нейното действие е опосредствано от инхибиращия ефект на меланопсин съдържащи светлочувствителни ганглионерни клетки в ретината (8).

За изследване на мелатониновата секреция се използва анализ на плазмените нива на мелатонина или количество мелатонин в слюнката. Редица предимства обаче има изследването на основния метаболит – 6-сулфатоксимелатонин в урината (3). Цикличността и продължителността на мелатониновата секреция са основен критерий за оценка на физиологичната активност на организма. Проучвания свърза-

ual endogenous cycle with the duration slightly above 24 hours (7). The autonomous nature of the clock is a stable phenomenon, which persists even when lacking an exogenous signaling. Regardless of this, the clock is well synchronized with the day-night cycle, due to the modulating effect of the light and darkness on the secretion of melatonin. This defines the light as a direct temporal regulator of the functions of the NSC (26). The information about the light or darkness in the environment is perceived through specific cells in the retina (8) and is transmitted to the NSC through the retinohypothalamic and the retinogeniculohypothalamic pathways (26).

The pacemaker function of the NSC is regulated by the hormone melatonin, which is secreted by the pineal gland. The photic information is transmitted to it via a multisynaptic pathway leading consecutively through the NSC and the paraventricular nucleus of the hypothalamus (19). The synthesis of melatonin takes place during the night and is inhibited during the day via the effect of light exposure, which presents itself as an automated trigger, which synchronizes the multisystem circadian regulation with the day-night cycle (2, 12, 22). The biological function of melatonin implemented via specific melatonin receptors, situated in most of the organs, glands and tissues of the body.

The biosynthesis of melatonin in the pineal gland is initiated by the N-acetylation of the precursor serotonin, which is followed by an O-methylation, leading to the formation of N-acetyl-5methoxytryptamin (melatonin) (23), which is directly secreted into the blood plasma. This synthesis takes place only during the night - in the absence of light, independently of type of activity of the organism: diurnal or nocturnal (5, 11, 16, 19). There is a necessity for the initiation and sustaining of the synthesis, which is the activation of beta adrenergic receptors, situated in the pineal gland. They induce the rate determining enzyme – N-acetyltransferase (14, 25, 51). This process is activated by the nocturnal synthesis of norepinephrine in the CNS. Melatonin's levels are low during the day, increase during dusk time, reach their peak during midnight and 2-3 a.m., after which they gradually decrease, until they reach the normal daily levels (26). Daylight has a direct inhibitory effect on the melatonin synthesis, which is mediated by melanopsin containing ganglionic cells positioned in the retina (8).

Methods, used for evaluating the melatonin secretion are the analysis of its plasma levels or those in the saliva. There are also multiple advantages in the evaluating of the urine levels of its main metabolite – 6-sulfatoxymelatonin (3). The rhythm city and the duration of the secretion of melatonin are major criteria for evaluating the physiological activity of the organism. Studies which utilize 24-hour monitoring of melatonin's

ни с 24-часови проследявания на плазмените и слюнчените нива на мелатонина показват, че секрецията се характеризира с пик в средата на нощта, като има данни и за двупикови модели на секреция (3, 54). Профилът на мелатониновата секреция при здрави индивиди е константен („ден за ден“) във всичките си елементи, като не се наблюдават половообусловени различия (4). Характерна за секрецията е и сезонна вариация, като през пролетта и лятото началото на секрецията е по-късно, а продължителността е намалена, в сравнение с тези през зимата и есента. Този феномен вероятно се дължи на продължителното слънчево греене през лятото (3, 54).

