

# Pohled lékaře - Informativní zpráva

Tento text nelze prozatím chápat jako by byl na úrovni publikace jako souborného referátu

Bohuslav Málek, Marta Manoušková

Ministerstvo zdravotnictví ČR

Melatonin, chemicky N-acetyl-5-methoxytryptamin, je hormon objevený poměrně pozdě. Prvým krokem k jeho objevu bylo pozorování publikované v roce 1927, že extrakt hovězí epifyzy odbarvuje kůži pulce. Aktivní látku tohoto extraktu izoloval Lerner a nazval ji melatoninem. Jeho struktura byla publikována v roce 1958.

Dosud o něm byly publikovány v naší a zahraniční literatuře výsledky desítek prací, u nás m.j. AV, Ilnerovou a spol., fundované souborné referáty vyšly např. v Československé fyziologii a ČLČ. Při přehledce odborné literatury, jak ji najdeme v katalogích lékařské knihovny, se však zdá, že zájem o toto téma, alespoň u nás, vrcholil kolem poloviny devadesátých let, a od této doby s výjimkou některých oblastí, jako je léčba depresí světlem, poněkud poklesl. V současnosti, zejména posledních třech letech se objevuje nová vlny zájmu o tuto problematiku díky výsledkům některých epidemiologických studií a experimentálních prací, prokazujících vztahy mezi výskytem malignit a degradací melatoninu světlem, a naopak příznivé působení melatoninu na snížení malignity nádorů, následků chemoterapie a ozařování. To rozproudilo vlnu diskusí o nadužívání světla a „znečišťování“ prostředí světlem. Novým objevům bylo věnováno před třemi týdny Univerzitou v Kolíně nad Rýnem symposium věnované melatoninu.

V lidském organismu se tvoří melatonin v glandula pinealis v množství 20- 25 mikrogramů denně. Výchozí látkou pro jeho syntézu je tryptofan. Meziproduktem syntézy je příbuzný hormon serotonin. Jeho produkce začíná několik měsíců po narození, poté stoupá a dosahuje vrcholu ve věku od 1 do 3 let, v dospělosti klesá o plných 80%.

Jeden z prvních poznatků o melatoninu je spojený se skutečností, že byla jeho nejvyšší koncentrace v krvi zjištěna v noční době, proto „hormon tmy“. Jeho metabolismus, biosyntéza a degradace je v průběhu 24 hodin ovlivňována pravidelným střídáním světla tmy. Brzy po setmění stoupá jeho aktivita 30 až 50 krát. Jak známo, většina biologických rytmů v organismu, které slouží k jeho adaptaci na zevní prostředí sleduje rytmus střídání světla a tmy a jejich sezónní výkyvy. Epifyze se přisuzuje funkce přes sekreci melatoninu synchronizovat jak 24 hodinový tak roční rytmus v organismu.

Mechanismus: světelný podnět ze sítnice je přenesen z oka do suprachiasmatického jádra hypothalamu (SCN). Percepce světla sítnicí tlumí neurony v SCN, které přenášejí cestou krčního sympatiku informace k epifyze. Ve tmě je však tento inhibiční podnět odbrzděn, a proto syntéza melatoninu v epifyze stoupá.

V poslední době byla prokázána experimentálně a na základě vyšetření slepých osob hypotéza, že zmíněný proces není usměrňován podněty z tyčinek a čípků, ale z vrstvy gangliových buněk sítnice, kde je umístěn zvláštní nevizuální fotopigment melanopsin, homologický rhodopsinu, ale fylogeneticky starší. Neurony obsahující melanopsin jsou řídce, ale pravidelně rozmístěny po sítnici. K jejich aktivaci je zapotřebí větší světelný podnět, než k aktivaci tyčinek a čípků.

Na podkladě starších prací bylo předpokládáno, že k omezení produkce melatoninu je zapotřebí osvětlenost kolem 2500 luxů. Koncem osmdesátých let však již byla za hranici suprese pokládána osvětlenost 500 lx a bez efektu osvětlenost 1,5 lx. Nové práce z roku 2000 však prokazují, že vyvolání této odezvy je spektrálně závislé, maximum účinnosti má světlo o vlnové délce 460 nm. Osvětlenost světlem této vlnové délky 1,2 lx má stejný účinek jako osvětlenost 120 lx bílým světlem. Výsledný efekt je ovšem modifikován aktuálním stavem oka, zejména šířky zornic, stáří čočky atd. K vyvolání suprese stačí jednodominutový světelný podnět. Organismus má jakousi „paměť“, takže během následující periody tmy dojde sice k opakovanému menšímu poklesu produkce hormonu.

Melatonin působí prostřednictvím působení na hypofyzu a hypothalamus na celý endokrinní systém. Přisuzuje se mu velké množství dalších účinků: řízení diurnálního rytmu termoregulace, ovlivňování imunitních procesů, metabolismu, pigmentaci kůže působením na melanofory (melanocyty) např. v těhotenství a dalších funkcí organismu.

