

EDYTA JURKOWLANIEC

Katedra Fizjologii Zwierząt i Człowieka, Uniwersytet Gdański, Wydział Biologii, ul. Wita Stwosza 59, 80-308 Gdańsk, e-mail: edyta.jurkowlaniec@biol.ug.edu.pl

ZABURZENIA RYTMÓW BIOLOGICZNYCH POD WPLYWEM ZANIECZYSZCZENIA ŚWIATŁEM - WYBRANE FIZJOLOGICZNE ASPEKTY NIEDOBORU MELATONINY ORAZ WITAMINY D

Wzrost czasu ekspozycji na sztuczne oświetlenie wpływa na przebieg procesów fizjologicznych u zwierząt i ludzi. Zmiana rytmów fizjologicznych jest głównie następstwem nieprawidłowego funkcjonowania głównego zegara, zlokalizowanego u człowieka w jądrze nadkrzyżowaniowym przedniego podwzgórza, a w konsekwencji - zmniejszenia ilości wytwarzanej w szyszynce melatoniny, wydzielanej do krwiobiegu wyłącznie w ciemności. Hormon ten reguluje szereg funkcji organizmu, a jego niedobór w warunkach zwiększonej ekspozycji na światło wiązany jest m.in. z różnymi postaciami nowotworów, w tym nowotworów piersi. Antykancerogenne działanie melatoniny wynika z jej właściwości antyoksydacyjnych, immunomodulacyjnych i antyestrogenowych. Obniżenie poziomu melatoniny zaburza również prawidłowy rytm snu i czuwania, spływając sen i zwiększając ryzyko depresji. Zwiększona ekspozycja na sztuczne światło, z ograniczeniem czasu przebywania w warunkach naturalnego, słonecznego oświetlenia wywołuje również deficyt kalcytriolu - witaminy D, której początkowy etap syntezy zachodzi w skórze pod wpływem promieniowania UV. Niedobór witaminy D może prowadzić do chorób sercowo-naczyniowych i miażdżycy, wzrostu insulinooporności i cukrzycy oraz otyłości.

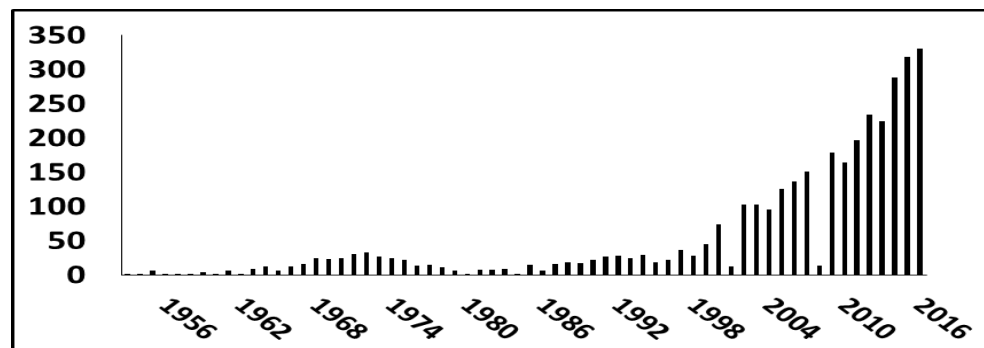
W artykule zostaną przedstawione wybrane aspekty mechanizmów fizjologicznych, prowadzących do powstania powyższych zaburzeń.

Słowa kluczowe: zanieczyszczenie świetlne, melatonina, witamina D

I. WSTĘP

Trudności w szacowaniu negatywnych skutków zanieczyszczenia światłem biorą się z faktu, iż brak bezpośredniego łącznika pomiędzy ekspozycją na sztuczne światło a wywoływanym, niekorzystnym efektem. Takie bezpośrednie zależności można obserwować w odniesieniu do innych czynników, negatywnie działających na organizm człowieka. Przykładowo, bezpośrednie związki obserwuje się w odniesieniu do palenia tytoniu i jego następstw – nowotworów płuc; bakteria *Helicobacter pylori* – powoduje wrzody żołądka, co może prowadzić do raka żołądka, ekspozycja na światło UV – nowotwory skóry, czy wirusy zapalenia wątroby (HCV lub B) – nowotwory wątroby, i wiele innych. W odniesieniu do światła

bezpośrednie zależności trudno wykryć, a jeszcze trudniej – zbadać metodami naukowymi. Niemniej jednak, od wielu lat zależności te znajdują się „pod lupą” naukowców, a wzrost zainteresowania negatywnymi skutkami zanieczyszczenia środowiska sztucznym światłem obrazuje rycina informująca o liczbie publikacji poświęconych temu zagadnieniu w bazie PubMed – od pojedynczych prac w latach 60. i 70. do kilkudziesięciu i kilkuset w latach ostatnich. W 2016 roku ukazało się 330 prac dotyczących tematu (ryc. 1).



