

Ο ρόλος της μελατονίνης στη χρόνια νεφρική νόσο και στους σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου


Π. Θεοφίλης
Π. Παπαποστόλου
Ν. Βόλης
Κ. Καπετανάκου
Ρ. Καλαϊτζίδης

Α. Βορδώνη
Α. Καμπουρέλλη
Ε. Ξανθοπούλου
Π. Μαρινάκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυξανόμενη συχνότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), ως συνέπεια του υψηλού επιπολασμού της αρτηριακής υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), δικαιολογεί την ανάγκη ανάπτυξης πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Η μελατονίνη, η κύρια κερκαδική ορμόνη, που παράγεται από την επίφυση, διαθέτει αρκετούς πλειοτροπικούς μηχανισμούς δράσης που μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις, καθώς οι υποδοχείς της βρίσκονται σε διάφορα όργανα ή/και συστήματα οργάνων. Επιπρόσθετα, η μελατονίνη αντιπροσωπεύει μια ελκυστική θεραπευτική προσέγγιση για την ίδια τη ΧΝΝ και τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυτήν. Σε αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζουμε τα πιο πρόσφατα πειραματικά και κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της μελατονίνης στη βελτίωση της παθοφυσιολογίας της ΧΝΝ ακολουθούμενα και από την επίδρασή της ως θεραπευτικής παρέμβασης στη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και του ΣΔ 2 σε ασθενείς με ΧΝΝ.

 **Key-words:** χρόνια νεφρική νόσος, μελατονίνη, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί μια οντότητα με αυξανόμενο επιπολασμό και χαρακτηρίζεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα¹. Η επίπτωση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου επίσης αναμένεται να αυξηθεί². Αυτές οι επιδημιολογικές τάσεις της ΧΝΝ καθιστούν αναγκαία την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων με στόχο την πρόληψη ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ, μέσω του ελέγχου των μειζόνων παραγόντων κινδύνου, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ₂) και της αρτηριακής υπέρτασης. Σε αυτή την κατεύθυνση κινούνται νέες θεραπείες όπως οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 και οι 2^{ης} γενιάς ανταγωνιστές της αλδοστερόνης όπως η φινερενόνη³.

Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται κυρίως στην επίφυση αλλά και στην πλειοψηφία των ιστών. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η μελατονίνη επηρεάζει αρκετούς παράγοντες κινδύνου αλλά και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην επιδείνωση της νεφρικής νόσου. Σε αυτή την ανασκόπηση εστιάζουμε στον ρόλο που διαδραματίζει η μελατονίνη σε αυτές τις παθολογικές καταστάσεις και στη θεραπεία τους.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ

Η μελατονίνη είναι μια αμφίφυλη ινδολαμίνη που προέρχεται από τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης. Είναι η πιο αντιπροσωπευτική ορμόνη που λειτουργεί με τους ρυθμούς του ήλιου. Η έκκρισή της ξεκινάει φυσιολογικά νωρίς το βράδυ μετά τη δύση του

Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Αγ. Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» • Mail: rigaska@gmail.com

ήλιου. Η παραγωγή της στο επίπεδο της επίφυσης βασίζεται στον υπερχιασματικό πυρήνα. Τα εγγενή φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς χιτώνα παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες στον υπερχιασματικό πυρήνα που συγχρονίζεται απόλυτα με τον κύκλο φωτός/σκοταδιού και οδηγεί στη σύνθεση της μελατονίνης μέσω μετατροπής της τρυπτοφάνης^{4,5}. Επιπρόσθετα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η νορεπινεφρίνη μέσω της δράσης της στους $\alpha 1\beta$ και $\beta 1$ αδρενεργικούς υποδοχείς, αυξάνοντας το κυκλικό AMP (cyclic adenosine monophosphate) και το ενδοκυττάριο ασβέστιο⁶.

Η έκκριση της μελατονίνης στο αίμα και στο εγκεφαλονοτιαίο υγρό οδηγεί στη διάχυτη βιοδιαθεσιμότητα της στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στους περιφερικούς ιστούς. Παρά το γεγονός πως η επίφυση αποτελεί το κύριο μέρος σύνθεσης της μελατονίνης, ένζυμα που συσχετίζονται με αυτή τη διαδικασία έχουν εντοπιστεί σε διάφορους ιστούς και είδη κυττάρων, υποδεικνύοντας την ύπαρξη εξωεπιφυσιακής σύνθεσης μελατονίνης.

