

# Diagnostyczna wartość oznaczania wydalania siarczanu 6-hydroksymelatoniny z moczem u kobiet z czynnościowymi bólami brzucha w okresie pomenopauzalnym

## *Diagnostic value of measuring the amount of 6-hydroxymelatonin sulfate in urine in postmenopausal women with functional abdominal pain*

Maria Wiśniewska-Jarosińska, Jan Chojnacki, Monika Pawłowicz, Grażyna Klupińska, Cezary Chojnacki

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Chojnacki

Przeгляд Menopauzalny 2009; 5: 251-256

### Streszczenie

Wydzielanie melatoniny obniża się wraz z wiekiem. Sugeruje się, że proces ten zachodzi szczególnie szybko u kobiet w okresie menopauzy. Nie wiadomo, czy związane jest to z osłabieniem czynności szyszynki czy także komórek enterochromafinowych w przewodzie pokarmowym. Nie jest jasne również, czy często odczuwane dolegliwości ze strony układu pokarmowego mają związek ze spadkiem wydzielania melatoniny.

**Cel pracy:** Ocena dobowego wydzielania głównego metabolitu melatoniny, tj. siarczanu 6-hydroksymelatoniny (6-HMS), z moczem, z odniesieniem do wystąpienia i nasilenia czynnościowych bólów brzucha u kobiet po menopauzie.

**Materiał i metody:** Badanie wykonano u 77 kobiet z przydzieleniem do 3 grup. Grupa I – 25 kobiet klinicznie zdrowych w wieku 33–40 lat (K); grupa II – 25 kobiet w wieku 55–65 lat po menopauzie, bez dolegliwości ze strony układu pokarmowego; grupa III – 32 kobiety w wieku 55–64 lat z uporczywymi czynnościowymi bólami brzucha (klasa D wg *Kryteriów rzymskich III*). Z badań wykluczono kobiety z innymi chorobami, w tym z jawną dyspepsją, oraz stosujące terapię hormonalną.

Zawartość 6-HMS w dobowej porcji moczu oznaczono metodą Elisa, z użyciem przeciwciał firmy IBL (nr katalogowy RE54031).

**Wyniki:** Zawartość 6-HMS w moczu wynosiła: grupa I – 19,96 ± 7,02 µg/24 godz., grupa II – 16,96 ± 6,79 µg/24 godz. ( $p < 0,05$ ), grupa III – 12,48 ± 4,32 µg/24 godz. ( $p < 0,01$ ). Najniższą zawartość 6-HMS stwierdzono u kobiet z nasilonymi bólami brzucha (9,60 ± 1,69 µg/24 godz.) oraz z zaburzeniami snu (10,01 ± 1,60 µg/24 godz.) pogarszającymi jakość życia.

#### Wnioski:

1. U kobiet z czynnościowymi bólami brzucha w okresie menopauzy wydzielanie melatoniny jest znacznie obniżone.
2. Określenie zawartości 6-HMS w dobowej porcji moczu może być przydatnym wskaźnikiem przy doborze skojarzonej terapii ww. zaburzeń.

**Słowa kluczowe:** melatonina, siarczan 6-hydroksymelatoniny, czynnościowe bóle brzucha, menopauza

### Summary

Melatonin secretion decreases with age. It has been suggested that this process especially occurs faster in postmenopausal women. However, it is not explained whether this decrease depends on the reduced function of the pineal gland or rather on the enterochromaffin cells of the alimentary tract. Similarly, it remains unknown whether the gastrointestinal ailments in the postmenopausal period could be associated with the decreased melatonin secretion.

**Aim of the study:** The study aimed at evaluating 24-hour urinary excretion of the main melatonin metabolite – 6-hydroxymelatonin sulfate (6-HMS) – in correlation with the occurrence and the severity of functional abdominal pain in postmenopausal women.

Adres do korespondencji:

dr med. **Maria Wiśniewska-Jarosińska**, Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, plac Hallera 1, 90-647 Łódź, tel./faks +48 42 639 30 49; e-mail: maria.wisniewska-jarosinska@umed.lodz.pl, gastro@achilles.wam.lodz.pl

**Material and methods:** The study comprised 77 women. There were three study groups distinguished: Group I – 25 clinically healthy women, aged 33–40 years (K); group II – 25 postmenopausal women, aged 55–65 years, without complaints from the gastrointestinal tract; group III – 32 women, aged 55–64 years, with persistent functional abdominal pain (class D according to the Rome III Criteria). The women with other diseases, among them with clinically evident depression or on hormonal substitutive therapy, were excluded from the study. The amount of 6-HMS sulfate excreted in 24-hour urine collection was measured by ELISA method applying IBL antibodies (the catalogue number RE54031).