Ryc. 1. Liczba publikacji dotyczących „light pollution” w bazie PubMed w poszczególnych latach
Fig. 1. The number of publications concerning "light pollution" in PubMed in subsequent years

Sztuczne światło jest czynnikiem, który wydłużył czas naszej aktywności i sprawił, że możemy funkcjonować niezależnie od zmieniającej się rytmiki dnia i nocy. Z punktu widzenia rozwoju całej cywilizacji jest to wpływ niewątpliwie korzystny. Z punktu widzenia jednostki, fizjologicznych rytmów wydzielania hormonów i wewnętrznego rytmu aktywności behawioralnej, korzyść z dowolnego sterowania poziomem oświetlenia już nie jest tak oczywista. W obecnej pracy skupię się na funkcji dwóch hormonów: melatoniny, syntetyzowanej wyłącznie w ciemności i z tego powodu nazywanej „wampiryzm” hormonem i witaminy D, określanej „witaminą słońca”, gdyż do jej syntezy konieczna jest obecność światła słonecznego. Należy zaznaczyć, że aktywna postać witaminy D zyskuje status „hormonu” po przemianach, którym ulega w wątrobie i nerkach, co zostanie wyjaśnione w dalszej części opracowania. Każdy z tych hormonów jest niezbędny w prawidłowo funkcjonującym organizmie i dla każdego z nich sztuczne światło jest niekorzystne. W przypadku melatoniny, mamy do czynienia z bezpośrednim tłumieniem jej powstawania w szyszynce. W przypadku witaminy D, sztuczne światło, zastępując naturalne oświetlenie słoneczne, uniemożliwia jej syntezę w skórze.

Celem pracy jest przedstawienie niektórych następstw niedoboru melatoniny i witaminy D, wynikających z ekspozycji na sztuczne światło.

II. ZNACZENIE MELATONINY

Jedno z ważniejszych następstw wzrostu ekspozycji na światło to zaburzenie rytmiki wydzielania melatoniny, hormonu syntetyzowanego w pinealocytach szyszynki i wydzielanego do krwiobiegu wyłącznie w ciemności. Jej ilość we krwi podlega rytmom zarówno okołodobowym (szczyt wydzielania nocą), jak i sezonowym (więcej zimą). Melatonina wpływa na szereg funkcji organizmu, z których najważniejsze to:

- regulacja rytmiki snu (sygnał nocy),

- obniżanie temperatury ciała i mózgu (via ośrodek termoregulacji w podwzgórzu), zmniejszanie metabolizmu mózgowego,
- regulacja spożywania pokarmów (melatonina wydzielana w przewodzie pokarmowym),
- regulacja funkcji rozrodczych (melatonina hamuje uwalnianie hormonów gonadotropowych w przysadce i rozwój gonad), hamowanie popędu płciowego,
- działanie antyoksydacyjne i onkostatyczne (modulacja wydzielania hormonów, modulacja układu immunologicznego, bezpośrednie działanie antyproliferacyjne, inaktywacja wolnych rodników),
- regulacja adaptacyjnych reakcji fototropowych do ciemności (melatonina siatkówki, wpływająca na wydłużanie czopków i skracanie pręcików i in.).

Melatonina działa przez szereg receptorów, zlokalizowanych w błonie komórkowej (MT1 i MT2), w cytozolu (OR2) lub w błonie jądrowej (RZR/ROR), znajdujących się niemal we wszystkich tkankach i komórkach organizmu. Ponadto, wyjątkowe właściwości melatoniny, rozpuszczalnej zarówno w wodzie, jak i tłuszczach, ułatwiają jej przenikanie przez błony komórkowe [Pandi-Perumal i in. 2008, Slominski i in. 2012, Emet i in. 2016].

Regulacja wytwarzania melatoniny szyszynkowej zachodzi w dość złożonej pętli neuronalnej, której elementy zlokalizowane są w ośrodkowej i obwodowej części układu nerwowego. Poszczególne elementy tej drogi to siatkówka oka, szlak siatkówkowo-podwzgórzowy, jądro nadskrzyżowaniowe przedniego podwzgórza (SCN), stanowiące nadrzędny generator rytmów biologicznych, następnie kolejne jądro podwzgórza – przykomorowe (PVN). Aksony neuronów PVN tworzą synapsy z neuronami autonomicznej części układu nerwowego w rogach bocznych piersiowej części rdzenia kręgowego, a te wysyłają projekcje do zwoju szyjnego górnego. Z kolei aksony neuronów tego zwoju wracają do mózgowia, a wydzielany na ich zakończeniach transmittor - noradrenalina, działając przez adrenergiczne receptory zlokalizowane w pinealocytach, indukuje syntezę melatoniny. Melatonina nie jest gromadzona w pinealocytach, od razu trafia do krwi i z krwiobiegiem rozchodzi się w całym organizmie. Funkcjonowanie powyższej pętli neuronalnej jest ściśle uzależnione od warunków oświetlenia. Ekspozycja na światło aktywuje receptory siatkówki i jądro nadskrzyżowaniowe, zbudowane głównie z hamujących neuronów GABA-ergicznych, które hamując jądro przykomorowe zatrzymują opisaną drogę aktywacji syntezy melatoniny. W nieobecności światła jej synteza zachodzi, dodatkowo melatonina silnie hamuje jądro nadskrzyżowaniowe, działając przez liczne w tej strukturze receptory MT1.

