

aj antiinflamačný a antioxidačný efekt a tak má potenciál ovplyvniť poruchy spánku asociované s AD súčasne na viacerých úrovniach.

Charakteristika porúch spánku asociovaných s atopickou dermatitídou

U pacientov s atopickou dermatitídou sa poruchy spánku vyskytujú s frekvenciou 47 % až 60 % (1). V kontexte zníženia kvality života asociovaného s kožným ochorením zohrávajú práve poruchy spánku významnú rolu. Polysomnografické dáta dokazujú, že efektivita spánku pri AD je výrazne znížená, čo postihuje najmä non-rapid eye movement 4, teda fázu hlbokého spánku. Naopak na jej úkor je zvýšený pomer fáz plytkého spánku non-rapid eye movement 1 a 2 (3). Zrejme najpriamočiarnejším a zdanlivo dostatočným vysvetlením tohto fenoménu je senzorický diskomfort asociovaný s pruritom, čomu nasvedčuje aj fakt, že závažnosť poruchy spánku koreluje s aktuálnou aktivitou ochorenia hodnotenou podľa Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD). SCORAD je klinický skórovací index, ktorý hodnotí rozsah a závažnosť kožného nálezu, ako aj intenzitu pruritu a závažnosť porúch spánku u pacienta (4). Poruchy spánku sa však vyskytujú aj bez návaznosti na nočné škriabanie a preto je pravdepodobné, že ich etiopatogenéza je multifaktoriálna (5).

Dobre opísaným javom s cirkadiánnou závislosťou je fyziologické zníženie nočných hladín kortizolu, ktoré môže prispievať nočnej exacerbácii pruritu pri AD ako aj pri iných zápalových ochoreniach kože asociovaných s pruritom (6). Rytmické fluktuácie boli pozorované aj pri meraní intenzity transepidermálnej straty vody, ktorá je mierou bariérovej funkcie epidermy. Cirkadiánnu reguláciu hydratácie epidermy je sprostredkovaná skupinou CLOCK génov. U myší s knockoutom CLOCK génov bola pozorovaná defektná expresia akvaporínu-3, transmembránového kanálu keratinocytov, ktorý facilituje intracelulárny prestup vody a glycerolu (7). Aj napriek tomu, že výsledky pozorovaní viacerých realizovaných štúdií neboli celkom konzistentné, súčasným konsenzom ostáva, že intenzita transepidermálnej straty vody je najvyššia neskoro poobede a večer. Tento efekt má za následok rozvoj nočnej xerodermie, ktorá

prispieva multifaktoriálnej etiológii nočného pruritu pri AD (8).

Funkcia imunitného systému je pod prísnou chronobiologickou kontrolou. Hladina proinflamačných cytokínov, ako sú interleukín (IL) IL-1 β , IL-2, tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and IL-6, sa počas noci zvyšuje, čo u zdravého jedinca podporuje spánok. Naproti tomu hladina antiinflamačných cytokínov IL-4 a IL-10 sa zvyšuje tesne pred prebudením, čo naopak spánok fyziologicky inhibuje. V teréne atopickej dermatitídy môžu však aj fyziologické cirkadiánne fluktuácie zloženia cytokínového mikroprostredia nepriaznivo modulovať aktivitu ochorenia v závislosti od dennej resp. nočnej doby (9). Samotná spánková deprivácia alteruje cirkadiánne rytmy a narúša fyziologickú rovnováhu sekrécie Th1 a Th2 asociovaných cytokínov. Sakami a kol. vo svojej štúdii z roku 2002 popisali vzťah medzi insomniou a rozvojom Th2 dominantného cytokínového profilu, ktorý sa vyznačoval významným znížením pomeru hladín interferónu gamma a IL-4 (10). Vzniká tak začarovaný kruh, kde fyziologická cirkadiánnu fluktuácia cytokínov u pacienta s AD zvyšuje aktivitu ochorenia v noci, čo vedie k spánkovej deprivácii, ktorá stimuluje Th2 odpoveď, čím sa nočná exacerbácia aktivity ochorenia len ďalej prehľbuje. Z vyššie uvedeného je zjavné, že etiopatogenéza porúch spánku asociovaných s AD je veľmi komplexná a zúčastňuje sa na nej široká škála rôznych modulujúcich faktorov. Na jej presné stanovenie však budú nutné ďalšie vedecké dôkazy.