Мелатонинът упражнява своето влияние, чрез активиране на специфични мелатонинови рецептори, разположени практически във всички клетки на организма. При бозайниците са идентифицирани над 100 структури в централната нервна система, притежаващи мелатонинови рецептори. Подобни са разположени и в други органи, тъкани и клетки като: ретина, надбъбречните жлези, кръвоносни съдове, сърце, черен дроб, бъбреци, гастроинтестинален тракт, макрофаги, адипоцити и тромбоцити (2, 22, 52). Рецепторите биват три типа (MT1, MT2 и MT3). MT1 и MT2 са G-протеин свързани рецептори, като първият активира аденилатциклазата и води до синтеза cAMP и повишаване нивата на интрацелуларния калций, а вторият е свързан с cGMP (6, 30). Чувствителността на рецепторите е тясно свързана с денонощния цикъл. Интересен феномен е факта, че чувствителността на рецепторите се проявява единствено през нощта (18). Предполага се, че тази особеност е свързана със синтеза cAMP и активацията на циклично осцилиращи транскрипционни елементи в ДНК, участващи в синхронизацията (30).

Физиологичната функция на мелатонина се състои главно в синхронизацията на циркадния ритъм и потенцирането на хомеостатичните промени свързани с цикъла почивка-активност. Поради това се наблюдава тясна корелация между нарушенията в циркадния ритъм и промените в нормалната мелатонинова синтеза. Екзогенното прилагане на мелатонин не променя продължителността на съня, а регулира настъпването му като измества началото на фазата на покой и момента на събуждане по-рано (31). Подобрява се качеството на съня, чрез регулация на специфичната хомеостаза на процесите по време на сън. Прецизира се разположението на фазата на покой в денонощния цикъл, което способства за нормализиране на активността и когнитивните функции.

Проучвания, изследващи ефекта на мелатонина при норморитмични плъхове показват липсата на седативно действие или директен ефект върху локомоторната активност при дози над 16 mg/kg, както и липса на поведенчески промени при дози до 32 mg/kg (17). Друга особеност е липсата на потенциране на барбиту-

plasma and saliva levels offer data, showing that the secretion is characterized with a midnight peak, but a possibility of a two peaked model is also noticed (3, 54). The profile of melatonin secretion is constant (day for day) in all of its elements, and no gender related differences have been noted (4). Another characteristic of the secretion is the existence of seasonal variation, where during spring and summer the secretin initiation is delayed as is its duration, in comparison to those during autumn and winter. This phenomenon can be readily explained with the increased daylight portion of day during summer (3, 54).

Melatonin exerts its effect through activation of specific melatonin receptors, situated practically in every cell of the organism. More than 100 structures in the central nervous system that possess melatonin receptors have been identified. Such receptors are present also in other organs, tissues and cells for example: the retina, suprarenal glands, blood vessels, the liver, the heart, the kidneys, gastrointestinal tract, macrophages, adipocytes, platelets, etc. (2, 22, 52). The receptors are divided into three types (MT1, MT2 and MT3). MT1 and MT2 are G-protein coupled receptors and the first one activate the adenylatcyclase, which leads to synthesis of cAMP and increasing in the calcium intracellular levels, while the second one's mechanism is cGMP mediated (6, 30). The sensitivity of the receptors is closely related to the circadian cycle. It is an interesting phenomenon, that their sensitivity is present only during night time (18). It is theorized, that this peculiarity is related to the synthesis of cAMP and the activation of cyclic oscillating transcriptional elements in the DNA, which play a role in the synchronization (30).

The physiological function of melatonin is mainly related to synchronizing the circadian rhythm and potentiation of homeostatic changes, related to the rest-activity cycle. This is one of the reasons, why there is a close correlation between disorders of the circadian rhythm and the changes in the normal melatonin synthesis. Exogenous administration of melatonin doesn't affect the duration of sleep, but regulates its initiation by advancing the onset point as the waking moment earlier in the 24 hour cycle (31). There is also an improvement in the sleep quality through regulation of the specific homeostasis of the physiological processes during sleep, which positively influences the activity state and cognitive functions.