Szczególną rolę w procesie tłumienia wydzielania melatoniny odgrywają zwojowe komórki siatkówki (ang. intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, iPRGc), zawierające barwnik melanopsynę [Provencio i in. 1998, 2000]. Komórki melanopsynowe, stanowiące zaledwie 1-3% wszystkich komórek zwojowych siatkówki cechuje zdolność do recepcji bodźców świetlnych (podobnie jak główne receptory siatkówki, czyli czopki i pręciki), choć proces transdukcji sygnału związany jest z inną reakcją niż w klasycznych receptorach siatkówki. Czopki i pręciki, reagujące na światło w szerokim zakresie widma (światło widzialne 380-780 nm, maksymalna wrażliwość czopków, w zależności od typu – od 420 do 580 nm, dla pręcików – 500 nm), na światło reagują hiperpolaryzacją, a przewodzenie uzależnione jest od odblokowania kolejnych elementów w siatkówce. Indukowany na tej drodze sygnał, drogą nerwu wzrokowego i pasmem wzrokowym dociera do ciał kolankowatych bocznych, a dalej promienistością wzrokową do potylicznej kory wzrokowej. Efektem aktywacji tej drogi wzrokowej jest postrzeganie przedmiotów i zdarzeń w otoczeniu. Melanopsynowe komórki zwojowe reagują w wąskim przedziale bodźców świetlnych – około 480 nm, w sposób odwrotny – czyli ulegają depolaryzacji. Jako transmittorów używają aminokwasów

pobudzających – glutaminianu i asparaginianu, w kolokalizacji z peptydem stymulującym enzym przysadki – cyklazę adenylową [PACAP, Hannibal i in. 2004]. Komórki te wykazują bezpośrednie połączenia zarówno z jądrem nadskrzyżowaniowym (bezpośrednia droga siatkówkowo-podwzgórzowa, ang. retino-hypothalamic tract), jak i z wieloma innymi strukturami w obrębie mózgowia: z licznymi jądrami podwzgórza i wzgórza, cholinergicznymi i GABA-ergicznymi jądrami podstawnego przodomózgowia, z serotonergicznymi jądrami szwu [przegląd w: Rosenwasser i Turek 2017]. Szlak ten nazywany jest niewzrokową drogą odpowiedzi na światło (ang. non-visual photoreceptor system). Niewzrokowa odpowiedź na światło odpowiada za proces tłumienia syntezy melatoniny w szyszynce, a niedobór melatoniny w warunkach zwiększonej ekspozycji na światło zakłóca szereg procesów fizjologicznych, w znacznym stopniu zależnych od tego hormonu. W tej pracy skupiono się na znaczeniu deficytu melatoniny w powstawaniu nowotworów, głównie nowotworów piersi.

III. MELATONINA A NOWOTWORY

Spośród rozlicznych funkcji melatoniny, jej znaczenie w przeciwdziałaniu rozwojowi nowotworów jest szeroko badane w wielu laboratoriach światowych. Antykancerogenne działanie melatoniny wynika z:

1. właściwości antyoksydacyjnych – melatonina niweluje skutki stresu oksydacyjnego (zwiększa aktywność enzymów antyoksydacyjnych, a zmniejsza aktywność enzymów prooksydacyjnych, m.in. na poziomie transkrypcji genów, kodujących wytwarzanie tych enzymów; może również bezpośrednio wiązać reaktywne formy tlenu)
2. oddziaływania z układem immunologicznym – melatonina działa przeciwzapalnie, mobilizując komórki NK, Th1 i makrofagi,
3. wpływu na przebieg cykli komórkowych – w przypadku komórek nowotworowych melatonina hamuje ich namnażanie,
4. działania antyestrogenowego – melatonina zmniejsza wytwarzanie estrogenów, hamując oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną,
5. blokowania przyswajania kwasów tłuszczowych, zwłaszcza kwasu linolowego.

Przedstawiony w powyższych punktach przeciwnokotyczny mechanizm działania melatoniny jest szeroko omawiany w wielu publikacjach przeglądowych [Blask i in. 2011, Danielczyk i Dzięgiel 2009, Hill i in. 2015, Grabińska i in. 2010, Nooshinfar i in. 2016, Pacini i in. 2016, Skwarło-Sońta i Majewski 2010].

