

Melatonin – nový regulátor kosti?

I. ŽOFKOVÁ, K. ZAJÍČKOVÁ

Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Žofková I., Zajíčková K.: **Melatonin – nový regulátor kosti?**

Hormon tmy – melatonin reguluje řadu fyziologických procesů včetně biorytmů, spánku, reprodukce, neuroendokrinních a kardiovaskulárních funkcí, respirace, imunity a onkogeneze. Kromě epifyzy je produkován buňkami kostní dřene a může tak modulovat metabolismus kostí parakrinní cestou. Nedávné výzkumy ukázaly, že melatonin pozitivně ovlivňuje kostní remodelaci především přímým působením na specifické receptory lokalizované v kostních buňkách. Stimuluje syntézu prokolagenu typu I a tedy novotvorbu kosti. Prostřednictvím osy TRANCE (RANK a osteoprotegerin) tlumí kostní resorpci. Významným protektivním mechanismem pro kost může být i vymetání toxických superoxidů produkovaných osteoklasty. Melatonin ovlivňuje kost také nepřímo prostřednictvím somatotropinu, jehož uvolňování stimuluje. Zmíněnými mechanismy zesiluje osteoprotektivní efekt sexuelních steroidů. Syntéza melatoninu progresivně klesá v průběhu stárnutí a zvláště významně pak po menopauze, což zrychluje fyziologickou ztrátu kostní hmoty v těchto obdobích života. Využití melatoninu v léčbě a prevenci osteoporózy je perspektivou výzkumu nejbližších let.

Klíčová slova: melatonin – kostní remodelace – kostní denzita – osteoporóza.

SUMMARY

Žofková I., Zajíčková K.: **Melatonin – novel regulator of bone?**

Hormone of the darkness – melatonin regulates a number of physiological processes including biorhythms, sleep, reproduction, neuroendocrine and cardiovascular functions, respiration, immunity and oncogenesis. Melatonin is produced in pineal gland and in bone marrow cells as well. Thus melatonin can modulate bone metabolism in a paracrine way. The recent investigations have suggested that melatonin positively influenced bone remodeling most probably directly at the level of specific receptors localized at the bone cells. Melatonin stimulates bone formation and synthesis of procollagen type I and inhibits bone resorption via the TRANCE axis (RANK and osteoprotegerin). Moreover, activation of the superoxide-scavenging enzyme may be of bone protective importance. Melatonin affects the skeleton also indirectly, by increasing the release of somatotropin. Through the above mentioned mechanisms, melatonin potentiates the osteoprotective effect of sexual steroids. The synthesis of melatonin declines progressively in the course of aging and most markedly after the menopause, which accelerates bone loss in these periods of life. The possible utility of melatonin in the treatment of osteoporosis needs to be extensively investigated.

Key words: melatonin – bone remodeling – bone density – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2003;8(4):138–139

Adresa: Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, fax: 224 905 325, e-mail: izofko@endo.cz

Došlo do redakce: 18. 9. 2003

Mineralizace a strukturální integrita skeletu jsou determinovány celou řadou exogenních (výživa, životní styl) i endogenních (geny a hormony) mechanismů. Z hormonálních ukazatelů zaujímají prvořadé místo v řízení homeostázy kalcia sexuální steroidy (ženské i mužské u obou pohlaví), osa adenohypofýzy – IGF-I a systém PTH- 1,25(OH)₂ vitamin D3 (1,25(OH)₂D₃). Významný osteotropní efekt mají také glukokortikoidy, hormony štítné žlázy a inzulin. Novější experimentální studie ukazují, že kostní metabolismus modulují i další „netradiční“ hormony. Jedním z nich je, kromě leptinu [1] a αMSH [2], epifyzou produkován hormon tmy – melatonin.

Melatonin je syntetizován v epifyze ze serotoninu působením N-acetyltransferázy, jejíž aktivita kolísá v závislosti na diurnálním rytmu. Světlem indukovaný útlum neuronů retiny ve dne tlumí nervový přenos v nucleus chiasmaticus a tím i aktivitu N-acetyltransferázy a produkci melatoninu. Ve tmě, kdy je tento inhibiční podnět odbrzděn, syntéza melatoninu stoupá [3]. Melatonin reguluje biorytmy, spánek, reprodukční, kardiovaskulární a gastrointestinální systémy, respiraci a vodní a minerální hospodářství. Pozitivně ovlivňuje imunitní procesy a neuroendokrinní funkce. Pravděpodobně má význam i pro nástup puberty. Vysoká biologická účinnost hormonu je dána jeho rozpustností v tucích, jenž umožňuje působení na buněčných membránách většiny tkání [3].