Studies, studying the effect of melatonin on normorhythmic rats offer data about lack of sedative properties and no direct effect on the loco motor activity with doses over 16 mg/kg, also about no behavioral changes with doses over 32 mg/kg (17). Another characteristic revealed is the lack of barbiturate sleep potentiation. Multiple

reviews

MELATONIN AND CHANGES
IN CIRCADIAN RHYTHMS
IN PATIENTS WITH SLEEP-
DISORDERED BREATHING

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

обзори

МЕЛАТОНИН И ПРОМЯНА
В ЦИРКАДНИТЕ РИТМИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИХАТЕЛНИ
НАРУШЕНИЯ ПО ВРЕМЕ НА СЪН

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

ратния сън. Създадени са редица животински експериментални модели с цел изучаването на ефекта на мелатонина върху десинхронизираните циркадни ритми. При тези различни животински модели мелатонин в дози 0.1-3 mg/kg е бил ефективен в ресинхронизацията на ритъма, като приемът на подобни дози от здрави доброволци вечер преди лягане индуцира сънливост и по-къса латентност на настъпване на съня (Sleep latency) (32, 33). Механизмите на действие се асоциират и с намаляване на телесната температура, чрез повишена кожна перфузия и дистална загуба на топлина и др.

Проведени са голям брой проучвания, доказващи наличието на мелатонинов дисбаланс при състояния с нарушения на съня и променен циркаден ритъм и при хора (39). Едно от най-разпространените заболявания от този тип е заболяването на „нощните смени“, което се наблюдава при хора, работещи нощно време – през тъмната част на денонощието, която нормално е предвидена за сън (9). Такава десинхронизация предизвиква тежки изменения, включително поведенчески промени, метаболитни и хормонални дисрегулации, повишен сърдечно-съдов риск и риск от неоплазми (40, 42, 44).

Spiegel и съавтори изследват хормоналната дисрегулация при десинхронизиране на циркадния ритъм като докладват данни за промени в циркадните профили на плазмения лептин, грелин, кортизол, тиреотропния хормон (TSH), инсулин, плазмена глюкоза и симпатовагалия баланс (47). Според авторите при ограничаване на съня до четири часа дневно, се наблюдава среднощен пик на плазмения лептин и TSH, повишена активност на вегетативната нервна система, както и повшени вечерни нива на кортизола. Повишаването на плазмените концентрации на грелин и намаляването на тези на лептина обуславят предразположеността на хора с нарушения в циркадния ритъм към напълняване, респективно поява или задълбочаване на съществуващи дихателни нарушения по време на сън (50). Ограничаването на времетраенето на съня за повече от пет дни води до инсулинова резистентност и повишени плазмени нива на глюкозата – симптоми на нарушен въглехидратен толеранс или диабет (28, 48, 49).

Голямо лонгитудинално популационно проучване на Gangwisch и съавтори (15) доказва наличието на зависимост между продължителната относителна сънна депривация (до 5 часа в денонощието) и предразположението към хипертонична болест. Рискът от развитие на артериална хипертония в тази популация е с до двеста процента по-висок. При пациенти с нарушение в циркадната регулация на артериалното налягане и неговия физиологичен спад по време на сън, екзогенното приемане на мелатонин в правилно избран момент от денонощието сигнификантно намалява стойностите на систоличното и диастоличното налягане (15, 45). При пациенти със средно тежка есенциална

animal models have been created, which serve the purpose of studying the effect of melatonin on desynchronized circadian rhythms. It is reported that melatonin in doses 0.1-3 mg/kg has been effective in resynchronizing the rhythm, while administration of such doses in healthy volunteers induced sleepiness and a higher shorter sleep latency (32, 33). The mechanisms, by which melatonin acts, are associated with decreasing the body temperature due to increased skin perfusion, distal heat loss and others.

Multiple studies exist, that prove the presence of melatonin imbalance in conditions with sleep disorders and changed circadian rhythm in humans (39). One of the most frequent disorders of this type is the “night shift” disorder, which can be seen in people, that work during the night - the dark time, usually dedicated to rest and sleep (9). Such a desynchronization causes heavy alterations, including behavioral changes, metabolic and hormonal deregulations, increased cardiovascular risk and neoplasms (40, 42, 44).