Badania nad związkiem nowotworów piersi z obniżeniem syntezy melatoniny prowadzone były już w latach 80. ubiegłego stulecia. W 1987 r. Stevens sformułował tzw. „hipotezę melatoninową”, w której wskazywał, że ekspozycja na sztuczne światło elektryczne, redukując wydzielanie melatoniny, zwiększa ryzyko tego nowotworu [Stevens 1987]. Doceniając znaczenie zaburzeń w wydzielaniu melatoniny, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer, IARC), bazując na danych zgromadzonych do 2007 r., uznała pracę zmianową, która oznacza kontakt ze sztucznym światłem w godzinach nocnych, za prawdopodobny czynnik kancerogeny, zaliczając tę pracę do grupy 2A [IARC 2010]. Z tej klasyfikacji wynika, że są wystarczające dowody na kancerogenność światła w nocy w odniesieniu do zwierząt doświadczalnych, i ograniczone dowody na kancerogeny wpływ pracy nocnej u ludzi. Przeprowadzone od tego czasu badania i analizy wskazują na zależność nowotworów piersi (w tym raka sutka) u kobiet od stopnia ekspozycji na sztuczne światło, natomiast w odniesieniu do innych postaci nowotworów, nawet hormonozależnych, dowody wydają się niewystarczające, choć są dane wskazujące na istnienie takiej zależności w odniesieniu do raka prostaty [Kloog i in. 2009, Rybnikova i in. 2016]. Dla ilustracji, warto

przytoczyć wyniki badań prowadzonych w Izraelu [Kloog i in. 2008, 2010, 2011]. W badaniach Kloog i in. [2008] oceniano częstość występowania raka piersi i płuc u kobiet w 147 lokalizacjach w Izraelu z niskim, średnim i wysokim poziomem oświetlenia nocą. Dane dotyczące poziomu oświetlenia nocnego uzyskano z programu Defense Meteorological Satellite Program (DMSP) Sił Powietrznych USA. Wykazano wprost proporcjonalną zależność pomiędzy intensywnością światła (ang. light-at-night, LAN) a częstością nowotworów piersi (ale nie płuc); okazało się również, że w „najjaśniejszych” lokalizacjach ryzyko raka piersi było nawet o 75% wyższe niż w obszarach ciemnych. W kolejnej pracy [Kloog i in. 2010] analizowano przypadki nowotworów piersi, płuc, okrężniczo-odbytniczych oraz krtani i wątroby u kobiet ze 169 krajów świata, biorąc pod uwagę, oprócz wpływu zanieczyszczenia światłem, różne czynniki środowiskowe: dietę, dochód *per capita*, stopień urbanizacji, zużycie energii i in. Wykazano bezpośrednią, dodatnią korelację między LAN a częstością występowania raka piersi, w odniesieniu do innych nowotworów takiej zależności od światła nie stwierdzono. W pracy z 2011 roku [Kloog i in.] analizowano kwestionariusze z bazy Breast Cancer, prowadzonej od 2000 r. w północnym Izraelu, zawierające dane dotyczące możliwych czynników ryzyka nowotworu piersi, uwzględniając pochodzenie etniczne, dietę, poziom wykształcenia, spożycie alkoholu oraz stopień ekspozycji na światło (światło w sypialni i jego natężenie). Dane pochodziły od 1679 kobiet (794 z nowotworem piersi i 885 zdrowych). Również w tej pracy stwierdzono wysoką korelację między LAN a występowaniem raka piersi.

Autorzy wyżej omówionych prac, wiążących zwiększone ryzyko nowotworów piersi z ekspozycją na LAN, za główny czynnik ryzyka uważali zmniejszony poziom melatoniny. Idąc tym tokiem rozumowania, można przypuszczać, że kobiety niewidome cechuje mniejsza podatność na nowotwory piersi niż widzące. Rzeczywiście, prowadzone w latach 90. badania kohortowe w Szwecji, Norwegii i Finlandii, wskazywały na mniejszą niż można by oczekiwać częstość tych nowotworów u kobiet niewidomych, w porównaniu do widzących [Feychting i in. 1998, Kliukienė i in. 2001, Verkasalo i in. 1999]. Można więc sądzić, że niewrażliwość na światło w przypadku ślepoty skutkuje zwiększonym (w porównaniu do kobiet z prawidłowym wzrokiem) wydzielaniem melatoniny, co się przekłada na mniejsze ryzyko nowotworów piersi. W badaniach tych nie brano jednak pod uwagę możliwość pozawzrokowej percepcji światła, poprzez opisany wyżej szlak siatkówkowo-podwzgórzowy, z udziałem komórek melanopsynowych. Nowsze badania z 2009 r. [Flynn-Evans i in. 2009], przeprowadzone z udziałem niewidomych kobiet z całkowitym brakiem percepcji światła (n=414) i z zachowaną percepcją (n=953) wykazały istotnie niższe ryzyko nowotworów piersi w pierwszej grupie badanych.

Nowotwory piersi stanowią poważny problem onkologiczny, zarówno w krajach rozwiniętych, jak i w krajach rozwijających się. Powołując się na dane dostępne w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN), liczba zachorowań w Polsce wynosiła w 2013 r. ponad 17 tys. Aż 80% zachorowań na raka piersi występuje po 50. roku życia, przy czym prawie 50% zachorowań stwierdza się między 50. a 69. rokiem życia. W 2010 roku w Polsce częstość zachorowań na nowotwory piersi była o 35% niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku). Około 1,33 mln kobiet żyje z diagnozą raka piersi postawioną w ciągu poprzedzających 5 lat [Wojciechowska i Didkowska, KRN, dostęp z dnia 06.10.2016].