**Results:** The amounts of urinary 6-HMS excreted in 24 hours were as follows: group I –  $19.96 \pm 7.02 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ , group II –  $16.96 \pm 6.79 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  ( $p < 0.05$ ), group III –  $12.48 \pm 4.32 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  ( $p < 0.01$ ). The lowest value of the urinary 6-HMS was noted in women with the severe abdominal pain ( $9.60 \pm 1.69 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ) and in those with sleep disturbances ( $10.01 \pm 1.60 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ ) deteriorating their quality of life.

**Conclusions:**

1. In postmenopausal women with functional abdominal pain melatonin secretion is decreased.
2. Evaluation of the amount of urinary 6-HMS excreted in 24 hours may be considered a useful marker in deciding about the combined therapy of the above mentioned disorders.

**Key words:** melatonin, 6-hydroxymelatonin sulfate, functional abdominal pain, menopause

Melatonina jest ważnym hormonem wydzielanym głównie przez szyszynkę i komórki enterochromafinowe (EC) w układzie pokarmowym. W organizmie pełni liczne, choć ciągle niedokładnie poznane funkcje. Jedną z ważnych właściwości melatoniny jest wpływ na czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego, w tym przysadki i gonad [1–3]. Wydzielanie melatoniny wykazuje zależność od wieku – największe stężenie we krwi z dynamiką rytmu dobowego stwierdza się u dzieci między 4. a 10. rokiem życia. W okresie pokwitania następuje wyraźne zmniejszenie nocnych stężeń melatoniny, które postępuje wraz z wiekiem. Początkowo spadek jest powolny, ale po 50. roku życia następuje znacznie szybciej. W wieku podeszłym wydzielanie melatoniny prawie zanika, a różnica między dziennym i nocnym wydzielaniem zaciera się [4]. W tym okresie życia dochodzi do obniżenia aktywności gonad i występowania objawów menopauzalnych. Ta zbieżność procesów biologicznych stanowi przesłankę do używania określenia „melatoninopauza”. Jest również uzasadnieniem do stosowania melatoniny w celach terapeutycznych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym [5, 6].

Melatoninę uznaje się za bardzo aktywny związek antyoksydacyjny. Z tego powodu jej niedobór może być jednym z czynników patogenetycznych licznych stanów chorobowych, w tym przewodu pokarmowego [7, 8]. W dotychczasowych badaniach wykazano istotne znaczenie gastroprotecyjne tego hormonu. Wiąże się ono z korzystnym wpływem na wydzielanie kwasu solnego oraz produkcję prostaglandyn i tlenku azotu w błonie śluzowej żołądka [9]. Dla prawidłowego funkcjonowania górnego odcinka przewodu pokarmowego bardzo istotny jest wpływ melatoniny na wydzielanie wodorowęglanów przez komórki błony śluzowej dwunastnicy i trzustki [10, 11].

Melatonina wpływa również relaksująco na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego [12]. Powyższe obserwacje poczyniono głównie w badaniach doświadczalnych, ale w pewnym stopniu potwierdzono je także w praktyce klinicznej.

Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego szczególnie często pojawiają się u kobiet w okresie pomenopauzalnym, ale ich patomechanizm nie został dokładnie poznany.

### Cel pracy

Celem niniejszej pracy było ustalenie, czy przewlekłe dolegliwości ze strony brzucha mogą mieć związek czasowy i przyczynowy ze spadkiem wydzielania melatoniny w grupie pacjentek pomenopauzalnych.

### Materiał i metody

Badanie wykonano u 57 kobiet w okresie pomenopauzalnym, w wieku 55–65 lat (średnia  $57,6 \pm 5,2$  roku). Czas, jaki upłynął od ostatniej miesiączki, wynosił 3–12 lat (średnio  $6,8 \pm 3,9$  roku). Grupę kontrolną stanowiło 25 kobiet klinicznie zdrowych, w wieku 33–40 lat (średnia  $35,6 \pm 4,2$  roku), obciążonych rodzinnym występowaniem nowotworów przewodu pokarmowego, u których badania wykonano w celach profilaktycznych.