Spiegel et al. have studied the hormonal deregulation in patients with desynchronized circadian rhythms. They present data about changes in the circadian profiles of the plasma leptin, ghrelin, cortisol, TSH, insulin, glucose and sympathovagal imbalance (47). According their findings sleep deprivation to 4 hours of sleep daily changes hormone secretion in such a way, that there is a midnight peak in plasma leptin and TSH, also an increased excitability of the peripheral neural system, and an increase in night time cortisol levels. The enhancement of the plasma concentrations of ghrelin and the decrease in those of leptin, define the susceptibility to weight gain in people suffering from disorders in the circadian rhythm. This weight promoting mechanism potentiates the evolution of existing breathing disorders during sleep (50). Sleep deprivation longer than a five day period leads to insulin resistance and elevated plasma glucose levels, which are symptoms of the impaired carbohydrate tolerance or early stage diabetes (28, 48, 49).

A massive longitudinal population study, done by Gangwisch et al. (15), reports an existing link between the duration of relative sleep deprivation (up to 5 hours of sleep daily) and susceptibility to the development of hypertensive disease. The risk values of developing arterial hypertension in this population are increased more than two fold.

хипертония, лечението с мелатонин води до намаляване на нивата на кръвното налягане и увеличаване на дневно-нощната амплитуда (41).

Нагледен пример за директния синхронизиращ ефект на мелатонина при нарушение на циркадния ритъм представлява синдромът на закъсняващата фаза на съня (delayed sleep phase syndrome - DSPS), който се състои в изместване на фазите на съня и събуждане в по-късен момент от денонощието. Няколко проучвания показват, че лечение с мелатонин в дози около 5 mg повлиява закъсненето в настъпването на съня, като той започва с 90 - 120 минути по-рано, като значително се подобрява качеството на съня (13). Мелатониновите синхронизиращи ефекти са били изпитани при деца със sleep-onset инсомния и при деца с невропсихични заболявания (със или без епилепсия), като приложеният екзогенно мелатонин премества фазата на съня по-рано в денонощието и увеличава продължителността на съня (27). Тези ефекти се наблюдават и при хора страдащи от слепота и пациенти с възрастово обусловена инсомния. При слепите отпада мощното регулиращо действие на светлината върху производството на мелатонин и регулацията на NSC, в следствие на което мелатониновата секреция е хаотична, без физиологично наблюдаваните пикове, циркадният ритъм е смутен, в следствие на което се нарушават редица биологични функции. Лечението с мелатонин при тази група пациенти е основно и важно за ресинхронизиране на циркадните ритми (24, 43).

Нарушения в циркадните ритми се наблюдават при редица неврологични и психични заболявания – афективни разстройства, шизофрения, хроничен алкохолизъм и зависимости, епилепсия, болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и др.

Особено значение се отдава на мелатонина в етиопатогенезата на афективните разстройства. Като се има предвид спецификата на синтезата на мелатонин от прекурсор серотонин и възловата роля на серотонина в развитието на депресивни състояния, то логично би било да се приеме, че участието на мелатонивата система заема важно място в развитието на афективните разстройства. Още повече, по-голяма част от съвременните медикаменти за лечение на депресия повишават нивата на серотонин и нор-адреналин в ЦНС. Разработени са и агонисти на мелатониновите рецептори с доказан антидепресивен ефект (14, 25, 51).

В българско изследване на Шишков и съавтори се подчертава, че циркадната система има отношение към етиологията и симптоматологията на „големите“ психични разстройства. Съществуват доказателства, че при болни от шизофрения се регистрират абнормности в денонощната циркадна фазовост. Те са свързани с факта, че приемът на мелатонин повлиява, както структурата на съня, така и психичните симптоми (1).

