

Perspektywy stosowania melatoniny w profilaktyce i leczeniu osteoporozy

Perspectives of melatonin usage in prophylaxis and treatment of postmenopausal osteoporosis

Zofia Ostrowska¹, Beata Kos-Kudła², Bogdan Marek², Dariusz Kajdaniuk², Kinga Wołkowska¹

Patogeneza osteoporozy jest złożona, wieloczynnikowa i nie do końca poznana. Dane przedstawione w niniejszej pracy sugerują, że oprócz niedoboru estrogenów w okresie pomenopauzalnym u kobiet oraz zmian w stężeniach wielu innych, dobrze poznanych czynników hormonalnych, wzrostowych i immunologicznych, także niedobór melatoniny może odgrywać rolę w patogenezie tej choroby. Natomiast zwiększona produkcja melatoniny może mieć ochronne znaczenie przed ubytkiem masy kostnej po menopauzie. Postuluje się, że doustne podawanie melatoniny może być przydatne w profilaktyce i leczeniu tej choroby.

Słowa kluczowe: melatonina, menopauza, osteoporoza

(Przegląd Menopauzalny 2003; 5:43–46)

Kość jest tkanką dynamiczną, ulegającą ciągłej przebudowie. U dorosłych osób procesy jej tworzenia i resorpcji pozostają w równowadze. Zaburzenie tej równowagi prowadzi do osteoporozy i wynika zarówno ze zwiększenia resorpcji – wzrost aktywności osteoklastów w osteoporozie pomenopauzalnej, jak i zmniejszenia tworzenia kości – zmniejszenie aktywności osteoblastów w osteoporozie starczej [1, 2].

Etiologia choroby nie jest do końca wyjaśniona. Wiadomo, że aktywność obrotu kostnego jest zależna od wielu hormonów, m.in. parathormonu (PTH), kalcytoniny, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, hormonu wzrostu, estrogenów, androgenów, glikokortykosteroidów i hormonów tarczycy oraz substancji o działaniu parakrynnym, syntetyzowanych przez komórki układu kostnego i pozakostnego, w tym interleukiny 1 i 6 (IL1 i 6), transformującego czynnika wzrostu – β (TGF- β), czynnika nekrotycznego guzów – α (TNF- α), insulinopodobnego czynnika wzrostu – I (IGF-I) [1, 2].

Chociaż przyczyny osteoporozy pomenopauzalnej nie są dokładnie poznane, to związek czasowy z menopauzą sugeruje, iż zasadniczą rolę odgrywa tu niedobór estrogenów. Może on prowadzić do zwiększenia wytwarzania interleukiny 1 i 6, czynników, które jak wiadomo, nasilają resorpcję kości [3, 4]. W wyniku niedoboru estrogenów może dochodzić również do zmniejszenia wytwarzania TGF- β i IGF-I, co z kolei prowadzi do zmniejszenia tworzenia tkanki kostnej [5, 6, 7]. Alternatywna koncepcja mówi o związanym z hormonami płciowymi zmniejszeniu aktywności $1-\alpha$ -hydroksylazy $25(\text{OH})\text{D}_3$, uważanej za enzym niezbędny do konwersji $25(\text{OH})\text{D}_3$ do $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ w nerkach [8], następstwem czego byłoby zmniejszenie syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, a w konsekwencji niewystarczające wchłanianie wapnia w jelitach w sytuacji jego niedoboru [9].

W okresie starzenia się, zmiany związane z wtórną nadczynnością przytarczyc oraz niedoborem IGF-I, DHEA, DHEAS i być może melatoniny mogą dodatko-

¹Zakład Biochemii Klinicznej w Zabrze Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, kierownik Zakładu: dr hab. med. Zofia Ostrowska

²Katedra Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Beata Kos-Kudła



wo zwiększać obrót metaboliczny kości i obniżać masę kostną [1, 2].

Przyjmuje się, że charakterystyczne dla osteoporozy zmiany masy kostnej, wynikające z przewagi procesów resorpcji nad tworzeniem tkanki kostnej, mogą mieć również związek z melatoniną. Dowodzą tego badania doświadczalne, wskazujące na istnienie powiązań między melatoniną a tkanką kostną. Wykazano, że usunięcie szyszynki u młodych kurcząt prowadzi nie tylko do obniżenia stężenia melatoniny i zniesienia rytmu dobowego jej wydzielania [10], ale wywołuje rozwój skoliozy u 60–90 proc. kurcząt [35, 36]. Natomiast podawanie melatoniny na ogół zapobiega rozwojowi skoliozy u kurcząt poddanych pinealektomii [10, 11]. Uważa się, że niedobór melatoniny może być istotnym czynnikiem, sprzyjającym rozwojowi skoliozy eksperymentalnej [12]. W przeciwieństwie do kurcząt, po usunięciu szyszynki u młodych chomików i szczurów nie obserwuje się rozwoju skoliozy, co może wynikać z różnic w fizjologii i morfologii kręgosłupa u tych zwierząt [13, 14]. Niektórzy autorzy sugerują, że niedobór melatoniny może być jednym z czynników determinujących rozwój skoliozy idiopatycznej u ludzi [10, 15, 16, 17]. Inni nie potwierdzają jednak tej koncepcji [18, 19].