Do grupy badanej zakwalifikowano tylko kobiety z objawami mogącymi wynikać z zaburzeń hormonalnych. U wszystkich stwierdzono niedobór estrogenów (średnie stężenie  $17 \beta$ -estradiolu w surowicy –  $11,9 \pm 4,3 \text{ pg/ml}$ ) oraz zwiększone stężenie FSH ( $93,2 \pm 12,6 \text{ j.m./l}$ ). Wśród objawów psychosomatycznych występowały głównie zaburzenia snu oraz drażliwość nerwową, a u części ponadto osłabienie koncentracji uwagi i uczucie lęku.

Poziom lęku przy użyciu skali Hamiltona oceniano jako łagodny i umiarkowany ( $16$ – $24$  pkt), zaś na podstawie skali Becka wykluczono jawną depresję ( $5$ – $11$  pkt), a tylko 9 kobiet kwalifikowało się do rozpoznania łagodnej depresji ( $12$ – $18$  pkt). Wśród objawów somatycznych występowały napady uczucia gorąca, wzmożona potliwość, chwiejność ciśnienia tętniczego oraz bóle głowy.

U 39 kobiet dominowały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w postaci bólów brzucha, okreso-

wo z towarzyszącymi wzdęciami i zaparciami stolca. Bóle miały charakter przewlekły, często występowały niezależnie od przyjmowanych posiłków, u części kobiet również w nocy. Grupę tę poddano szczegółowym badaniom w celu wykluczenia chorób organicznych. Wykonano panendoskopię, kolonoskopię, ultrasonografię, test oddechowy na zakażenie *Helicobacter pylori* oraz badania laboratoryjne: morfologię krwi i moczu, bilirubinę, AST, ALT, FA, GGTP, amylazę, TSH, T3, T4, cholesterol, triglicerydy. U 9 kobiet wykonano także TK jamy brzusznej, a u 6 oznaczono aktywność transglutaminazy tkankowej. Na tej podstawie rozpoznano czynnościowe bóle brzucha zgodnie z *Kryteriami rzymskimi III* (klasa D – *functional abdominal pain syndrome*).

Zaburzenia snu oraz nasilenie bólów brzucha w tej grupie oceniano wg 10-punktowej skali: 1–4 pkt – objawy łagodne, 5–7 umiarkowane, 8–10 nasilone.

Z badań wykluczono pacjentki przyjmujące przewlekle jakiegokolwiek leki, w tym hormony płciowe. Na 7 dni przed badaniem chorym zalecono jednakową dietę lekkostrawną, z wykluczeniem produktów zawierających dużą ilość L-tryptofanu.

W dniu badania otrzymały standardową dietę płynną (Nutridrink 3 × 400 ml), o wartości energetycznej 1800 kcal, i wypijały 1500 ml niegazowanej wody mineralnej. Badane pozostały w tym samym pomieszczeniu z czerwonym oświetleniem w godzinach nocnych. Przez 24 godz. zbierały mocz, który po odwirowaniu zamrażano w temp. –70°C.

Stężenie siarczanu 6-hydroksymelatoniny (6-HMS) w moczu oznaczano metodą ELISA przy użyciu przeciwciał firmy IBL (nr katalogowy RF54031) oraz czytnika Expert 96, MicroWin 2000 S.C. firmy Biogenet. Dobowe wydalanie 6-HMS z moczem obliczano wg wzoru  $\mu\text{g}/\text{L} \times V$ , gdzie V oznacza objętość moczu wydalonego w ciągu doby. Na przeprowadzenie badań uzyskano pisemną zgodę badanych oraz akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (RNN/37/08/KB).

Do analizy statystycznej użyto testy Kruskala-Wallisa i U Manna-Whitneya (Pocket Statistica – Microsoft Co).