An excellent example of the direct synchronizing effect of melatonin in disorders of the circadian rhythm is the delayed sleep phase syndrome (DSPS), which consists of temporal displacement of the sleep phases later in the 24 hour cycle. Several studies report, that treatment with melatonin in doses of about 5 mg influences the delay of sleep onset, by advancing it 90 – 120 min earlier in the day, which leads to a significant increase in sleep quality (13). There are also several tests evaluating the efficiency of melatonin`s synchronizing effects in kids with sleep onset insomnia and with neuropsychological disorders (with or without epilepsy), which also show an advancing of the sleep phase earlier in the 24 hour cycle and an increase of sleep duration (27). These effects can be observed in people suffering from blindness and patients with senile insomnia. Blind people have lost their sensitivity for the powerful regulating effect of light on the melatonin secretion and on the CNS activity, which causes a chaotic melatonin secretion, lacking the normal physiological peaks, leading to a disturbed circadian rhythm and impairment of many biological functions. Melatonin treatment in these patients has a major role in resynchronizing their circadian rhythms and homeostasis (24, 43).

Disturbances in the circadian rhythm are also seen in patients suffering from a large number of neurological and psychological disorders - affective disorders, schizophrenia, chronic alcohol and drug abuse, epilepsy, Alzheimer`s disease, Parkinson`s disease, etc.

Taking into consideration the specificity of the melatonin synthesis from its precursor serotonin and serotonin`s major role in the development of depressive conditions, it would be logically sound to speculate about the major impact of the melatonin system on the development of affective disorders. This is closely related to the fact, that a major part of the modern medicaments, used for treating depression elevate the serotonin and noradrenalin levels in CNS, thus affecting the melatonin regulation. Antagonists of the melatonin receptors have been developed, which have a proven anti depressive effect (14, 25, 51).

It is reported in a Bulgarian study of Shishkov et al., that there is a connection between the circadian system and the etiology and symptomatology of the “big” psychic disorders. There are a lot of numbers of evidence, that there exist many abnormalities in the circadian phases in patients suffering from schizophrenia. These abnormalities are influenced by the administration of exogenous melatonin, which affects both the architectonics of the sleep and the psychological symptoms (1).

reviews

MELATONIN AND CHANGES
IN CIRCADIAN RHYTHMS
IN PATIENTS WITH SLEEP-
DISORDERED BREATHING

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

обзори

МЕЛАТОНИН И ПРОМЯНА
В ЦИРКАДНИТЕ РИТМИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИХАТЕЛНИ
НАРУШЕНИЯ ПО ВРЕМЕ НА СЪН

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

Промените в мелатониновата регулация при пациенти, страдащи от синдром на обструктивна сънна апнея все още са в процес на изследване, но съществуват няколко проучвания, предлагащи данни за патологични изменения. Както се спомена по-горе, физиологичната активация на епифизата зависи от стимулацията на бета- и алфа 1 адренергичните рецептори от норадреналин в ЦНС. Повечето проучвания върху пациенти с обструктивна сънна апнея демонстрират повишени плазмени нива на катехоламините, които не винаги корелират с нивата в ЦНС. Като се има предвид този факт, логично би било да се очаква повишена секреция на мелатонин. Hernandez и съавтори представят проучване върху мелатониновите нива при пациенти с OSA и промените им при прилагане на неинвазивна вентилация (12). Резултатите показват липса на нощен мелатонинов пик, както и най-високи нива на плазмения мелатонин в ранните сутрешни часове (около 6:00 ч.). Утринният пик и повишените следобедни нива на мелатонина може да се тълкуват като един от главните фактори за ексцесивната дневна сънливост и понижената активност на пациентите с OSA, поради сън индуциращото действие на мелатонина. Авторите обясняват посочения феномени с повишена секреция на мелатонин като метаболитен отговор в опит на организма да повиши качеството на съня (12). Характерно за архитектурата на съня при пациенти със синдром на OSA е фрагментацията, честите микросъбуждания (Arousal), значително повишен относителен дял на повърхностните фази (главно фаза 1 и 2 на NREM), при редуциране на REM фазата и дълбокия бавновълнов сън (фази 3 и 4 на NREM). Понякога бавновълновият сън напълно липсва (44). Посочените полисомнографски параметри представляват комплекс от променливи, с който може да се характеризира качеството на съня. В допълнение на това, лечението с неинвазивна вентилация предизвиква спад в мелатониновите нива в средата на нощта. Този спад може да бъде обяснен с намаленото секретирание на нощния норепинефрин, който отговоря за 85% от активацията на епифизната жлеза. Иницирането на неинвазивна вентилаторна терапия при пациент с OSA води до нормализиране на нощната сатурация на кислорода, премахване на хроничния нощен стрес и намалено количество на катехоламините. Последното има за резултат намалена стимулация на епифизата и понижена мелатонинова секреция (12).