Badania doświadczalne u szczurów wskazują na istnienie powiązań między melatoniną a obrotem metabolicznym tkanki kostnej. U głodzonych szczurów wykazano istnienie odwrotnie proporcjonalnej zależności pomiędzy stężeniami melatoniny w surowicy a wskaźnikami biosyntezy i degradacji kolagenu typu I [20]. Stwierdzono także, że warunki oświetlenia, usunięcie szyszynki i długotrwałe podawanie melatoniny wpływają na okołodobowy metabolizm tkanki kostnej u szczurów, a w mechanizmie tym istotną rolę odgrywają zmiany w stężeniach melatoniny endogennej. Efekt działania hormonu jest zależny od pory doby [21–23]. W doświadczalnym modelu osteoporozy pomenopauzalnej, wywołanej zabiegiem owariektomii u samic szczurów wykazano sukcesywne obniżanie się nocnych stężeń melatoniny. Zmiany te korelowały ujemnie ze zmianami w stężeniach biochemicznych wskaźników tworzenia (fosfatazy alkalicznej i karboksyterminalnego propeptydu prokolagenu typu I w surowicy), a zwłaszcza resorpcji tkanki kostnej (karboksyterminalnego telopeptydu kolagenu typu I w surowicy oraz hydroksyprowiny i wapnia całkowitego w moczu) [24]. Na tej podstawie wysunięto przypuszczenie, że ujawniający się w następstwie wyłączenia funkcji narządów płciowych żeńskich niedobór melatoniny, może być jednym z czynników współuczestniczących w indukowaniu zmian masy kostnej u szczuryc po owariektomii [24]. Dowiedziono również, że usunięcie szyszynki wpływa pobudzająco, a długotrwałe podawanie melatoniny – supresyjnie na wartości biochemicznych wskaźników obrotu kostnego, zarówno

u zwierząt nietkniętych, jak i poddanych owariektomii, przy czym zmiany te są bardziej nasilone u zwierząt z usuniętymi jajnikami [25]. Badania innych autorów wykazały, że farmakologiczne dawki melatoniny modyfikują remodeling tkanki kostnej, i że efekt działania hormonu może być zależny od stężenia estrogenów [26, 27]. Zaobserwowano również, że wpływ melatoniny na metabolizm kostny jest mniej nasilony u samic szczurów z zachowaną szyszynką [25], co sugeruje, że sama szyszynka może modyfikować efekty własnego działania, najprawdopodobniej poprzez swoje dla tego hormonu receptory; ich obecność stwierdzono także w szyszynce [28]. Zaprzestanie podawania melatoniny niweluje wywołane przez podawanie hormonu zmiany metabolizmu tkanki kostnej [25], co wydaje się potwierdzać przypuszczenie, że melatonina jest ważnym modulatorem procesów osteoporozy pomenopauzalnej, indukowanej zabiegiem owariektomii u samic szczurów [24, 25].

Także badania kliniczne sugerują, że charakterystyczne dla osteoporozy zmiany masy kostnej mogą mieć związek z melatoniną. Wiadomo, że wydzielanie tego hormonu zmniejsza się z wiekiem [29] i że menopauza związana jest czasowo z istotnym zmniejszeniem wydzielania melatoniny oraz nasileniem tempa szyszynkowej kalcyfikacji [29]. Sandyk i wsp. [30] wykazali, że gwałtowne obniżenie stężenia melatoniny we wczesnym okresie menopauzy może być istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi osteoporozy po menopauzie. Stąd koncepcja, że oznaczenie stężenia melatoniny we wczesnym okresie menopauzy mogłoby być przydatnym wskaźnikiem, a nawet markerem w ocenie ryzyka wystąpienia tej choroby [30]. Stwierdzono również, że ujawniająca się u otyłych kobiet, z co najmniej 20% nadwagą, zwiększona sekrecja melatoniny może mieć ochronne znaczenie przed ubytkiem masy kostnej po menopauzie [31]. U kobiet, które zażywały w celu łagodzenia dolegliwości okresu klimakterium, opracowany przez Cohena preparat M-Oval (zawierający 75 mg melatoniny i niewielką ilość estrogenu), zaobserwowano wyraźne zwiększenie gęstości kości [cyt. za 32].