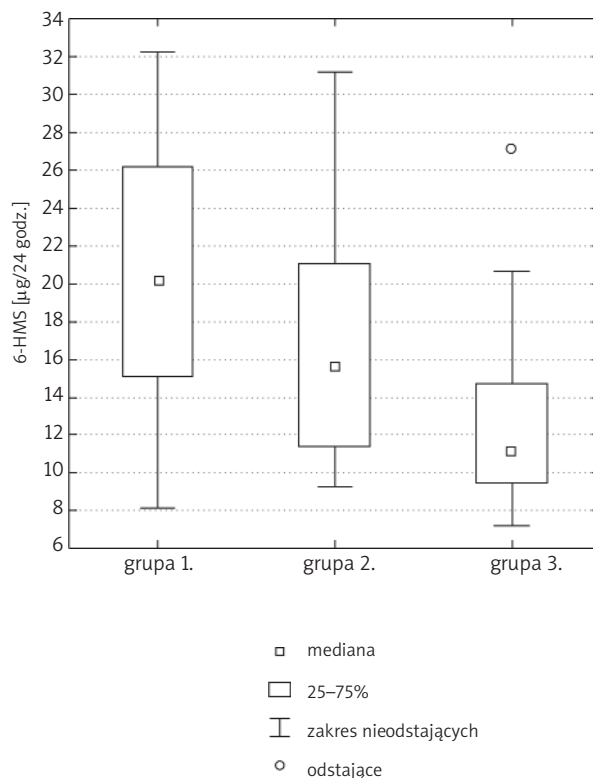
## Wyniki

Dobowe wydalanie 6-HMS z moczem u kobiet w okresie przedmenopauzalnym wynosiło  $19,96 \pm 7,02 \mu\text{g}/24 \text{ godz.}$  (ryc. 1). W grupie kobiet po menopauzie, ale bez dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego było mniejsze –  $16,96 \pm 6,79 \mu\text{g}/24 \text{ godz.}$  ( $p < 0,05$ ). Statystycznie znacznie mniejsze wartości uzyskano w grupie kobiet cierpiących na uporczywe bóle brzucha –  $12,48 \pm 4,32 \mu\text{g}/24 \text{ godz.}$  ( $p < 0,01$ ).

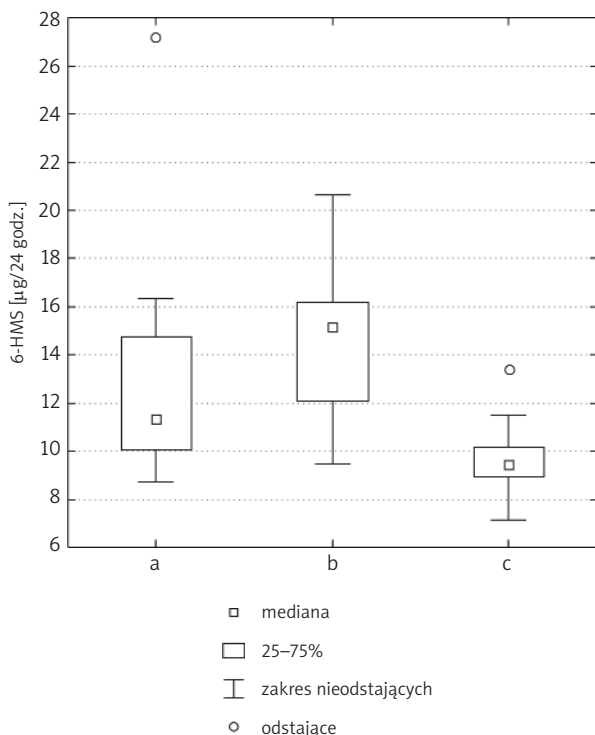
Z analizy obrazu klinicznego wynika, że najniższe wartości dobowego wydalania 6-HMS stwierdzono u kobiet z bardzo nasilonymi bólami brzucha ( $9,60 \pm 1,69 \mu\text{g}/24 \text{ godz.}$ ), znacznie pogarszającymi jakość życia

(ryc. 2). Pacjentki te przyjmowały w sposób przewlekły leki rozkurczowe, przeciwbólowe, hamujące wydzielanie żołądkowe i enzymy trawienne. Skarżyły się również na zaburzenia snu. Zdaniem 10 spośród 12 pacjentek w tej grupie zaburzenia snu spowodowane były bólami brzucha. Bóle pojawiały się zwykle w godz. 2.00–5.00 i częściowo łagodniały po przyjęciu środków alkalicznych lub rozkurczowych. Sześć pacjentek przyjmowało na noc inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptor H<sub>2</sub>, które przynosiły ulgę tylko w pierwszych tygodniach leczenia, po czym bóle nawracały. Zaburzeń snu w postaci trudności w zasypianiu i przedwczesnym wybudzaniu większość badanych nie wiązała wprost z dolegliwościami ze strony brzucha.