Пациентите с OSA имат абнормен модел на мелатонинова секреция. Липсата на нощен серумен мелатонинов пик и намаленото качество на съня при тези болни са тясно свързани с нарушения в циркадния ритъм. Необходимо е подробно проучване на ефектите на терапията с екзогенен мелатонин при обструктивна сънна апнея с оглед оптимизирането на комплексния подход към пациенти с този синдром.

The changes in the melatonin regulation in patients, suffering from OSA, are still not fully understood and in process of exploration. Nevertheless there are several studies, reporting data about pathological alterations. As previously mentioned, the physiological activation of the pineal glands is dependent on the stimulation of the beta and alpha 1 adrenergic receptors by the norepinephrine, produced in the CNS. Most of the studies with patients with OSA demonstrate elevated plasma levels of catecholamines, which not always correlate with those in the CNS. This finding should logically suggest also an increased melatonin secretion. Hernandez et al. present a study of the melatonin levels in patients with OSA and their changes due to application of non-invasive ventilation (12). The findings show lack of the normal physiological midnight melatonin peak, and also elevated levels of plasma melatonin in the early morning hours (about 6 a.m.). The morning peak and the increased afternoon levels of melatonin could be interpreted as major factors for the excessive daily sleepiness and the lowered activity levels of patients with OSA, because of the sleep inducing properties of melatonin. The authors speculate, that the phenomenon of increased melatonin secretion is a metabolic response to the decreased sleep quality, which attempts circadian normalization (12). There is a characteristic fragmentation of the sleep architectonic in patients with OSA, which encompasses frequent micro awakens (arousals), significantly elevated index of the superficial sleep phases (mainly phase 1, 2 of NREM), while there is a decrease in the indexes of the REM phase and the deep sleep slow wave phases (phases 3, 4 of NREM). Occasionally, a total absence of slow wave sleep could be present (44). These polysomnographic parameters form a complex of variables, which can characterize the sleep quality. Additionally, there is correlation between treatment with non-invasive ventilation and a decrease in melatonin levels in the midnight period. Such a decrease could be explained with the diminished norepinephrine night time secretion, which is responsible for about 85% of the complete activation of the pineal gland. Initiating the non-invasive ventilator therapy in patients with OSA leads to a normalization of the night time oxygen saturation, diminishing the chronic night stress, which ultimately leads to a decreased level of catecholamines, which leads to a diminished stimulation of the pineal gland and respectively melatonin secretion (12).

Patients with OSA have an abnormal model of melatonin secretion and the absence of a night time melatonin serum peak accompanied with impaired sleep quality closely related to the hay wired circadian rhythm. This advocates the great significance of the studying of exogenous melatonin therapy in patients with OSA, with an objective of optimizing the complex approach to the patients' treatment.

Регулационните и синхронизиращите функции на мелатонина имат голямо значение в поддържането на качеството на съня и неговата функционална ритмичност. Допълнителното познаване ролята на мелатонина и измененията в неговата регулация би могло да допринесе значително за развитието на терапевтичните възможности при заболявания свързани със съня и комплексни синдроми като ОСА.