IV. ZNACZENIE WITAMINY D

Kolejny efekt nadmiernej ekspozycji na sztuczne światło to ograniczenie czasu przebywania w warunkach naturalnego światła słonecznego. Zastępowanie naturalnego światła słonecznego światłem sztucznym niesie ze sobą niebezpieczeństwo w postaci zmniejszonej syntezy witaminy D. Tymczasem niedostateczna synteza witaminy D w skórze, często w połączeniu ze zbyt niską

podają w codziennej diecie, niesie ryzyko chorób układu kostnego, sercowo-naczyniowych, autoimmunologicznych, nowotworowych, a nawet chorób infekcyjnych [Holick 2004].

Główne działania witaminy D to:

1. znany od dawna udział w gospodarce wapniowo-fosforanowej: wzrost i mineralizacja kości,
2. działanie przeciwnowotworowe (hamowanie nadmiernej proliferacji, zmniejszanie przerzutów i angiogenezy w guzach),
3. regulacja funkcji układu immunologicznego (stymulacja różnicowania komórek w szpiku kostnym, zmniejszenie ryzyka chorób autoimmunologicznych, takich jak stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów, układowy toczeń rumieniowaty, nieswoiste zapalenie jelit, cukrzyca typu 1),
4. udział w regulacji pracy serca i układu krążenia.

Prowitamina D (7-dehydrocholesterol) powstaje z cholesterolu w keratynocytach naskórka i fibroblastach skóry właściwej pod wpływem światła słonecznego, w wąskim zakresie promieniowania (UVB, długość fal 290-315 nm). W ciągu około 30 min. ulega przekształceniu w cholekalcyferol (witamina D₃, kalciol) i przechodzi do krwi. Dalsze etapy obejmują hydroksylację, najpierw w wątrobie (powstaje 25-hydroksykalcyferol, kalcydiol, 25(OH)D), a następnie w nerkach, gdzie powstaje aktywna biologicznie postać witaminy – dihydrokalcyferol (1 α 25(OH)₂D, kalcytriol). Ze względu na długi okres półtrwania (około 3 tygodnie), markerem poziomu zaopatrzenia organizmu w witaminę D jest kalcydiol; jego poziom w osoczu stanowi odbicie rezerw witaminy D w organizmie. W tabeli 1 przedstawiono rekomendowane zakresy stężeń [Lee i in. 2008, Holick i in. 2011].

Tabela 1 – Table 1

Zakresy stężeń 25(OH)D w surowicy (na podstawie Lee i in. 2008, Holick i in. 2011)

Serum levels of 25(OH)D (based on Lee et al. 2008, Holick et al. 2011)

Poziom 25(OH)D [ng/mL] w surowicy <i>Serum 25(OH)D [ng/ml]</i>	Ocena poziomu 25(OH)D <i>25(OH)D Status</i>
≤ 10	znaczny niedobór / <i>severe deficiency</i>
10 - 20	niedobór / <i>deficiency</i>
21 - 29	niewystarczający poziom / <i>insufficient</i>
≥ 30 (30 – 80)	wystarczający / <i>sufficient</i> (zalecany / <i>recommended</i>)
> 150	toksyczny / <i>toxic</i>

Przedłużająca się ekspozycja skóry na promienie UV nie prowadzi do nadmiernego wytwarzania witaminy D, gdyż wywołuje jej fotodegradację do nieczynnych biologicznie steroli [Webb i in. 1989, Van Dijk i in. 2016].

Ważnym źródłem zaopatrzenia organizmu w witaminę D jest pokarm, zwłaszcza tłuste ryby, żółtka kurze, wątroba, w znacznie mniejszym stopniu mleko i produkty mleczne. Niektóre rośliny i grzyby zawierają ergokalcyferol (witaminę D₂). Witamina w przewodzie pokarmowym wchłaniana jest w końcowym odcinku jelita krętego, jej dalszy metabolizm przebiega, jak opisano powyżej – w wątrobie i nerkach.

Kalcytriol ze względu na wielokierunkowe działanie uważa się za hormon, o działaniu zarówno endokrynnym, jak i para- i autokrynnym. Działa przez receptor VDR, występujący nie tylko w wątrobie, nerkach i jelitach, ale również w komórkach licznych tkanek organizmu: w gonadach, gruczole piersiowym, trzustce, mózgu, sercu oraz komórkach układu immunologicznego [DeLuca i Cantorna 2001, Haussler 1986, Lips 2006]. Pozaenerkowa, lokalna synteza tego hormonu odbywa się w wielu tkankach i organach organizmu, regulując ich funkcję.