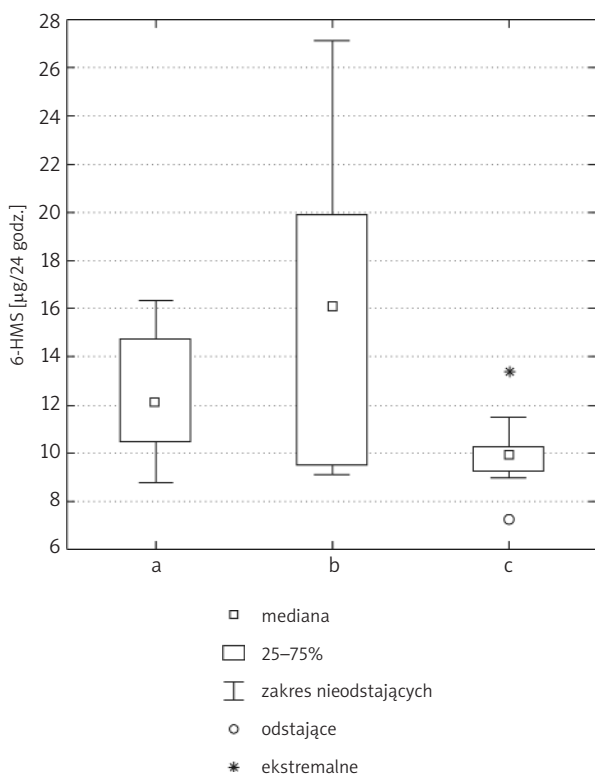
Interesujący był brak różnic w wydalaniu 6-HMS między pacjentkami o łagodnych i umiarkowanych dolegliwościach. Dotyczyło to dolegliwości zarówno gastrycznych, jak i zaburzeń snu (ryc. 2. i 3.). Prawdopodobnie wynika to z indywidualnie subiektywnej oceny stopnia dolegliwości. Próby analizy występowania i nasilenia ww. dolegliwości w zależności od pory roku także nie wykazały istotnych różnic, mogących być podstawą do wyciągnięcia wniosków.



**Ryc. 1.** Dobowe wydalanie 6-HMS w grupie kobiet młodych (1) oraz w okresie pomenopauzalnym bez dolegliwości (2) i cierpiących na uporczywe bóle brzucha (3)



**Ryc. 2.** Dobowe wydalanie 6-HMS z moczem u kobiet w okresie pomenopauzalnym z łagodnymi (a), umiarkowanymi (b) i nasilonymi (c) bólami brzucha



**Ryc. 3.** Dobowe wydalanie 6-HMS z moczem u kobiet w okresie pomenopauzalnym z łagodnymi (a), umiarkowanymi (b) i nasilonymi (c) zaburzeniami snu

## Dyskusja

Ocena wydzielania melatoniny u ludzi jest niezwykle trudna, gdyż proces ten jest modelowany przez wiele czynników, podlega m.in. rytmom sezonowym i okołodobowym, istotnie zmienia się również z wiekiem. W ocenie tych procesów najczęściej bada się pełny profil wydzielania, oznaczając stężenie melatoniny w surowicy co kilkadziesiąt minut w ciągu doby. Sposób ten jest uciążliwy dla badanych, zakłóca fizjologiczny spokój, szczególnie w godzinach nocnych, co u niektórych osób może mieć istotny wpływ na uzyskiwane wyniki. Z tych powodów w celu określenia dziennej i nocnej aktywności komórek wydzielających melatoninę niektórzy badacze proponują oznaczanie jej stężenia w surowicy o godz. 2.00 i 9.00 [13]. Niemniej i w tym przypadku wyniki mają ograniczoną wartość. Uznaje się, że w ciągu dnia przy dostępie naturalnego światła białego melatonina wydzielana jest głównie w przewodzie pokarmowym przez komórki EC pod wpływem różnych bodźców, w tym pokarmowych [14]. Jednoczesne oznaczanie stężenia melatoniny w surowicy na czczo o godz. 9.00 nie odzwierciedla zmian mogących zachodzić w jej wydzielaniu w ciągu całego dnia. W rzeczywistości wahania stężeń melatoniny we krwi obwodowej w porze dziennej są nieznaczne. Po usunięciu szyszynki u zwierząt doświadczalnych nie zaobserwowano nocnego zwiększenia wydzielania melatoniny. Pomimo tego jej stężenie w ciągu całej doby pozostawało względnie stałe i było równe stężeniu w ciągu dnia przed pinealektomią [15].