The regulatory and synchronizing functions of melatonin have a significant role in maintaining the sleep quality and its functional rhythmicity. Further exploration of melatonin and the alterations in its regulation could provide significant possibilities for development and improvement of the therapeutic methods in treating sleep-related disorders and complex syndromes such as the OSA.

reviews

MELATONIN AND CHANGES
IN CIRCADIAN RHYTHMS
IN PATIENTS WITH SLEEP-
DISORDERED BREATHING

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

Книгопис:

References:

1. Шишков, Р., Д. Петкова, Й. Красналиев: Циркаден ритъм и нарушения на съня при пациенти с шизофрения. *Торакална медицина* 2012; 4 (2): 65-73.
2. Alarma-Estrany P, Pintor J: Melatonin receptors in the eye: location, second messengers and role in ocular physiology. *Pharmacol Ther* 2007; 113(3):507-522.
3. Arendt J: Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *J Neuroendocrinol* 2003; 15(4):427-431.
4. Arendt J: Melatonin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29(2):205-229.
5. Arendt J: Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms* 2005; 20(4):291-303.
6. Barrett P, Schuster C, Mercer J, Morgan PJ: Sensitization: a mechanism for melatonin action in the pars tuberalis. *J Neuroendocrinol* 2003; 15(4):415-421.
7. Bartness TJ, Powers J, Hastings MH, et al: The time infusion paradigm for melatonin delivery: what has it taught us about the melatonin signal, its reception and the photoperiodic control of seasonal responses. *J Pineal Res* 1993; 15:161-190.
8. Berson D, Dunn F, Takao M: Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002; 295(5557):955-957.
9. Boivin DB, Tremblay GM, James FO: Working on atypical schedules. *Sleep Med* 2007; 8(6):578-589.
10. Buijs RM, Wortel J, Hou YX: Colocalization of gamma-aminobutyric acid with vasopressin, vasoactive intestinal peptide, and somatostatin in the rat suprachiasmatic nucleus. *J Comp Neurol* 1995; 358(3):343-352.
11. Cassone VM: Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci* 1990; 13(11):457-464.
12. C. Hernández, Service of Pneumology, Hospital Universitario de Canarias: Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP 2007.
13. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, et al: Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991; 337(8750):1121-1124.
14. Dubocovich ML, Markowska M: Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005; 27(2):101-110.
15. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al: Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006; 47(5):833-839.
16. Goldman BD, Darrow JM: The pineal gland and mammalian photoperiodism. *Neuroendocrinology* 1983; 37(5):386-396.
17. Guardiola-Lemaitre B: Development of melatonin analogs. In: Foldes A, Reiter RJ, ed. *Advances in pineal research*, London: John Libbey; 1991:351-363.
18. Kemp D, Ubeda M, Habener J: Identification and functional characterization of melatonin Mel 1a receptors in pancreatic beta cells: potential role in incretin-mediated cell function by sensitization of cAMP signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 191(2):157-166.
19. Klein DC: The 2004 Aschoff/Pittendrigh lecture: Theory of the origin of the pineal gland—a tale of conflict and resolution. *J Biol Rhythms* 2004; 19(4):264-279.
20. Koster-van Hoffen GC, Mirmiran M, Bos NP, et al: Effects of a novel melatonin analog on circadian rhythms of body temperature and activity in young, middle-aged, and old rats. *Neurobiol Aging* 1993; 14(6):565-569.
21. Krauchi K, Cajochen C, Mori D, et al: Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am J Physiol* 1997; 272(4 Pt 2):R1178-R1188.
22. Launay JM, Lamaitre BJ, Husson HP, et al: Melatonin synthesis by rabbit platelets. *Life Sci* 1982; 31(14):1487-1494.
23. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, et al: Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958; 80:2587.
24. Lewy AJ, Emens J, Lefler B, et al: Melatonin entrains free-running blind people according to a physiological dose-response curve. *Chronobiol Int* 2005; 22(6):1093-1106.
25. Masson-Pevet M, George D, Kalsbeek A, et al: An attempt to correlate brain areas containing melatonin-binding sites with rhythmic functions: a study in five hibernator species. *Cell Tissue Res* 1994; 278(1):97-106.
26. Mirmiran M, Kok JH: Circadian rhythms in early human development. *Early Hum Dev* 1991; 26(2):121-128.
27. Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, et al: Phase-dependant treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep* 2005; 28(10):1271-1278.
28. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M: Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75(8):562-568.
29. Oldani A, Ferini-Strambi L, Zucconi M, et al: Melatonin and delayed sleep phase syndrome: ambulatory polygraphic evaluation. *Neuroreport* 1994; 6(1):132-134.
30. O'Neill J, Maywood ES, Chesham JE, et al: cAMP-dependent signaling as a core component of the mammalian circadian pacemaker. *Science* 2008; 320:949-953.
31. Rajaratnam SMW, Middleton B, Stone BM, Arendt J: Melatonin advances the circadian timing of EEG sleep and directly facilitates sleep without altering its duration in extended sleep opportunities in humans. *J Physiol* 2004; 561(1):339-351.
32. Redman J, Armstrong S, Ng KT: Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science* 1983; 219(4588):1089-1091.
33. Redman JR, Armstrong SM: Reentrainment of rat circadian activity rhythms: effects of melatonin. *J Pineal Res* 1988; 5(2):203-215.
34. Reinberg A, Halberg F: Circadian chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol* 1971; 11:455-492.
35. Reinberg A, Koulbanis C, Soudant E, et al: Day-night differences in effects of cosmetic treatments on facial skin. Effects on facial skin appearance. *Chronobiol Int* 1990; 7(1):69-79.
36. Reinberg A, Lagoguey M, Cesselin F, et al: Circadian and circannual rhythms in plasma hormones and other variables of five healthy young human males. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 88(3):417-427.
37. Reinberg AE: Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32:51-66.
38. Ruter M, Buijs RM, Kalsbeek A: Hormones and the autonomic nervous system are involved in suprachiasmatic nucleus modulation of glucose homeostasis. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2(2):213-226.
39. Sack RL, Auckley D, Auger R, et al: Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep* 2007; 30(11):1460-1483.
40. Santhi N, Aeschbach D, Horowitz T, Czeisler CA: The impact of sleep timing and bright light exposure on attentional impairment during the night work. *J Biol Rhythms* 2008; 23(4):341-352.
41. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, et al: Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension* 2004; 43(2):192-197.
42. Schwartz JR, Roth T: Shift work sleep disorder: burden of illness and approaches to management. *Drugs* 2006; 66(18):2357-2370.
43. Skene DJ, Arendt J: Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Med* 2007; 8(6):651-655.
44. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Blecker ER: Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103:850-855.
45. Smolensky MH, Reinberg A: Clinical chronobiology: relevance and applications to the practice of occupational medicine. *Occup Med* 1990; 5(2):239-272.
46. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, et al: Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; 99(5):2008-2019.
47. Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al: Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5762-5771.
48. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354(9188):1435-1439.
49. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E: Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 2002; 288(12):1471-1472.
50. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E: Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; 141(11):846-850.
51. Stankov B, Capsoni S, Lucini V, et al: Autoradiographic localization of putative melatonin receptors in the brains of two Old World primates: *Cercopithecus aethiops* and *Papio ursinus*. *Neuroscience* 1993; 52(2):459-468.
52. Viswanathan M, Laitinen JT, Saavedra JM: Vascular melatonin receptors. *Biol Signals* 1993; 2(4):221-227.
53. Wahlund B, Grahm H, Saaf J, Wetterberg L: Affective disorder subtyped by psychomotor symptoms, monoamine oxidase, melatonin and cortisol: identification of patients with latent bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248(5):215-224.
54. Wehr TA, Schwartz PJ, Turner EH, et al: Bimodal patterns of human melatonin secretion consistent with a two-oscillator model of regulation. *Neurosci Lett* 1995; 194(1-2):105-108.
55. Wolk R, Somers VK: Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007; 92(1):67-78.
56. Zisapel N: Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs* 2001; 15(4):311-328.

Кореспонденция:

Радослав Билюков
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести
Медицински Университет – София
ул.“Св. Георги Софийски” 1
София 1431

Correspondence:

Radoslav Bilyukov
Department of Propedeutic
of Internal Diseases
Medical University, Sofia
“St. Georgi Sofiiski” str.
Sofia 1431

e-mail: za_rado@abv.bg