Η φυσιολογία και παθοφυσιολογία της μελατονίνης είναι περίπλοκη και δεν έχει πλήρως κατανοηθεί.

Περίσσεια μελατονίνης παρατηρείται στα μιτοχόνδρια και δικαιολογεί τις αντιοξειδωτικές ιδιότητές της, οι οποίες εκλύονται μέσω της αλληλεπίδρασης του δακτυλίου ινδόλης με τις δραστικές ρίζες οξυγόνου και αζώτου και παράγουν αντιοξειδωτικούς μεταβολίτες⁷.

Οι έμμεσες αντιοξειδωτικές δράσεις εξαρτώνται από τη δράση της στους υποδοχείς 1 και 2 της μελατονίνης οι οποίοι είναι ειδικοί υψηλής συγγένειας συζευγμένοι με την πρωτεΐνη G υποδοχείς και βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς και σε πολλά συστήματα οργάνων. Αυτή η αλληλεπίδραση οδηγεί στην παραγωγή αντιοξειδωτικών ουσιών όπως το υπεροξειδίο της δισμουτάσης, την καταλάση και την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Η μελατονίνη προάγει αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω της ενεργοποίησης του Nrf2 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2) και της αναστολής των μονοπατιών του NF- κ B (nuclear factor-kappaB) και του φλεγμονοσώματος NLRP3 [(nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor-3)]^{8,9}. Αυτές οι επιπρόσθετες ιδιότητες της μελατονίνης βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία¹⁰, η οποία επηρεάζεται από φλεγμονώδη ερεθίσματα¹¹. Όπως φάνηκε πρόσφατα, η γήρανση των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί να καταπολεμηθεί από τη μελα-

τονίνη μέσω του ελέγχου της δραστηριότητας των τελομερών¹².

ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η χρησιμοποίηση της μελατονίνης ως θεραπευτικού εργαλείου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, με τη συμμετοχή αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών¹³. Πέραν αυτών, η αλληλεπίδραση της μελατονίνης με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, η καταστολή του συμπαθητικού και η ενεργοποίηση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτελούν επιπρόσθετους μηχανισμούς μείωσης της αρτηριακής πίεσης¹⁴⁻¹⁷.

Αρκετές μελέτες ανέδειξαν τη δράση της μελατονίνης στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νυκτερινής υπέρτασης, που ως γνωστό συσχετίζεται με μια πιο δυσμενή καρδιαγγειακή πρόγνωση¹⁸. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στη ΧΝΝ όπου δεν παρατηρείται πτώση της πίεσης κατά τις νυκτερινές ώρες (non-dipping) σε μεγάλο ποσοστό ασθενών¹⁹⁻²¹. Η νυκτερινή έκκριση της μελατονίνης στα ούρα είναι επηρεασμένη σε non-dippers ασθενείς (σε ασθενείς που δεν κατακρημνίζουν την πίεση το βράδυ) και συσχετίζεται αντίστροφα με την αύξηση της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης, υποδεικνύοντας τον ρόλο της στον κινκάρδιο ρυθμό και κατ'επέκταση στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης²²⁻²⁴.

Σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς θεραπεία, έχει δοκιμαστεί η χορήγηση της μελατονίνης τις βραδινές ώρες και οδήγησε, μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας, σε μείωση της νυκτερινής συστολικής και διαστολικής πίεσης κατά 4 mmHg και 6 mmHg αντίστοιχα²⁵. Η αποτελεσματικότητα της μελατονίνης στην αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας έχει επίσης μελετηθεί. Σε μια μελέτη των Rechciński και συνεργατών, παρατηρήθηκε πτώση της ημερήσιας και της βραδινής αρτηριακής πίεσης μετά από χορήγηση μελατονίνης 5 mg το βράδυ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και non-dipping υπέρταση²⁶. Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε επίσης σημαντικά με τη χορήγηση μελατονίνης 5mg μετά από 2 μηνών θεραπεία, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο²⁷. Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, η χορήγηση μελατονίνης σε ασθενείς με $\Sigma\Delta_2$ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου οδήγησε σε σημαντική πτώση της μέσης και της συστολικής αρτηριακής πίεσης με ή χωρίς στεφανιαία νόσο^{28,29}. Αυτές οι μελέτες μπορεί να έχουν σημαντικές κλινικές προεκτάσεις καθώς μια μείωση της αρ-

τηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας με τη μελατονίνη θα μπορούσε να αποτελέσει μια αξιολογη προσέγγιση σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση³⁰. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε είναι σταθερή παρά τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα που δοκιμάστηκαν, γεγονός που συσχετίζεται μάλλον με τη δυσλειτουργία της νευροδιαβίβασης στο επίπεδο της επίφυσης στο πλαίσιο της γήρανσης³¹. Επιβεβαιώνοντας έτσι τα γνωστά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αρτηριακή υπέρταση και η ΧΝΝ είναι καταστάσεις που σχετίζονται με πρόωγη γήρανση.

ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Ο ΣΔ₂ αποτελεί τον βασικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ και προϋποθέτει άμεση διάγνωση και αντιμετώπιση. Παρά τις νέες εντυπωσιακές θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν σήμερα ο γλυκαιμικός έλεγχος απέχει από το να είναι επαρκής³². Η μελατονίνη, μέσω της δράσης της στους υποδοχείς MT1 και MT2 στα β-κύτταρα του παγκρέατος, αποτρέπει την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα καθώς μειώνει το κυκλικό AMP και το κυκλικό GMP, βελτιώνοντας την ανάρρωση και την επιβίωση των κυττάρων³³. Δημιουργεί έτσι μια κατάσταση αναγκαία για την ινσουλινοευσθησία κατά τη διάρκεια της ημέρας³⁴. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η μειωμένη έκκριση μελατονίνης αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και επιδείνωσης του ΣΔ₂^{35,36}. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί πως το χρονοδιάγραμμα των γευμάτων παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης, όπως στην περίπτωση των εργαζόμενων τις νυχτερινές ώρες (αυξημένη συγκέντρωση μελατονίνης) ή σε χρήστες μελατονίνης που λαμβάνουν το γεύμα τους κατά τις ώρες της αυξημένης βιοδιαθεσιμότητας της μελατονίνης. Η συγκεκριμένη υπόθεση επιβεβαιώθηκε και από μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη σε 845 Ισπανούς που κατανάλωναν γεύματα αργά τη νύχτα³⁷. Διενεργήθηκε δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης 4 ώρες ή 1 ώρα πριν τον νυχτερινό ύπνο, προσομοιάζοντας ένα πρόωμο ή καθυστερημένο γεύμα, αντίστοιχα. Η μελατονίνη ορού ήταν σημαντικά αυξημένη στη δεύτερη ομάδα, όπου παρατηρήθηκε αυξημένη γλυκόζη και μειωμένη δραστηριότητα ινσουλίνης. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, φαίνεται ότι η αποφυγή καθυστερημένων νυχτερινών γευμάτων θα μπορούσε να βελτιώσει την ινσουλινοευσθησία και το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών. Πα-

ρόμοιες συστάσεις θα μπορούσαν να γίνουν και για τα πολύ πρωινά γεύματα, καθώς και αυτές οι ώρες αποτελούν μια ακόμα κατάσταση αυξημένης συγκέντρωσης μελατονίνης³⁸.

ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

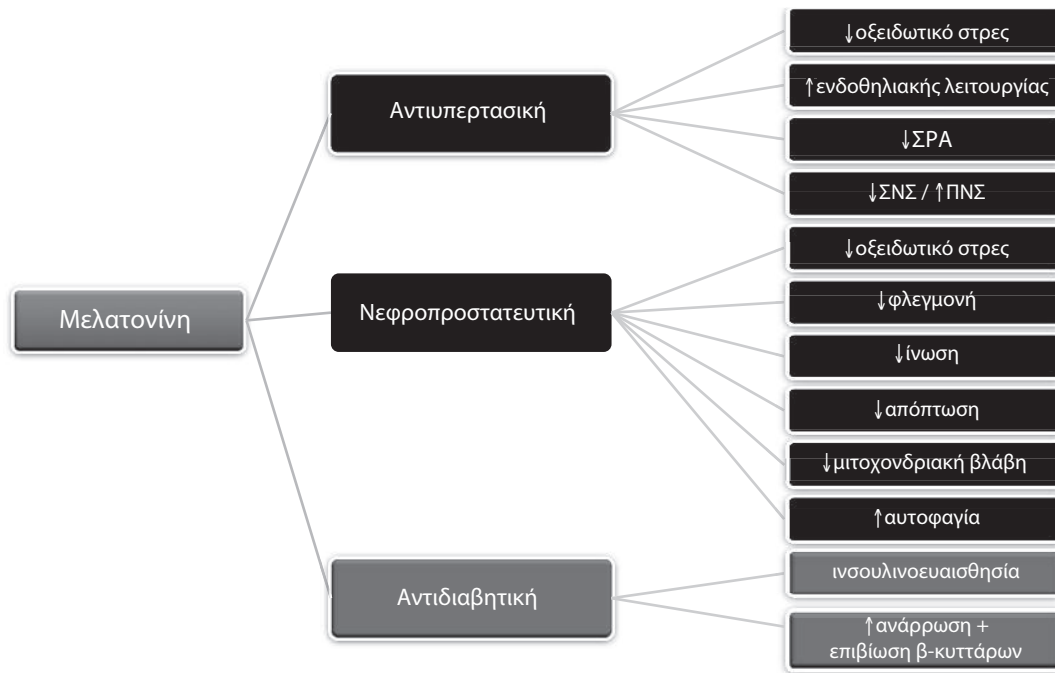
Οι πλειοτροπικές ιδιότητες της μελατονίνης επεκτείνονται και στη λειτουργία των νεφρών, πέρα από τους παράγοντες κινδύνου για την επιδείνωση της ΧΝΝ. Πληθώρα προκλινικών μελετών διενεργήθηκε σε μοντέλα νεφρικής νόσου για να μελετηθούν τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στη νεφροπροστατευτική δράση της μελατονίνης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. Παρά την ύπαρξη δεδομένων σε πειραματικές μελέτες, η σημασία της μελατονίνης στη ΧΝΝ δεν έχει διευκρινισθεί εκτενώς σε κλινικές μελέτες. Συγκεκριμένα, η χορήγηση μελατονίνης ενίσχυσε την απάντηση στην ερυθροποιητίνη μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης της, βελτιώνοντας την αναιμία της ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή 60 ασθενών με διαβητική νεφρική νόσο, η βραδινή χορήγηση μελατονίνης στη δοσολογία των 10 mg οδήγησε σε βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ και των δεικτών του οξειδωτικού στρες³⁹. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και σε διαβητικούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, παράλληλα με μια επιπρόσθετη μείωση στους δείκτες φλεγμονής⁴⁰. Μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που έγινε σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που έλαβαν μελατονίνη ή εικονικό φάρμακο ανέδειξε μείωση του NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) και διαφόρων δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες⁴¹. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν τον ρόλο της μελατονίνης στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου και στις μείζονες καρδιονεφρικές εκβάσεις σε άτομα με ΧΝΝ. Καθώς η ΧΝΝ είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πρόωγη γήρανση, ο ρόλος της μελατονίνης στα διάφορα στάδια της ΧΝΝ και η δράση της με την ηλικία πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Επιπρόσθετα, πρέπει να δοκιμαστεί η συγχορήγηση της μελατονίνης με φιλικό οξύ διότι η μελατονίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁴².

Αναφορικά με τις μελλοντικές προεκτάσεις της θεραπείας με μελατονίνη στη ΧΝΝ, ο συνδυασμός της με βλαστοκύτταρα είναι πολλά υποσχόμενος. Σε μια πρόωμη μελέτη, η θεραπεία των εκτεθειμένων σε ουραιμικές τοξίνες βλαστοκυττάρων με με-

Πίνακας 1. Σύνοψη προκλινικών μελετών της νεφροπροστατευτικής δράσης της μελατονίνης