Melatonina wydzielana w przewodzie pokarmowym spełnia głównie funkcje miejscowo. Po dostaniu się do żyły wrotnej przechodzi do wątroby, gdzie jest w 90% metabolizowana, oraz częściowo także do moczu i do żółci [16]. Katabolizm melatoniny prawdopodobnie w niewielkim stopniu zachodzi także w tkankach, w których powstaje, o czym świadczy obecność enzymów chromosomalnych uczestniczących w tych procesach.

W krążeniu systemowym ilość melatoniny pochodzącej z przewodu pokarmowego jest niewielka i na tej podstawie nie można wyciągnąć wniosków odnośnie do ogólnej puli tego hormonu w organizmie. Zdaniem wielu badaczy dużo bardziej przydatne do tego celu jest określenie wydzielania metabolitów melatoniny z moczem.

Główny metabolit to 6-hydroksymelatonina, która w 90% jest sprzęgana z siarczanem i w 10% z glukuronianem. Metabolity te są wydalane z moczem i częściowo także z żółcią. Uznaje się, że ilość wydalanego z moczem 6-HMS jest dobrym wykładnikiem syntezy i wydzielania melatoniny [17, 18]. Ponadto, 6-HMS wykazuje także aktywność antyoksydacyjną, a jej odpowiedni poziom może zmniejszyć niektóre skutki zaburzeń metabolizmu tkankowego. Z tych powodów podjęto badania własne.

Zainteresowania skierowano na okres pomenopauzalny, gdyż w tym czasie u kobiet zachodzi wiele nieko-

rzystnych zmian hormonalnych. Okatani i wsp. [19] wykazali, że w tym okresie u kobiet następuje znaczny spadek wydzielania melatoniny w nocy. Vakkuri i wsp. [20] zaobserwowali, że zmniejszenie wydzielania melatoniny wyprzedza zwiększenie stężeń FSH. Ponadto, stwierdzili ujemną korelację między stężeniem melatoniny w moczu i stężeniem FSH we krwi. Zdaniem tych badaczy u kobiet w wieku 40–44 lat stężenie melatoniny w moczu jest o 41% mniejsze niż u kobiet w wieku 30–34 lat. Podobnie, dalsze zmniejszenie o 33% stężeń melatoniny w moczu stwierdzili u kobiet w wieku 55–59 lat w porównaniu z grupą wiekową 50–54 lata.

W badaniach własnych nie obserwowano tak dużych różnic ilości 6-HMS wydalanego z moczem w zależności od wieku kobiet. Uzyskane wyniki potwierdzają, że w okresie menopauzy wydzielanie melatoniny jest niższe niż przed menopauzą, ale nie obserwowano aż tak gwałtownych zmian w tym zakresie. Rozbieżność wyników może mieć różne przyczyny, w tym metodyczne. We wspomnianych wyżej badaniach oznaczano stężenie melatoniny w moczu. Wydzielanie niezmetabolizowanej melatoniny z moczem jest niewielkie i przy zachowanej funkcji wątroby nie przekracza 1% jej puli. Z tych powodów wydaje się, że ten parametr nie jest najlepszym wykładnikiem aktywności wydzielniczej pinealocytów i komórek EC.

Uwagę zwraca fakt sporego rozrzutu uzyskanych wyników, co świadczy o indywidualnie zróżnicowanej wydolności komórek melatoninotwórczych. Być może są to genetycznie uwarunkowane różnice w ekspresji enzymów biorących udział w syntezie melatoniny.

Istotnym spostrzeżeniem jest ujemna zależność między wydzielaniem 6-HMS a nasileniem dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Najniższe wydalanie tego metabolitu stwierdzono u kobiet z uporczywymi bólami brzucha oraz z zaburzeniami snu. Może to świadczyć, że niedobór melatoniny jest jednym z ważnych czynników patogenetycznych zaburzeń psychoemocjonalnych u kobiet po menopauzie.

Osobnym zagadnieniem pozostaje zależność czasowa i przyczynowo-skutkowa między wydzielaniem melatoniny i hormonów płciowych. Wiadomo, że wydzielanie melatoniny zmniejsza się wraz z biologicznym starzeniem się organizmu. Może ono wpływać na aktywność gonad pośrednio poprzez modyfikację wydzielania gonadoliberyny i gonadotropin. Nie wyklucza się również wpływu bezpośredniego. Większe stężenie melatoniny w płynie pęcherzykowym jajników sugeruje, że hormon ten może być także syntetyzowany w gonadach [21]. Sugestie te wspierają wyniki badań potwierdzających obecność w homogenatach ludzkich jajników zarówno związków prekursorowych (tryptofan, serotonina), jak i enzymów uczestniczących w jej syntezie, tj. N-acetylotransferazy serotoninowej i transferazy hydroksyl-0-metylowej [22].

Wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie hormonów płciowych przez pęcherzyki jajnikowe nie został jednoznacznie ustalony. Jedni badacze stwierdzili jej ha-

mujący wpływ na wydzielanie progesteronu [23], a inni przeciwnie – obserwowali efekt stymulujący [24]. Ci ostatni autorzy uważają, że melatonina nie ma istotnego wpływu na wydzielanie estradiolu. Natomiast wymienieni wcześniej Bodis i wsp. [23] wykazali jej działanie hamujące w tym zakresie. Ponadto, Okatani i wsp. [19] zaobserwowali ujemną korelację pomiędzy estradiolem i melatoniną u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Badacze ci wykazali również, że podawanie estradiolu kobietom po menopauzie hamuje nocny wzrost syntezy melatoniny. Lubostrizky i wsp. [25] zaobserwowali natomiast, że leczenie estrogenami hiperandrogenizmu u kobiet zmniejsza zwiększone zazwyczaj stężenie 6-HMS w moczu.

Wydaje się jednak, że zależność między estrogenami a melatoniną nie jest oparta wyłącznie na mechanizmie sprzężenia zwrotnego, ale na zasadzie złożonej zależności, także przy udziale hormonów tropowych.

Niezależnie od powyższych zależności patogenetycznych, wyniki badań własnych wykazują znaczny niedobór melatoniny u części kobiet w wieku pomenopauzalnym. Uzasadnia to celowość jej stosowania w skojarzonym leczeniu zaburzeń związanych z tym okresem, szczególnie przy istniejących dolegliwościach ze strony przewodu pokarmowego, oraz zaburzeniach snu.

We wcześniejszych badaniach wykazano przydatność terapeutyczną melatoniny u osób z dyspepsją czynnościową [26]. Więcej obserwacji klinicznych dotyczy zespołu jelita nadwrażliwego. Song i wsp. [27] zalecali melatoninę w jednorazowej dawce wieczornej 3 mg przez 2 tyg., uzyskując ustąpienie bólów brzucha, szczególnie u osób z zaburzeniami snu i obniżonym nastrojem psychicznym. Lu i wsp. [28] u osób z tą samą chorobą zalecali 3 mg melatoniny przez 8 tyg. i podobnie zaobserwowali poprawę stanu somatycznego i psychicznego. Z kolei Saha i wsp. [29] korzystne wyniki leczenia zespołu IBS uzyskali u większości chorych po 48 tyg. w ocenie *follow-up*. Obserwacje te zachęcają do prowadzenia dalszych badań nad wykorzystaniem melatoniny w skojarzonym leczeniu różnych stanów chorobowych. Szczególnie ważne było określenie optymalnej dawki terapeutycznej melatoniny oraz czasu jej podawania. Ze względu na krótki okres półtrwania (30–60 min) uzasadnione może być przyjmowanie melatoniny w małych dawkach podzielonych. Takie próby z użyciem 0,3 mg melatoniny były podejmowane, ale opinie na ten temat są rozbieżne.

Długotrwałe podawanie melatoniny jest bezpieczne i – co ważne – nie zaburza wydzielania hormonów płciowych. Hormon ten podawano od 8 do 6 mies. m.in. młodym mężczyznom i niezależnie od dawki (1, 3, 5, 6 czy 10 mg/dobę) nie stwierdzano zaburzeń wydzielania gonadotropin i testosteronu [30–32]. Wydaje się jednak, że określenie wydzielania 6-HMS, szczególnie w dziennych i nocnych porcjach moczu, może być cenną wskazówką przed wdrożeniem racjonalnej terapii.

## Wnioski

1. U kobiet z czynnościowymi bólami brzucha w okresie menopauzy wydzielanie melatoniny jest znacznie obniżone.
2. Określenie zawartości 6-HMS w dobowym moczu może być przydatnym wskaźnikiem przy doborze skojarzonej terapii ww. zaburzeń.