Hladiny melatoninu v séru výrazně kolísají v průběhu života. Nejvyšší hodnoty byly zaznamenány mezi 1. a 3. rokem po naro-

zení, později pak v důsledku nárůstu tělesných rozměrů klesají a v období kolem puberty jsou již stabilizovány. Později, a zvláště pak po 50. roce věku dochází k progresivnímu poklesu sekrece melatoninu, a to již zcela nezávisle na tělesných rozměrech [4]. Vzhledem k široké působnosti hormonu lze předpokládat, že se pokles jeho produkce významně uplatní při vzniku celé řady tzv. nemocí stáří, včetně osteoporózy a neoplazií.

Melatonin a homeostáza kalcia

Vztahy mezi melatoninem a metabolismem kalcia jsou oboustranné. Význam kalciového signálu v řízení produkce hormonu tmy vyplývá ze studií in vitro, které potvrdily stimulační vliv agonisty kalcia Bay K8644 a inhibiční účinek blokátoru kalciových proudů nitrendipinu [5]. Sami jsme studovali odpověď nočních hladin melatoninu v séru na jednorázové podání nifedipinu a diltiazemu u mladých jedinců [6].

Melatonin ovlivňuje naopak metabolismus kalcia přímým působením na kost, v níž je i syntetizován a v níž má pravděpodobně parakrinní význam [7]. Zvyšuje proliferaci osteoblastů a syntézu prokolagenu I [8] a přímo stimuluje produkci osteoformačních markerů (alkalická fosfatáza, osteopontin, osteokalcin). Efekt je blokovatelný antagonistou melatoninových receptorů, luzindolem [9], což nepřímo potvrzuje přítomnost melatoninových receptorů v osteoblastech. Melatonin mimo to tlumí kostní resorpci snížením exprese RANKL (signál z rodiny tumor necrosis factor aktivující

osteoklasty) a aktivací inhibičního solubilního receptoru osteoprotegerinu [10]. Útlum kostní resorpce in vivo byl dokumentován poklesem vylučování deoxypyridinolinu močí. Podání hormonu ovariektomovaným a pinealektomovaným krysám však blokuje nejen resorpci, ale i novotvorbu kosti [11]. Výsledky in vitro studie nasvědčují tomu, že odpověď osteoblastů do určité míry závisí na lokálních faktorech, modulujících funkční vazbu mezi osteoblasty a osteoklasty [12].

Melatonin stimuluje řadu antioxidantních enzymů a tlumí tak produkci volných radikálů, produkovaných osteoklasty [13,14,15,16,17]. Chrání tak kost proti oxidativnímu stresu. Pozitivně ovlivňuje kostní metabolismus i prostřednictvím systémových regulací. Vlivem na non-REM fázi spánku stimuluje produkci somatotropinu [18, 19, 20] a má význam i pro funkci dalšího klíčového osteotropního systému paratyreoidea – $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D. Zvýšením produkce aktivního metabolitu vitaminu D stimuluje absorpci kalcia ve střevě a brání vzniku hyperparatyreózy. Melatonin tak působením na mnoha úrovních kostního metabolismu zesiluje osteoprotektivní efekt sexuálních steroidů [21].

Údaje o vztahu melatoninu k denzitě a kvalitě kosti u člověka zatím chybí. Je však známo, že podání farmakologické dávky hormonu myším samcům významně zvýší hodnotu DXA i volumetrické parametry kosti spolu s útlumem aktivity RANKL [22].

Klinický význam melatoninu z hlediska kosti zůstává zatím zcela neobjasněn. Fyziologický pokles hladin melatoninu po menopauze může urychlit ztrátu kosti indukovanou přirozeným poklesem hladin estrogenů a androgenů a může přispět i ke vzniku druhotné osteoporózy při zánětlivých onemocněních. Tato hypotéza se opírá o výsledky experimentální studie, v níž aktivita umělé navozené artritidy kolísala v závislosti na produkci melatoninu [23]. Naopak protektivním působením melatoninu lze vysvětlit nízký výskyt osteoporózy u žen s viscerální obezitou, u nichž vyšší hladiny melatoninu negativně korelovaly s hodnotami ukazatelů kostní remodelace [24]. Podrobnější klinické analýzy v tomto směru zatím nebyly provedeny.