Μελέτη	Προζωινικό μοντέλο	Εμπλεκόμενο μονοπάτι	Μηχανισμός νεφροπροστασίας
Hajam et al. (43)	Wistar μύες με ΣΔ	ΔΑ	Αντιοξειδωτικό
Yoon et al. (44)	P-cresol-θεραπευόμενα HPTEC Balb/c επίμυες με XNN	miR-4516/SIAH3/PINK1	Βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας
Aouichat et al. (45)	Zücker διαβητικοί μύες	IRE1α/JNK	↓ στρες ενδοπλασματικού δικτύου Αντι-αποπτωτικό Αντι-ινωτικό
Yoon et al. (46)	P-cresol-θεραπευόμενα HPTEC	miR-4516/ITGA9	Αναστολή της αναδιαμόρφωσης της ακτίνης Πρόληψη της αναδιοργάνωσης του ζυτταροσκελετού Αντιοξειδωτικό
Han et al. (47)	Θεραπευόμενα με γλυκόζη HPTEC	PrP/TGF-β/Smad	Αντι-ινωτικό ↓ EndMT
Wei et al. (48)	db/db μύες Θεραπευόμενα με γλυκόζη SV40 MES13 κύτταρα	TLL4 TGF-β1/Smad3	Αντιφλεγμονώδες Αντι-ινωτικό
Li et al. (49)	TGF-β1-θεραπευόμενα NRK-49F κύτταρα	miR-21-5p/PTEN miR-21-5p/Spry1	Αντι-ινωτικό
Kim et al. (50)	TGF-β1-θεραπευόμενα NRK-49F κύτταρα	TGF-β1	Αντιοξειδωτικό Αντι-ινωτικό
Fan et al. (51)	db/db μύες	NF-κB TGF-β1/Smad3	Αντιφλεγμονώδες Αντι-ινωτικό
Ebaid et al. (52)	Wistar μύες με ΣΔ	ΔΑ	Αντιοξειδωτικό
Li et al. (53)	Wild type μύες με ΣΔ	AMPK/PGC1α	Αντι-αποπτωτικό Αντι-ινωτικό
Liu et al. (54)	Sprague-Dawley μύες με ΣΔ	miR-497/ROCK	↓ EndMT
Ji et al. (55)	Επαγόμενη από-αγγειογενετική II ποδοκυτταροπάθεια	JAK/STAT	Αντιφλεγμονώδες Αντι-αποπτωτικό

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΔΑ: δεν αναφέρεται, HPTEC: human proximal tubular epithelial cell, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, SIAH3: Seven in absence homolog 3, PINK1: Phosphatase and tensin homolog (PTEN)-induced kinase 1, IRE1α: phosphoinositol-requiring enzyme 1α, JNK: c-jun amino terminal kinase, ITGA9: Integrin subunit alpha 9, PrP: Prion protein, TGF: Transforming growth factor, EndMT: Endothelial-to-mesenchymal transition, TLR: Toll-like receptor, AMPK: 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase, PGC1α: Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-α, ROCK: Rho-associated kinase, JAK: janus kinase, STAT: Signal transducer and activator of transcription



Εικόνα 1. Μηχανισμοί δράσης της μελατονίνης στη χρόνια νεφρική νόσο και στους παράγοντες κινδύνου. ΣΡΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ΣΝΣ: συμπαθητικό νευρικό σύστημα, ΠΝΣ: παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα.

λατονίνη επιβραδύνει τη γήρανσή τους, λόγω μειωμένου οξειδωτικού στρες και αυξημένης αυτοφαγίας⁵⁶. Μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσαν τις αντιγηραντικές ιδιότητες της μελατονίνης στα βλαστοκύτταρα, με τη χορήγηση του συνδυασμού μελατονίνης-βλαστοκυττάρων να βελτιώνει σημαντικά τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας, οξειδωτικού στρες, ίνωσης και αυτοφαγίας, παράλληλα με τη μείωση της επερχόμενης σπειρωματοσκλήρυνσης⁵⁷⁻⁶⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έρευνα για τη μελατονίνη έχει προσφέρει σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τον ρόλο της στις καρδιομεταβολικές και νεφρικές παθήσεις. Μέσω των πλειοτροπικών μηχανισμών δράσης της, η μελατονίνη μπορεί να βελτιώσει την αρτηριακή πίεση, τον γλυκαιμικό έλεγχο και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ωστόσο, είναι αναγκαία η περαιτέρω κατανόηση της πολύπλοκης φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας της. Παράλληλα, ο συνδυασμός της μελατονίνης με τα βλαστοκύτταρα χρήζει επιπρόσθετης τεκμηρίωσης σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο πριν την ενσωμάτωσή του στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου. Φαίνεται πως ο αντιφλεγμονώδης, αντιοξειδωτικός και αντιγηραντικός μηχανισμός δράσης της συγκεκριμένης ορμόνης είναι σημαντικός στην αντιμετώπιση αυτών των παθολογικών καταστάσεων. Τέλος, η κατανόηση της