W korzystnych warunkach synteza skórna witaminy D pokrywa około 90% zapotrzebowania i wystarczy do tego nawet krótkotrwała ekspozycja odsłoniętej powierzchni ciała na światło słoneczne (do 30 min., 2 – 3 razy w tygodniu). Jednak zmiana naszego stylu życia: długotrwałe przebywanie w zamkniętych pomieszczeniach, wieczorna lub nocna praca w sztucznym oświetleniu, korzystanie z samochodów i publicznych środków transportu ogranicza dobroczynne działanie słońca. Przyczynia się do tego również stosowanie filtrów przeciwsłonecznych (choć jest słuszne ze względu na groźbę nowotworów skóry), które ograniczają skórą syntezę nawet o 90%.

Tempo syntezy w skórze zależy od wielu czynników, zarówno zewnętrznych (stopień dostępności światła, a więc szerokość geograficzna, pora roku i dnia), jak i osobniczych (karnacja, wskaźnik masy ciała BMI, starzenie skóry, stan zdrowia). Osoby o ciemnej karnacji (szczególnie afro-amerykanie) cechuje słabsza synteza prowitaminy D, ze względu na dużą ilość melaniny w skórze, hamującej absorpcję fotonów światła, podobnie działa powszechne stosowanie filtrów UV. U osób otyłych osłabiona synteza prowitaminy i jej gromadzenie w tkance tłuszczowej ogranicza przechodzenie do krwi i dalsze przemiany metaboliczne [Wortsmann i in. 2000], sprzyjając rozwojowi otyłości.

Niekorzystny wpływ deficytu witaminy D jest szeroko omawiany w licznych publikacjach przeglądowych [Caprio i in. 2016, Dittfeld i in. 2014, Lee i in. 2008, Grygiel-Górniak i Puszczewicz 2014, Perzanowska-Brzeszkiewicz i Marcinowska-Suchowierska 2012, Tukaj 2008, Wang i in. 2008, Wimalawansa 2016]. Deficyt witaminy D, jak się wydaje, jest powszechny u ludzi na całym świecie. W przeglądowej pracy Lips [2010] cytuje dane z różnych kontynentów i krajów, cechujących się różnym stopniem rozwoju cywilizacyjnego i uprzemysłowienia. Stwierdza, że u mieszkańców Ameryki Północnej poziom 25(OH)D jest wyższy niż u mieszkańców Europy, a u mieszkańców Europy – wyższy niż w krajach skandynawskich. W zachodniej Europie deficyt witaminy D jest największy u osób dorastających i młodych dorosłych, a także u osób powyżej 80. roku życia. Nawet badania prowadzone wśród mieszkańców słonecznej Hiszpanii [Gonzalez-Molero i in. 2011], w 2 regionach kraju: w Asturii (północna część kraju, n=700) i Andaluzji (Pizzara, południowa część kraju, n=784) wykazały niedostateczny poziom witaminy D, niższy u osób zamieszkujących północną część kraju, dodatkowo - malejący w poszczególnych grupach wiekowych.

Również w Polsce, w badaniach Płudowskiego i in. [2016], przeprowadzonych na 5775 Polakach z 22 miast, okazało się, że u 89,9% badanych poziom 25(OH)D był niższy niż 30 ng/mL, z tego u 65,8% - niższy niż 20 ng/mL, a u 24,1% pomiędzy 20-30 ng/mL. W badaniach Kmiecica prowadzonych w okresie zimy i wczesnej jesieni [Kmieć i in. 2014, Kmieć i Sforczak 2015], dotyczących osób z terenu Pomorza (odpowiednio n=488 i 304) wykazano, że w okresie zimowym znaczny niedobór 25(OH)D dotyczył 84,4% badanych (poziom <20 ng/mL), u 13,2% poziom był niewystarczający (20-30 ng/mL, a tylko u 2,5% badanych poziom wynosi powyżej 30 ng/mL. W okresie wczesnej jesieni, kiedy gromadzony jest zapas witaminy D, mający pokryć zapotrzebowanie organizmu na okres zimy i wczesnej wiosny, znaczny niedobór dotyczył 50,7% badanych, u 34,2% poziom był niewystarczający,

jedynie u 15,1% był równy lub wyższy niż 30 ng/mL. Dane te wskazują na powszechny deficyt i mimo, że powołana przez Instytut Medycyny Akademii Krajowych USA komisja do spraw norm dietetycznych w swoich wnioskach, przedstawionych w 2011 r. nie dopatrzyła się bezpośredniego związku żadnej z chorób z deficytem tej witaminy, to zalecenia komisji jednoznacznie wskazują na konieczność utrzymania prawidłowego poziomu 25(OH)D, na drodze suplementacji diety [IOM (Institute of Medicine) 2011]. Coraz więcej dowodów wskazuje na istotną rolę powszechnego niedoboru witaminy D jako czynnika ryzyka powstawania chorób układu kostnego (krzywica, osteoporoza i in.), ale i układu sercowo-naczyniowego (w tym nadciśnienia, choroby wieńcowej, miażdżycy i cukrzycy typu 2.), metabolicznych i nowotworowych.