Závěr

Melatonin představuje integrativní mechanismus, spojující řadu pro život významných genů s živým organismem v jeden celek [25]. Rytmicita genové transkripce melatoninu moduluje hormonální systémy zapojené do regulace kostního metabolismu. Melatonin však ovlivňuje kost i přímo. Sekreční deficit melatoninu se může podílet na vzniku postmenopauzální a involuční osteoporózy i některých forem osteoporózy druhotné. Vzhledem k dobré snášenlivosti je melatonin velkým příslibem do budoucnosti pokud jde o jeho léčebné využití, mj. také v osteologii.

Literatura

- Whipple T, Sharkey N, Demers L, et al. Leptin and the skeleton. *Clin Endocrinology* 2002;57:701–711.

- Cornish J, Callon KE, Mountjoy KG, et al. A-Melanocyte-stimulating hormone is a novel regulator of bone. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:1181–1190.
- Kancheva RL, Žofková I. Melatonin – hormon tmy. *Čas lék čes* 1996;135:231–235.
- Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:648–652.
- Zatz M, Mullen DA. Does calcium influx regulate melatonin production through the circadian pacemaker in chick pineal cells? Effects of nitrendipine, Bay K 8644, Co^{2+} , Mn^{2+} , and low external Ca^{2+} . *Brain Res* 1988;463:305–316.
- Kancheva R, Žofková I, Hill M, et al. Lack of melatonin response to acute administration of nifedipine and diltiazem in healthy men. *Physiol Res* 2000;49:119–124.
- Conti A, Conconi S, Hertens E, et al. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J Pineal Res* 2000;28:193–202.
- Nakade O, Koyama H, Aji H, et al. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *J Pineal Res* 1999;27:106–110.
- Roth JA, Kim BG, Lin WL, et al. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem* 1999;274:22041–22047.
- Zaidi M, Blair HB, Moonga B, et al. Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res* 2003;18:599–609.
- Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, et al. The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23(Suppl) 1:104–109.
- Ladizesky MG, Boggio V, Albornoz LE, et al. Melatonin increases estradiol-induced bone formation in ovariectomized rats. *J Pineal Res* 2002;34:143–151.
- Fraser JH, Helfrich MH, Wallace HM, et al. Hydrogen peroxide, but not superoxide, stimulates bone resorption in mouse calvariae. *Bone* 1996;19:223–226.
- Berger CE, Horrocks BR, Datta HK. Direct non-genomic effect of steroid hormones on superoxide anion generation in the bone resorbing osteoclasts. *Mol Cell Endocrinol* 1999;149:53–59.
- Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, et al. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1999;14:129–135.
- Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, et al. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys* 2001;34:237–256.
- Reiter RJ, Tan DX, Allegra M. Review. Melatonin: Reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23(Suppl) 1:3–8.
- Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotropic axis. *Sleep* 1998;21:553–566.
- Froslink ML, Wheeler MJ, Williams AJ. The effects of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:637–642.
- Valkavi R, Dieguez C, Azzarito C, et al. Effect of oral administration of melatonin on GH responses to GRF 1–44 in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:453–458.
- Ladizesky MG, Cutrera RA, Boggio V, et al. Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats. *Life Sci* 2001;70:557–565.
- Koyama H, Nakade O, Takada Y, et al. Melatonin at pharmacological doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res* 2002;17:1219–1229.
- Cardinali DP, Brusco LI, Garcia-Bonacho M, Esquifino AI. Effect of melatonin on 24-hour rhythms of ornithine decarboxylase activity and norepinephrine and acetylcholine synthesis in submaxillary lymph nodes and spleen of young and aged rats. *Neuroendocrinology* 1998;67:349–362.
- Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Swietochowska E, et al. Assessment of the relationship between circadian variations of salivary melatonin levels and type I collagen metabolism in postmenopausal obese women. *Neuroendocrinol.Lett.* 2001;22:121–127.
- Okamura H. Integration of mammalian circadian clock signals: from molecule to behavior. *J Endocrinology* 2003;177:3–6.