ενδογενούς έκκρισης μελατονίνης στους διάφορους ιστούς μπορεί να οδηγήσει στη βέλτιστη αξιοποίησή της ως θεραπευτικού εργαλείου.

SUMMARY

P. Theofilis, A. Vordoni, P. Papapostolou, A. Kampourelli, N. Volis, E. Xanthopoulou, K. Kapetanakou, P. Marinaki, R. Kalaitzidis

The role of melatonin in chronic kidney disease and the related risk factors

Arterial Hypertension 2022; 31: 90-96.

The increasing incidence of chronic kidney disease (CKD), as a consequence of the high prevalence of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (T2DM), justifies the need for developing effective treatment approaches. Melatonin, the primary circadian hormone, produced by the epiphysis, has several pleiotropic mechanisms of action that can have significant effects on several pathological conditions, since its receptors are situated across various organ systems. Furthermore, melatonin may represent an appealing treatment approach of CKD and its associated risk factors. In this review we present the latest experimental and clinical data that support the effectiveness of melatonin in improving the pathophysiology of CKD, followed by its effect as a therapeutic agent in arterial hypertension and T2DM in CKD patients.

Key-words: chronic kidney disease, melatonin, arterial hypertension, diabetes melitus

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2021; 143(11): 1157-72.
2. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, et al. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(1): 127-35.
3. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43(6): 474-84.
4. Canteras NS, Ribeiro-Barbosa ER, Goto M, et al. The retinohypothalamic tract: comparison of axonal projection patterns from four major targets. *Brain Res Rev* 2011; 65(2): 150-83.
5. Maronde E, Wicht H, Tasken K, et al. CREB phosphorylation and melatonin biosynthesis in the rat pineal gland: involvement of cyclic AMP dependent protein kinase type II. *J Pineal Res* 1999; 27(3): 170-82.
6. Klein DC, Schaad NL, Namboodiri MA, et al. Regulation of pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Biochem Soc Trans* 1992; 20(2): 299-304.
7. Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(11): 1088.
8. Su ZD, Wei XB, Fu YB, et al. Melatonin alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial injury by inhibiting inflammation and pyroptosis in cardiomyocytes. *Ann Transl Med* 2021; 9(5): 413.
9. Zhao Z, Wang X, Zhang R, et al. Melatonin attenuates smoking-induced atherosclerosis by activating the Nrf2 pathway via NLRP3 inflammasomes in endothelial cells. *Aging* 2021; 13(8): 11363-80.
10. Li P, Xie C, Zhong J, et al. Melatonin Attenuates oxLDL-Induced Endothelial Dysfunction by Reducing ER Stress and Inhibiting JNK/Mff Signaling. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 5589612.
11. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines* 2021; 9(7): 781.
12. Xie Y, Lou D, Zhang D. Melatonin Alleviates Age-Associated Endothelial Injury of Atherosclerosis via Regulating Telomere Function. *J Inflamm Res* 2021; 14: 6799-812.
13. Hung MW, Kravtsov GM, Lau CF, et al. Melatonin ameliorates endothelial dysfunction, vascular inflammation, and systemic hypertension in rats with chronic intermittent hypoxia. *J Pineal Res* 2013; 55(3): 247-56.
14. Ohashi N, Ishigaki S, Isobe S. The pivotal role of melatonin in ameliorating chronic kidney disease by suppression of the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res* 2019; 42(6): 761-8.
15. Brusco LI, Garcia-Bonacho M, Esquifino AI, Cardinali DP. Diurnal rhythms in norepinephrine and acetylcholine synthesis of sympathetic ganglia, heart and adrenals of aging rats: effect of melatonin. *J Auton Nerv Syst* 1998; 74(1): 49-61.
16. Haduch A, Bromek E, Wojcikowski J, et al. Melatonin Supports CYP2D-Mediated Serotonin Synthesis in the Brain. *Drug Metab Dispos* 2016; 44(3): 445-52.
17. Xia CM, Shao CH, Xin L, et al. Effects of melatonin on blood pressure in stress-induced hypertension in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(10): 1258-64.
18. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, et al. Increased nighttime blood pressure or nondipping profile for prediction of cardiovascular outcomes. *J Hum Hypertens* 2011; 25(5): 281-93.
19. Mojon A, Ayala DE, Pineiro L, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int* 2013; 30(1-2): 145-58.
20. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension* 2009; 53(1): 20-7.
21. Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, et al. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(11): 2301-7.
22. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2003; 12(1): 19-24.
23. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, et al. Nocturnal urinary melatonin excretion is associated with non-dipper pattern in elderly hypertensives. *Hypertens Res* 2013; 36(8): 736-40.
24. Obayashi K, Saeki K, Tone N, Kurumatani N. Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: a cross-sectional study of the HEI-JO-KYO cohort. *Hypertens Res* 2014; 37(10): 908-13.
25. 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): 192-7.
26. Rechcinski T, Trzos E, Wierzbowska-Drabik K, et al. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens Res* 2010; 33(1): 56-61.
27. Kozirog M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, et al. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res* 2011; 50(3): 261-6.
28. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, et al. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2019; 38(1): 191-6.
29. Bazyar H, Zare Javid A, Bavi Behbahani H, et al. Consumption of melatonin supplement improves cardiovascular disease risk factors and anthropometric indices in type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials* 2021; 22(1): 231.
30. Simko F, Reiter RJ, Paulis L. Melatonin as a rational alternative in the conservative treatment of resistant hypertension. *Hypertens Res* 2019; 42(11): 1828-31.
31. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Scientific*