Atopická dermatitída a efekt melatonínu

Melatonín je indolamín so sedatívnym účinkom secrenovaný epifýzou po aktivácii retino-hypotalamickej osi, ktorý zohráva esenciálnu úlohu v regulácii spánkového cyklu. Tento efekt sprostredkuje svojim priamym chronobiologickým pôsobením na nucleus suprachiasmaticus, kde indukuje fázový posun ľudských cirkadiánnych hodín dopredu (večer), alebo dozadu (ráno) ako aj prestavenie termoregulačného centra hypotalamu na nižšie hodnoty, čo má za následok ospalosť (11, 12).

Okrem centrálného melatoninergného systému existuje aj extrapineálny kožný melatoninergný systém, ktorý pozostáva z kom-

pletného enzymatického aparátu jeho syntézy ako aj efektorových receptorov. Tu zohráva významnú úlohu v regulácii redoxnej homeostázy kože, čomu nasvedčuje aj skutočnosť, že jeho lokálna tkanivová koncentrácia je v epiderme niekoľkonásobne vyššia ako jeho sérové hladiny (13). Receptor-dependentné regulačné funkcie melatonínu sú sprostredkované aktiváciou melatoninergných receptorov typu 1 (dominantne) a 2 spriahnutých s G-proteínom, ktoré aktivujú signal transdukčné kaskády a stimulujú expresiu špecifických génov pre antioxidačné a DNA reparačné enzýmy (14). Ako modulátor génovej expresie aktivuje transkripčný faktor nuclear erythroid-related factor 2, čím stimuluje expresiu širokej škály antioxidačných enzýmov (15). Intracelulárne melatonín interaguje s kalcium-kalmodulínovým komplexom, ktorý inhibuje tvorbu reaktívnych metabolitov dusíka.

V mitochondrii funguje melatonín ako modulátor expresie mitochondriálnych génov ale aj priamy scavenger voľných radikálov (donor elektrónu), čím zvyšuje efektívnosť dýchacieho reťazca a chráni bunky pred oxidačným stresom (16, 17). Do organely je transportovaný peptidovým transportérom 1 a 2. Mitochondria však obsahuje aj vlastný enzymatický aparát syntézy melatonínu, čomu nasvedčuje aj skutočnosť, že jeho koncentrácia v tejto organelle je nezávislá od jeho sérových hladín (18). Melatonínom sprostredkovaná inhibícia rozpojovačov terminálnej oxidácie a oxidačnej fosforylácie ďalej vyústi do zvýšenia produkcie adenosíntrifosfátu (19). Melatonín ďalej aktivuje enzým sirtuin 3, ktorý stimuluje superoxiddismutázu 2 (15). Mitochondriálny antioxidačný protektívny účinok melatonínu pôsobí cytoprotektívne a antiapoptoticky.

Antioxidačný efekt melatonínu je výhodne sprevádzaný jeho antiinflamačným pôsobením. Imunopatologickým podkladom AD je bifázická zápalová odpoveď sprostredkovaná T helper (Th) Th2/Th1 cytokínmi ako sú IL-4, IL-5, IL-13 a Interferón- γ (IFN- γ) (20, 21, 22). Melatonín indukuje významné zníženie sérových hladín IgE a zníženie produkcie IL-4 a IFN- γ v aktivovaných Th bunkách (23, 24). Ďalší protizápalový efekt sprostredkuje inhibíciou inflamazómu NLRP3 a nuclear factor κ B, čím efektívne redukuje