V. PODSUMOWANIE

Okolodobowe zmiany natężenia światła regulują rytmikę funkcji życiowych organizmów. Nasza skłonność do wydłużania aktywności znacznie ponad czas naturalnego dnia poprzez korzystanie ze sztucznego oświetlenia, a także zmiana trybu życia, polegająca na coraz krótszym kontakcie z naturalnym światłem słonecznym skutkuje chorobami cywilizacyjnymi, takimi jak bezsenność, depresje, choroby sercowo-naczyniowe, autoimmunologiczne czy nowotworowe. W powstawaniu wielu z nich ma swój udział ograniczenie wytwarzania melatoniny w szyszynce oraz spadek syntezy witaminy D w skórze.

BIBLIOGRAFIA

1. Blask D.E., Hill S.M., Dauchy R.T., Xiang S., Yuan L., Duplessis T., Mao L., Dauchy E., Sauer L.A. 2011. Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night. *J. Pineal. Res.* 51 (3). 259-269.
2. Caprio M., Infante M., Calanchini M., Mammi C., Fabbri A. 2016. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* [Epub ahead of print].
3. Danielczyk K., Dzięgiel P. 2009. Receptory melatoninowe MT1 oraz ich rola w onkostatycznym działaniu melatoniny. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 63. 425-434.
4. DeLuca H.F., Cantorna M.T. 2001. Vitamin D: its role and uses in immunology *FASEB J.* 15 (14). 2579-2585.
5. Dittfeld A., Gwizdek K., Koszowska A., Fizia K. 2014. Wielokierunkowe działanie witaminy D. *Ann. Acad. Med. Siles.* 68 (1). 47-52.
6. Emet M., Ozcan H., Ozel L., Yayla M., Halici Z., Hacimuftuoglu A. 2016. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J. Med.* 48 (2). 135-141.
7. Feychting M., Osterlund B., Ahlbom A. 1998. Reduced cancer incidence among the blind. *Epidemiology.* 9 (5). 490-494.
8. Flynn-Evans E.E., Stevens R.G., Tabandeh H., Schernhammer E.S., Lockley S.W. 2009. Total visual blindness is protective against breast cancer. *Cancer Causes Control.* 20 (9). 1753-1756.
9. Gonzalez-Molero I., Morcillo S., Valdés S., Pérez-Valero V., Botas P., Delgado E., Hernández D., Oliveira G., Rojo G., Gutierrez-Repiso C., Rubio-Martín E., Menéndez E., Soriguer F. 2011. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 65 (3). 321-328.

10. Grabińska K., Wróbel M., Mykała-Cieśla J., Wichary H. 2010. Przegląd doniesień na temat wpływu melatoniny na patogenezę i terapię raka piersi. *Ann. Acad. Med. Siles.* 64 (3-4). 58-69.
11. Grygiel-Górnjak B., Puszczewicz M. 2014. Witamina D – nowe spojrzenie w medycynie i reumatologii. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 68. 359-368.
12. Hannibal J., Hindersson P., Ostergaard J., Georg B., Heegaard S., Larsen P.J., Fahrenkrug J. 2004. Melanopsin is expressed in PACAP-containing retinal ganglion cells of the human retinohypothalamic tract. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45 (11). 4202-4209.
13. Haussler M.R. 1986. Vitamin D receptors: nature and function. *Annu. Rev. Nutr.* 6. 527-562.
14. Hill S.M., Belancio V.P., Dauchy R.T., Xiang S., Brimer S., Mao L., Hauch A., Lundberg P.W., Summers W., Yuan L., Frasch T., Blask D.E. 2015. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer.* 22 (3). R183-R204.
15. Holick M.F. 2004. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 79. 362-371.
16. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. 2011. Evaluation, treatment, prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96. 1911-1930.
17. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Painting, firefighting, and shiftwork. 2010. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 98. 563-764.
18. IOM (Institute of Medicine). 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. 362-365.
19. Kliukiene J., Tynes T., Andersen A. 2001. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. *Br. J. Cancer.* 84 (3). 397-399.
20. Kloog I., Haim A., Stevens R.G., Barchana M., Portnov B.A. 2008. Light at night co-distributes with incident breast but not lung cancer in the female population of Israel. *Chronobiol. Int.* 25 (1). 65-81.
21. Kloog I., Haim A., Stevens R.G., Portnov B.A. 2009. Global co-distribution of light at night (LAN) and cancers of prostate, colon, and lung in men. *Chronobiol. Int.* 26 (1). 108-125.
22. Kloog I., Stevens R.G., Haim A., Portnov B.A. 2010. Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide. *Cancer Causes Control.* 21 (12). 2059-2068.
23. Kloog I., Portnov B.A., Rennert H.S., Haim A. 2011. Does the modern urbanized sleeping habitat pose a breast cancer risk? *Chron. Int.* 28 (1). 76-80.
24. Kmieć P., Żmijewski M., Waszak P., Sworczak K., Lizakowska-Kmieć M. 2014. Vitamin D deficiency during winter months among an adult, predominantly urban, population in northern Poland. *Endokrynol. Pol.* 65 (2). 105-113.
25. Kmieć P., Sworczak K. 2015. Vitamin D deficiency in early autumn among predominantly non-elderly, urban adults in Northern Poland (54°N). *Postepy Hig. Med. Dosw.* 69. 918-924.
26. Lee J.H., O'Keefe J.H., Bell D., Hensrud D.D., Holick M.F. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? 2008. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52 (24). 1949-1956.
27. Lips P. 2006. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 92 (1). 4-8.
28. Lips P. 2010. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 121 (1-2). 297-300.