- World Journal* 2012; 2012: 640389.
32. Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med* 2021; 384(23): 2219-28.
 33. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane Melatonin Receptors Activated Cell Signaling in Physiology and Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 23(1): 471.
 34. Rubio-Sastre P, Scheer FA, Gomez-Abellan P, et al. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep* 2014; 37(10): 1715-9.
 35. McMullan CJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol* 2013; 178(2): 231-8.
 36. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013; 309(13): 1388-96.
 37. Garaulet M, Lopez-Minguez J, Dashti HS, et al. Interplay of Dinner Timing and MTNR1B Type 2 Diabetes Risk Variant on Glucose Tolerance and Insulin Secretion: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care* 2022; 45(3): 512-9.
 38. Stothard ER, Ritchie HK, Birks BR, et al. Early Morning Food Intake as a Risk Factor for Metabolic Dysregulation. *Nutrients* 2020; 12(3): 756.
 39. Satari M, Bahmani F, Reiner Z, et al. Metabolic and Anti-inflammatory Response to Melatonin Administration in Patients with Diabetic Nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2021; 1(1): 22-30.
 40. Ostadmohammadi V, Soleimani A, Bahmani F, et al. The Effects of Melatonin Supplementation on Parameters of Mental Health, Glycemic Control, Markers of Cardiometabolic Risk, and Oxidative Stress in Diabetic Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Ren Nutr* 2020; 30(3): 242-50.
 41. Panah F, Ghorbanihaghjo A, Argani H, et al. The effect of oral melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in transplant patients: A double-blind, randomized controlled trial. *Transpl Immunol* 2019; 57: 101241.
 42. Baydas G, Gursu MF, Cikim G, et al. Effects of pinealectomy on the levels and the circadian rhythm of plasma homocysteine in rats. *Journal of pineal research*. 2002; 33(3): 151-5.
 43. Hajam YA, Rai S, Pandi-Perumal SR, et al. Coadministration of Melatonin and Insulin Improves Diabetes-Induced Impairment of Rat Kidney Function. *Neuroendocrinology* 2022; 112(8): 807-822.
 44. Yoon YM, Go G, Yoon S, et al. Melatonin Treatment Improves Renal Fibrosis via miR-4516/SIAH3/PINK1. *Axis Cells* 2021; 10(7): 1682.
 45. Aouichat S, Navarro-Alarcon M, Alarcon-Guijo P, et al. Melatonin Improves Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated IRE1alpha Pathway in Zucker Diabetic Fatty Rat. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 8; 14(3): 232.
 46. Yoon YM, Go G, Yun CW, et al. Melatonin Suppresses Renal Cortical Fibrosis by Inhibiting Cytoskeleton Reorganization and Mitochondrial Dysfunction through Regulation of miR-4516. *Int J Mol Sci* 2020; 27; 21(15): 5323.
 47. Han YS, Yoon YM, Go G, et al. Melatonin Protects Human Renal Proximal Tubule Epithelial Cells Against High Glucose-Mediated Fibrosis via the Cellular Prion Protein-TGF-beta-Smad Signaling Axis. *Int J Med Sci* 2020; 17(9): 1235-45.