*Badania finansowane przez MNiSW – grant nr N 402-4819-37.*

## Piśmiennictwo

1. Reiter RJ. The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr Rev* 1980; 1: 109-31.
2. Juszcak M, Michalska M. Wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie prolaktyny, hormonu lutenizującego (LH) i folikulotropowego (FSH). *Postępy Hig Med Dośw* 2006; 60: 431-8.
3. Boczek-Leszczak E, Juszcak M. Wpływ melatoniny na czynność gonad u człowieka. *Pol Merk Lek* 2007; 134: 128-30.
4. Karasek M, Reiter RJ. Melatonin and aging. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 (suppl. 1): 14-6.
5. Karasek M, Lewiński A, Reiter RJ. Melatonina: znaczenie kliniczne i zastosowanie terapeutyczne. *Endocrinol Pol* 2001; 52: 81-100.
6. Mal'tseva LI, Gafarova EA, Garipova GK. The role of melatonin in regulation of gonadal function and its use in the treatment of pathological climax symptoms. *Adv Gerontol* 2007; 20: 68-74.
7. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowska I. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 381-405.
8. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 19-39.
9. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. *J Pineal Res* 1997; 23: 79-89.
10. Sjöblom M, Flemström G. Melatonin in the duodenal lumen is a potent stimulant of mucosal bicarbonate secretion. *J Pineal Res* 2003; 34: 288-93.
11. Jaworek J, Nawrot K, Konturek SJ, et al. Melatonin and its precursor, L-tryptophan: influence on pancreatic amylase secretion in vivo and in vitro. *J Pineal Res* 2004; 36: 155-64.
12. Harlow HJ, Weekley BL. Effect of melatonin on the force of spontaneous contractions of in vitro rat small and large intestine. *J Pineal Res* 1986; 3: 277-84.
13. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia M, et al. Light/dark patterns of interleukin-6 in relation to the pineal hormone melatonin in patients with acute myocardial infarction. *Cytokine* 2004; 26: 89-93.
14. Bubenik GA. Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin. *Biol Signals Recept* 2001; 10: 350-66.
15. Bubenik GA, Brown GM. Pinelectomy reduces melatonin levels in the serum but not in the gastrointestinal tract of rats. *Biol Signals* 1997; 6: 40-4.
16. Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, et al. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol* 2007; 54: 1-9.
17. Baskett JJ, Cockrem JF, Antunovich TA. Sulphatoxymelatonin excretion in older people: relationship to plasma melatonin and renal function. *J Pineal Res* 1998; 24: 58-61.
18. Arendt J, Bojkowski C, Franey C, et al. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1166-73.
19. Okatani Y, Morioka N, Wakatsuki A. Changes in nocturnal melatonin secretion in perimenopausal women: correlation with endogenous estrogen concentrations. *J Pineal Res* 2000; 28: 111-8.
20. Vakkuri O, Kivelä A, Leppäluoto J, et al. Decrease in melatonin precedes follicle-stimulating hormone increase during perimenopause. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 188-92.
21. Rönnerberg L, Kauppila A, Leppäluoto J, et al. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 492-6.
22. Itoh MT, Ishizuka B, Kuribayashi Y, et al. Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 402-8.
23. Bódis J, Koppán M, Kornya L, et al. Influence of melatonin on basal and gonadotropin-stimulated progesterone and estradiol secretion of cultured human granulosa cells and in the superfused granulosa cell system. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52: 198-202.
24. Yie SM, Brown GM, Liu GY, et al. Melatonin and steroids in human pre-ovulatory follicular fluid: seasonal variations and granulosa cell steroid production. *Hum Reprod* 1995; 10: 50-5.
25. Luboshitzky R, Herer P, Shen-Orr Z. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion in hyperandrogenic women: the effect of cyproterone acetate-ethinyl estradiol treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 102-7.
26. Klupińska G, Poplawski T, Drzewoski J, et al. Therapeutic effect of melatonin in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 270-4.
27. Song GH, Leng PH, Gwee KA, et al. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 1402-7.
28. Lu WZ, Gwee KA, Mochhalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 927-34.
29. Saha L, Malhotra S, Rana S, et al. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 29-32.
30. Luboshitzky R, Levi M, Shen-Orr Z, et al. Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men. *Hum Reprod* 2000; 15: 60-5.
31. Rajaratnam SM, Dijk DJ, Middleton B, et al. Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4303-9.
32. Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR Jr, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res* 2000; 29: 193-200.