

# Navorsingsbrief

## Serummelatonienkonsentrasies in koronêre hartvatsiekte pasiënte met hipercholesterolemie

Ontvang 15 Januarie 2001; aanvaar 26 Januarie 2001

### ABSTRACT

#### *Serum melatonin concentrations in coronary heart disease patients with hypercholesterolaemia*

*This investigation was undertaken to determine the serum melatonin concentrations in coronary heart disease patients (CHD) with hypercholesterolaemia. Hypercholesterolaemia is a contributing factor to atherogenesis in CHD. Melatonin suppresses cholesterol synthesis. The preliminary results indicate that melatonin levels seem to be suppressed in CHD patients with hypercholesterolaemia.*

### INLEIDING

Melatonien is 'n pineaalklierhormoon wat tydens die lig-donker-siklus gesekreter word.<sup>1-5</sup> Tot onlangs is melatonien nog as die wonderhormoon beskou wat 'n invloed het op die immuunsisteem, slaap, stresverligting, kankerprogressie en die kardiovaskulêre stelsel.<sup>6</sup> Daar is gevind dat pasiënte met koronêre hartvatsiekte verhoogde nagtelike sekresie van noradrenalin het. Aangesien melatonien simpatiese senuwee-aktiwiteit onderdruk, is die melatonienvlakke in hierdie pasiënte bepaal. Daar is gevind dat die melatonienvlakke in hierdie pasiënte verlaag is.<sup>7</sup> Melatonien moduleer ook die funksionele status van die spanningsafhanklike kanale in die hart.<sup>8-13</sup> Op metaboliese vlak inhibeer melatonien cholesterol sintese in menslike leukosiete.<sup>14</sup> Cholesterol, lae digtheidslipoproteïen (LDL) en hoëdigtheidslipoproteïen (HDL) is bekende risikofaktore in aterogenese en koronêre hartvatsiektes.<sup>15-16</sup> Die doel van die studie is om die serummelatonienvlakke in koronêre hartvatsiekte pasiënte met hipercholesterolemie te bepaal.

### EKSPERIMENTEEL

#### Eksperimentele ontwerp

In hierdie loodsstudie is manlike pasiënte wat die Kardiologiekliniek van die Universitashospitaal in Bloemfontein besoek, gebruik. Die nodige toestemming is van die pasiënte verkry en 'n addisionele bloedmonster is geneem. Die insluitingskriteria was as volg:

Manlike individue tussen die ouderdom van 35 - 60 jaar wat nie rook nie, met 'n stabiele koronêre hartvatsiekte. Hierdie pasiënte se hipercholesterolemie is bevestig deur 'n lipogram. Die bloedmonsters is geneem en hanteer soos voorgeskryf deur die melatonienekstraksiemethode.

#### Analitiese tegniek en geanaliseerde komponente

Een-en-veertig pasiënte wat aan genoemde kriteria voldoen het se bloedmonsters is geanaliseer. Die melatonienvlakke is bepaal deur gebruik te maak van die Melatonien I<sup>125</sup> RIA-ekstraksiemethode. Die reagense is deur DDV Diagnostika voorsien en die ekstraksiemethode is stiptelik volgens hulle voorskrifte uitgevoer. Die melatonienekstraksie is in duplikaat uitgevoer sodat melatonienvlakke akkuraat gereflekteer kon word.

Die pasiënte se cholesterolvlakke word as standaard-prosedure deur die Kardiologiekliniek aangevra.

### RESULTATE

Opsommende statistiek van cholesterolvlakke (op behandeling) en melatonienvlakke word in tabel 1 aangedui. Die 95%-vertrouensinterval vir die gemiddelde melatonienwaarde strek van 10,8 tot 15,4; dit oorskry dus effens met die onderste grens van die normale reikwydte.

Ses-en-twintig (63%) van die pasiënte het melatonienwaardes onder die normale reikwydte vertoon, en drie (7%) bokant die normale reikwydte.

### BESPREKING

Die resultate van die loodsstudie dui daarop dat die pasiënte se melatonienvlakke verlaag is ten opsigte van die verwagte normale waarde. Dit wil dus voorkom asof daar miskien 'n verband bestaan tussen serummelatonienvlakke en serumcholesterolvlakke in koronêre hartvatsiekte pasiënte. Hierdie resultate van een-en-veertig koronêre hartvatsiekte pasiënte bevestig die bevindinge van Brugger et al.<sup>7</sup> wat in vyftien pasiënte gevind het dat verhoogde nagtelike sekresies van noradrenalin verhoog het met gepaardgaande verlaagde melatonienvlakke.