 48. Wei J, Wang Y, Qi X, et al. Melatonin ameliorates hyperglycaemia-induced renal inflammation by inhibiting the activation of TLR4 and TGF-beta1/Smad3 signalling pathway. *Am J Transl Res* 2020; 12(5): 1584-99.
 49. Li N, Wang Z, Gao F, et al. Melatonin ameliorates renal fibroblast-myofibroblast transdifferentiation and renal fibrosis through miR-21-5p regulation. *J Cell Mol Med* 2020; 24(10): 5615-28.
 50. Kim JY, Park JH, Jeon EJ, et al. Melatonin Prevents Transforming Growth Factor-beta1-Stimulated Transdifferentiation of Renal Interstitial Fibroblasts to Myofibroblasts by Suppressing Reactive Oxygen Species-Dependent Mechanisms. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(1): 39.
 51. Fan Z, Qi X, Yang W, et al. Melatonin Ameliorates Renal Fibrosis Through the Inhibition of NF-kappaB and TGF-beta1/Smad3 Pathways in db/db Diabetic Mice. *Arch Med Res* 2020; 51(6): 524-34.
 52. Ebaid H, Bashandy SAE, Abdel-Mageed AM, et al. Folic acid and melatonin mitigate diabetic nephropathy in rats via inhibition of oxidative stress. *Nutr Metab (Lond)* 2020; 17: 6.
 53. Li J, Li N, Yan S, et al. Melatonin attenuates renal fibrosis in diabetic mice by activating the AMPK/PGC1alpha signaling pathway and rescuing mitochondrial function. *Mol Med Rep* 2019; 19(2): 1318-30.
 54. Liu F, Zhang S, Xu R, et al. Melatonin Attenuates Endothelial-to-Mesenchymal Transition of Glomerular Endothelial Cells via Regulating miR-497/ROCK in Diabetic Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(5): 1425-36.
 55. Ji ZZ, Xu YC. Melatonin protects podocytes from angiotensin II-induced injury in an in vitro diabetic nephropathy model. *Mol Med Rep* 2016; 14(1): 920-6.
 56. Yun SP, Han YS, Lee JH, et al. Melatonin Rescues Mesenchymal Stem Cells from Senescence Induced by the Uremic Toxin p-Cresol via Inhibiting mTOR-Dependent Autophagy. *Biomol Ther (Seoul)* 2018; 26(4): 389-98.
 57. Rashed LA, Elattar S, Eltablawy N, et al. Mesenchymal stem cells pretreated with melatonin ameliorate kidney functions in a rat model of diabetic nephropathy. *Biochem Cell Biol* 2018; 96(5): 564-71.
 58. Saberi K, Pasbakhsh P, Omidi A, et al. Melatonin preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes their engraftment and improves renal regeneration in a rat model of chronic kidney disease. *J Mol Histol* 2019; 50(2): 129-40.
 59. Yea JH, Yoon YM, Lee JH, et al. Exosomes isolated from melatonin-stimulated mesenchymal stem cells improve kidney function by regulating inflammation and fibrosis in a chronic kidney disease mouse model. *J Tissue Eng* 2021; 12: 20417314211059624.
 60. Yang CC, Sung PH, Chen KH, et al. Valsartan- and melatonin-supported adipose-derived mesenchymal stem cells preserve renal function in chronic kidney disease rat through upregulation of prion protein participated in promoting PI3K-Akt-mTOR signaling and cell proliferation. *Biomed Pharmacother* 2022; 146: 112551.