Istnieją 2 możliwe wytłumaczenia prawdopodobnego mechanizmu oddziaływania melatoniny na tkankę kostną. Wydaje się, że melatonina może wpływać na tkankę kostną pośrednio, poprzez indukowanie zmian w stężeniach czynników endogennych, tj. hormonalnych, wzrostowych i immunologicznych [21–23, 33], odgrywających istotną rolę w regulacji metabolizmu tkanki kostnej [1, 2]. Liczne prace doświadczalne wskazują, że melatonina odgrywa istotną rolę w regulacji metabolizmu wapnia i fosforu poprzez stymulację aktywności przytarczyc, hamowanie uwalniania kalcytoniny i supresję syntezy prostaglandyn – ważnych regulatorów gospodarki wapniowo-fosforanowej i związanego z nią metabolizmu kostnego [33, 34]. W bada-



niach własnych u szczurów wykazano, że w mechanizmie zależności okołodobowego metabolizmu kostnego od szyszynki i melatoniny mogą mieć znaczenie hormony kalciotropowe, tarczycy (zwłaszcza trijodotyronina), IGF-I i kortykosteron; ten ostatni wyłącznie w stanach patologii, tj. po usunięciu szyszynki i podawaniu farmakologicznych dawek melatoniny [21–23]. Nie można również wykluczyć bezpośredniego działania melatoniny na komórki tkanki kostnej. Najnowsze badania wskazują, że hormon ten może wpływać bezpośrednio na osteoklasty i osteoblasty, hamując ich różnicowanie [35]. Nie wykazano, co prawda, obecno-

ści receptorów na komórkach kostnych. Brak receptorów błonowych nie świadczy jednak o braku wpływu melatoniny w określonej komórce. Hormon ten łatwo przenika do wszystkich składników komórki i prawdopodobnie może działać po połączeniu z miejscami wiążącymi, położonymi wewnątrzkomórkowo, np. poprzez receptory jądrowe RZR/ROR [36].

Na podstawie przytoczonych danych można postulować, że podawanie doustne melatoniny lub czynników, które indukują sekrecję tego hormonu, mogłyby być przydatne w profilaktyce i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.

Summary

Pathogenesis of osteoporosis is complicated, multifactorial, and is still not fully recognized. Results of below presented study suggest that among factors determining pathogenesis of this disease, not only estrogen deficiency in postmenopausal period and many other well known hormonal, growth, immunological factors but also melatonin deficiency plays a substantial role. Many of recently published studies demonstrated that increased melatonin production may have protective effect against loss of bone mass in postmenopausal period.

We postulated that administration of melatonin could have a beneficial effect in prophylaxis and treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: melatonin, menopause, osteoporosis

Piśmiennictwo

1. Badurski J, Sawicki A, Boczoń S. *Osteoporoza*. Białystok, Osteoprint 1994.
2. Galus K. *Choroby metaboliczne kości*. Warszawa, Med Tur Pres International 1995.
3. Paciifici R, Fifas L, Teitelbaum S, et al. *Spontaneous release of interleukin 1 from human blood monocytes reflects bone formation in idiopathic osteoporosis*. Proc Nat Acad Sci 1987; 84: 4616-20.
4. Stock J L, Coderre J A, Mc Donald B, et al. *Effects of estrogen in vivo and in vitro on spontaneous interleukin-1 release by monocytes from postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 346-68.
5. Ernst M, Heath J K, Rodan GA. *Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones*. Endocrinology 1989; 125: 825-33.
6. Ernst M, Rodan GA. *Estradiol regulation of insulin-like growth factor-I expression in osteoblastic cells: evidence for transcriptional control*. Mol Endocrinol 1991; 5: 1081-9.
7. Gray TK, Mohan S, Linkhart TA, et al. *Estradiol stimulates in vitro the secretion of insulin-like growth factors by the clonal osteoblastic cell line, UMR 106*. Biochem Biophys Res Commun 1989; 158: 407-12.
8. Econs MJ, Drezner MK. *Bone disease resulting from inherited disorders of renal tubule transport and vitamin D metabolism*. in: Coe FL, Favus MJ. *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York, Raven Press 1992; 935-50.
9. Riggs BL, Melton LJ, Wahner HW. *Heterogeneity of involutional osteoporotic syndromes*, in: Frame B, Potts JT. *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*. Amsterdam, Excerpta Medica 1983; 337-41.
10. Wang X, Jiang H, Raso J, et al. *Characterization of the scoliosis that develops after pinealectomy in the chicken and comparison with adolescent idiopathic scoliosis in humans*. Spine 1997; 22: 2626-35.
11. Wang X, Moreau M, Raso VJ, et al. *Changes in serum melatonin levels in response to pinealectomy in the chicken and its correlation with development of scoliosis*. Spine 1998; 23: 2377-81.
12. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, et al. *Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis of pinealectomized chickens*. J Bone Surg Br 1995; 77: 134-8.
13. O'Kelly C, Wang X, Raso VJ, et al. *The production of scoliosis after pinealectomy in young chicken, rats, and hamsters*. Spine 1999; 24: 35-43.
14. Machida M, Murai I, Miyashita Y, et al. *Pathogenesis of idiopathic scoliosis*. Experimental study in rats. Spine 1999; 24: 1985-9.
15. Kanemura T, Kawakami N, Deguchi M, et al. *Natural course of experimental scoliosis in pinealectomized chickens*. Spine 1997; 22: 1563-7.