Protože tvorba melatoninu se liší podle věku, přisuzuje se melatoninu usměrňování délky spánku dětské populace a osob vyššího věku, u nichž je jeho hladina nízká. Uznávaná teorie stárnutí předpokládá, že anatomická i funkční degenerace organismu souvisí s hromaděním volných radikálů. Je tedy nabíledni předpokládat souvislost tohoto procesu s poklesem produkce melatoninu s věkem.

Melatonin je nejučinnějším neenzymatickým vymetačem (scavenger) hydroxylových radikálů, -OH a peroxinitritového anionu ONOO které jsou karcinogenní. Právě z tohoto pohledu se zřejmě stal v poslední době melatonin předmětem renesance zájmu a byla již publikována řada studií, které podporují představu o jeho přímém inhibičním působení na vznik a rozvoj rakoviny. Poslední tři velké epidemiologické studie provedené v Dánsku a ve Spojených státech prokázaly až o 50 % vyšší výskyt rakoviny prsu u žen pracujících v nočních směnách. Naproti tomu studie na slepých ženách provedené ve Finsku, Norsku, Švédsku a USA zjistily u této skupiny jen 20-40% výskyt nádoru prsu oproti kontrolní populaci. Nízký výskyt rakovin prsu byl údajně též nalezen u obyvatel arktických oblastí. Výsledky těchto studií se pokládají za doklad pro tzv. Stevensovou melatoninovou hypotézu, podle níž zvýšený výskyt rakoviny mléčné žlázy v průmyslových zemích může být zčásti způsoben supresí melatoninu v důsledku osvětlování v noci. Tato hypotéza byla také v poslední době potvrzena v experimentech na zvířatech.

Výsledky výzkumu melatoninu navozují představu o rozsáhlých možnostech jejich využití v praxi. Poznání biorytmu melatoninu ve spojení s výsledky epidemiologických studií.

Vyústuje v doporučení, zejména pro ženy, neprodlužovat zbytečně dobu bdění při světle, důsledně dodržovat přirozený rytmus dne a noci jako periody tmy, bez jejího přerušování např. při nespavosti. Výsledky výzkumu využívají bojovníci proti „znečišťování“ prostředí světlem.

Výsledky výzkumných prací byly také podnětem k využití melatoninu jako léčiva (parafarmaceutika). V několika státech byla jeho distribuce povolena, např. v USA a v Anglii, u nás zatím povolena není. Pokud jde o předpokládanou oblast indikací, zatím se neuplatnil jako léčivo.

Jeho využívání pro omezení jet lag syndromu je stále ve stadiu pokusu. U řidičů dálkové silniční dopravy, jimž byl k úpravě rytmu spánku a bdění melatonin podáván, údajně oproti očekávání se ukázalo vyšší skóre nehod oproti kontrolní skupině. Jeho experimentální využití v letecké dopravě se proto omezuje na ty osoby palubního personálu, u nichž by nebyly případné poruchy bdělosti spojeny s nebezpečím katastrof.

Prozatím relativně málo objasněná úloha melatoninu v rámci normálních fyziologických funkcí organismu vedla zejména ve zmíněných letech vrcholného zájmu k jeho fetišizaci.

Přípravky s melatoninem se prodávají za drahé peníze. V návodu na použití přípravků se uvádějí indikace jako pro skupinu tonik (vitalita, nespavost pohoda, stres), nejčastěji pak jako přípravky navozující spánek.

Uvedené poznatky, zejména výsledky epidemiologických studií, vyvolávají otázku, zda a jaký význam mají v našem oboru, a proč vlastně přicházíme s tímto sdělením.

Tyto výsledky by mohly především navodit úvahy o tom, zda by neměly být upraveny požadavky na osvětlení při práci.

Nejde samozřejmě o osvětlení denní, které podléhá periodickým výkyvům, na jehož rytmicitu je organismus přirozeně adaptován.

Na osvětlení umělé jsme zvyklí se dívat jako na prostředek plnění zrakového úkolu. Z hlediska zmiňovaných zjištění však se naskytá otázka, zda by kvalita osvětlení, které zasahuje rušivě do přirozeného střídání světla a tmy, neměla být limitována z hlediska zachování přirozené produkce melatoninu.

Vzhledem k tomu, že je účinek světla na degradaci melatoninu spektrálně závislý, s maximem v krátkovlnné modré oblasti, je snad nejpříhodnější představa preferenčního využívání zdrojů s omezením těchto vlnových délek.

Snad tyto úvahy zní nadneseně, ale podle závěrů kolínského symposia se připravuje další systematické zkoumání. Slabinou dosavadních výsledků epidemiologických studií jsou totiž nejistoty o dobách reálného zkrácení periody tmy sledovaných populačních skupin. Pokud by skutečně došlo k potvrzení dosavadních předpokladů, pak by to také změnilo pohled na noční práci žen, ale možná nejen jich.