**Tabel 1** Cholesterol- en melatonienvlakke van pasiënte met koronêre hartvatsiektes en hipercholesterolemie (n = 41)

VERWAGTE NORMAALWAARDE	CHOLESTEROL 2.10 - 5.28 mmol/l	MELATONIEN 15 - 25 pg/ml
Gemiddeld (n = 41)	7.38	13.1
Standaardafwyking	2.88	7.5
Reikwydte	4.21 - 17.45	1.0 - 34.0

Die feit dat melatonien moonlik 'n rol speel in die sintesepad van cholesterol, word ondersteun deur die resultate van Muller-Wieland et al.<sup>14</sup> wat gevind het dat melatonien moontlik die sintesepad tussen lanosterol en cholesterol inhibeer in geïsoleerde menslike leukosiete. Tydens inkubasie van leukosiete vir 20 uur in 'n lipiedvrye medium, is 'n verhoogde cholesterol-sintese vanaf asetaat gevind. Daar is ook 'n verhoogde akkumulasie en degradering van I<sup>125</sup> gemerkte LDL. Toevoeging van melatonien in verhoogde konsentrasies tot die inkubasiemedium het cholesterol-sintese geïnhibeer.<sup>14</sup> Melatonien is ook 'n potente opruimer van die hoogs toksiese hidroksiel- en ander suurstofradikale. Hierdie anti-oksidadantiwiteite van melatonien word slegs uitgeoefen tydens waardes hoër as die nagtelike piekwaardes van melatonien.<sup>16</sup> Verlaagde melatonienvlakke gaan ook met verhoogde simpatiese aktiwiteit gepaard.<sup>7</sup>

### GEVOLGTREKKING

Uit voorgenoemde resultate en navorsing wat reeds op melatonien gedoen is, blyk dit dat verlaagde melatonienvlakke in koronêre hartvatsiektepatiënte moontlik verhoogde cholesterol-sintese tot gevolg kan hê, wat die prognose van die toestand versleg. Die ondersoek word voortgesit op konyne met verhoogde cholesterolvlakke.

#### A.M. Gerber\*, P.H. du Preez en A. Crous

Departement Geneeskundige Fisiologie (G8), Posbus 339, Universiteit van die Vrystaat, Bloemfontein, 9300  
E-pos: gnfsamg@med.uovs.ac.za

#### G. Joubert

Departement Biostatistiek, Universiteit van die Vrystaat, Bloemfontein, 9300

\* Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.

### LITERATUURVERWYSINGS

- Lynch, H.J., Wurtman, R.J., Moskowitz, M.S. (1975). Daily rhythm in human urinary melatonin, *J. Science*, 187, 168-171.
- Vaughan, G.M., Bell, R., De la Pena, A. (1979). Nocturnal plasma melatonin in humans: episodic pattern and influence of light, *Neuroscience letter*, 14, 81-84.
- Reiter, R.J. (1980). The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals, *Endocr. Rev.*, 1, 109-131.
- Johnson, L.Y., Vaughan M.K., Richardson B.A., Petterborg, L.J., Reiter, R.J. (1982). Variation in pineal melatonin content during the estrous cycle of the rat, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 169, 416-419.
- Arendt, J. (1985). Mammalian pineal rhythms, *J. Pineal. Res. Rev.*, 3, 161-223.
- Pierpaoli, W., Regelson, W., Colman, C. (1996). *The melatonin miracle: Revolutionary discoveries about the body's master hormone* (London: Fourth Estate Limited) p. 255. ISBN 1-85702-460-5.
- Brugger, P., Marktl, W., Herold, M. (1995). Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease, *Lancet*, 345, 1408.
- Verrier, R.J. (1986). Neurochemical approaches to the prevention of ventricular fibrillation, *Fed. Prac.*, 45, 2191-2196.
- Wynn, V.T., Arendt, J. (1988). Effect of melatonin on the human electrocardiogram and simple reaction time responses, *J. Pineal Res.*, 5, 427-435.
- Bosman, H., Dormehl, I.C., Hugo, N., Redelinghuys, I.F., Theron, J.J. (1991). The effect of intravenous administration of melatonin on cardiovascular parameters of the baboon (*Papio usinus*), *J. Pineal Res.*, 11, 179-181.
- Chen, L.D., Tan, D.X., Reiter, R.J., Yaga, K., Poeggeler, B., Kumar, P., Manchester, L.C., Chambers J. (1993). In vitro and in vivo effects of the pineal gland and melatonin on (Ca + Mg)-dependant ATP-ase in cardiac sarcolemma, *J. Pineal Res.* 14, 178-183.
- Tan, D.X., Chen, L.D., Poeggeler, B., Manchester, L.C., Reiter, R.J. (1993). Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger, *Endocr. J.*, 1, 57-60.
- Chen, L.D., Kumar, P., Reiter, R.C., Tan, D.X., Chamber, J.P., Manchester, L.C., Poeggeler, B. (1994). Melatonin reduces H-Nitrendipine binding in the heart, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 207, 34-37.
- Muller-Wieland, D., Behnke, B., Koopman, K., Krone, W. (1994). Melatonin inhibits LDL receptor activity and cholesterol synthesis in freshly isolated human mononuclear leukocytes, *Biochem Biophys. Res. Com.*, 203 (1), 416-421.
- Assmann, G. (1982). Lipid metabolism and atherosclerosis, Stuttgart: Scatteur-verslag.
- Kelly, M.R., Loo, G. (1997). Melatonin inhibits oxidative modification of human low density lipoprotein, *J. Pineal Res.*, 22(4) 203-209.

### BEDANKINGS

Ons bedank graag prof. J.D. Marx en suster Fullaway van die departement Kardiologie, Universitashospitaal, Bloemfontein, vir hulp met die verkryging van die bloedmonsters.

Hartlike dank aan me. A. Viljoen vir die tegniese versorging van die brief.