16. Machida M, Dubouset J, Imamura Y, et al. Melatonin. A possible role in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1996; 21: 1147-52.
17. Sadat-Ali M, al-Habdan I, al-Othman A. Adolescent idiopathic scoliosis. Is low melatonin a cause? *Joint Bone Spine* 2000; 67: 62-4.
18. Fagan AB, Kennaway DJ, Sutherland AD. Total 24-hour melatonin secretion in adolescent idiopathic scoliosis. A case-control study. *Spine* 1998; 23: 41-6.
19. Hilibrand AS, Blakemore LC, Loder RT, et al. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1996; 21: 1140-6.
20. Ostrowska Z, Świętochowska E, Buntner B, et al. Assessment of relationship between secretion of melatonin, activity of thyroid, adrenal cortex as well as testes and chosen markers of collagen metabolism in starved rats. *Endocrine Regul* 1996; 30: 83-92.
21. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Marek B, et al. The relationship between the daily profile of chosen biochemical markers of bone metabolism and melatonin and other hormone secretion in rats under physiological conditions. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23: 417-25.
22. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Marek B, et al. Influence of lighting conditions on daily rhythmicity of bone metabolism in rats and possible involvement of melatonin and other hormones in this process. *Endocrine Regul* 2003 (in press).
23. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Nowak M, et al. The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats. *Endocrine Regul* 2003 (in press).
24. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Świętochowska E, et al. Assessment of the relationship between dynamic pattern of nighttime levels of melatonin and chosen biochemical markers of bone metabolism in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *Neuroendocrinology Lett* 2001; 22: 131-8.
25. Ostrowska Z, Kos-Kudła 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. *Neuroendocrine Lett* 2002; 23: 104-109.
26. Ladizesky M G, Cutrera R A, Boggio V et al. Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats. *Life Sci* 2001; 70: 557-65.
27. Ladizesky M G, Boggio V, Albornoz LE, et al. Melatonin increases oestradiol-induced bone formation in ovariectomized rats. *J Pineal Res* 2003; 34: 143-51.
28. Morgan P J, Barret P, Howell E, et al. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem Int* 1994; 24: 101-146.
29. Karasek M, Reiter R J. *Melatonin and aging*. *Neuroendocrinol Lett* 2002; 23 (suppl 1): 14-6.
30. Sandyk R, Anastasiadis P G, Annimos P A, et al. Is postmenopausal osteoporosis related to pineal gland functions? *Int. J Neurosc* 1992; 62: 215-25.
31. Ostrowska Z, Kos-Kudła B, Marek B, 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: 255-62.
32. Reiter JR, Robinson J. *Melatonina twój naturalny cudowny lek*. Warszawa, AMBER 1997.
33. Cardinali D P, Ladizesky M G, Boggio V, et al. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical Perspectives. *J Pineal Res* 2003; 34: 81-7.
34. Vollrath L. *The pineal organ*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York 1981: 308-14.
35. Suzuki N, Attori A. Melatonin suppresses osteoclastic and osteoblastic activities in the goldfish scale. *J Pineal Res* 2002; 33: 253-8.
36. Karasek M. *Szyszyńka i melatonina*. PWN, Warszawa-Łódź 1997.

Adres do korespondencji

Zakład Biochemii Klinicznej
 Śląskiej Akademii Medycznej
 pl. Traugutta 2
 41-800 Zabrze