29. Nooshinfar E., Safaroghli-Azar A., Bashash D., Akbari M.E. 2016. Melatonin, an inhibitory agent in breast cancer. *Breast Cancer*. DOI 10.1007/s12282-016-0690-7 [Epub ahead of print].
30. Pacini N., Borziani F. 2016. Oncostatic-cytoprotective effect of melatonin and other bioactive molecules: a common target in mitochondrial respiration. *Int. J. Mol. Sci.* 17 (3). 341.
31. Pandi-Perumal S.R., Trakht I., Srinivasan V., Spence D.W., Maestroni G.J., Zisapel N., Cardinali D.P. 2008. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog. Neurobiol.* 85 (3). 335-353.
32. Perzanowska-Brzeszkiewicz K., Marcinowska-Suchowierska E. 2012. Witamina D a choroby przewodu pokarmowego. *Post. Nauk Med.* 25 (3). 247-251.
33. Płudowski P., Ducki C., Konstantynowicz J., Jaworski M. 2016. Vitamin D status in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 126 (7-8). 530-539.
34. Provencio I., Jiang G., De Grip W.J., Hayes W.P., Rollag M.D. 1998. Melanopsin: an opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95 (1). 340-345.
35. Provencio I., Rodriguez I.R., Jiang G., Hayes W.P., Moreira E.F., Rollag M.D. 2000. A novel human opsin in the inner retina. *J. Neurosci.* 20 (2). 600-605.
36. Rosenwasser A.M., Turek F.W. 2017. Physiology of the mammalian circadian system. [In:] Kryger M.H. Roth T. (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6 ed. Elsevier. China. 351-361.
37. Rybnikova A.N., Haim A., Portnov B.A. 2016. Is prostate cancer incidence worldwide linked to artificial light at night exposures? Earlier findings' revisit and current trends' analysis. *Arch. Environ. Occup. Health*. Mar 30. 1-12. [Epub ahead of print].
38. Skwarło-Sońta K., Majewski P. 2010. Melatonina, wielofunkcyjna cząsteczka sygnałowa w organizmie ssaka: miejsca biosyntezy, funkcje, mechanizmy działania. *Folia Med. Lodz.* 37 (1). 15-55.
39. Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. 2012. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 351(2). 152-166.
40. Stevens R.G. 1987. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am. J. Epidemiol.* 125 (4). 556-561.
41. Tukaj C. 2008. Właściwy poziom witaminy D warunkiem zachowania zdrowia. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 62. 502-510.
42. Van Dijk A., den Outer P., van Kranen H., Slaper H. 2016. The action spectrum for vitamin D3: initial skin reaction and prolonged exposure. *Photochem. Photobiol. Sci.* 15 (7). 896-909.
43. Verkasalo P.K., Pukkala E., Stevens R.G., Ojamo M., Rudanko S.L. 1999. Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland. *Br. J. Cancer.* 80 (9). 1459-1460.
44. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Wolf M., Vasan R.S. 2008. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 117 (4). 503-511.
45. Webb A.R., DeCosta B.R., Holick M.F. 1989. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68 (5). 882-887.
46. Wimalawansa S.J. 2016. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (16). 30252-30257. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.016. [Epub ahead of print].

47. Wojciechowska U., Didkowska J. 2015. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/dostep> z dnia 06.10.2016.
48. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. 2000. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 72 (3). 690-693.

DISORDERS OF BIOLOGICAL RHYTHMS RESULTING FROM LIGHT POLLUTION - SELECTED PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF MELATONIN AND VITAMIN D DEFICIENCY

Summary

The increase in time of exposure to artificial lighting affects physiological processes in animals and humans. Changes in physiological rhythms result mainly from malfunction of the master clock, located in humans in the nucleus suprachiasmaticus of the anterior hypothalamus, and in consequence – from reduction of melatonin amount produced in the pineal gland and secreted into the circulation only in the dark. That hormone regulates a number of body functions, and its deficiency in the conditions of increased exposure to light is associated, among others, with various forms of cancer, including breast cancer. Anticarcinogenic effects of melatonin are due to its antioxidant, immunomodulatory and antiestrogen properties. Reducing the level of melatonin also interferes with the normal rhythm of sleep and wakefulness, making sleep lighter and increasing the risk of depression. Increased exposure to artificial light, with limited time spent under natural, solar light also causes deficit of calcitriol - vitamin D, whose initial synthesis takes place in the skin due to UV radiation. Vitamin D deficiency may lead to cardiovascular disease and atherosclerosis, increased insulin resistance and diabetes, as well as obesity. In the paper, selected aspects of the physiological mechanisms leading to the development of the above disorders.

Key words: light pollution, melatonin, vitamin D

