



Melatonin

prof. RNDr. Luděk Beneš, DrSc., †doc. MUDr. Zdeněk Wilhelm, CSc.¹

¹Fyziologický ústav Lékařské fakulty MU

Melatonin je derivát hydroxyindolu. Působí jako chronobiotikum, ovlivňuje cirkadiánní rytmy organismu zprostředkované vazbou na specifické receptory. Vyznačuje se celou řadou dalších účinků. Přehled shrnuje dosavadní poznatky o jeho působení a případné možnosti jeho použití při různých stavech organismu.

Klíčová slova: melatonin, objev, mechanismus působení, léčebné možnosti.

Melatonine

Melatonine is hydroxyindole derivative. It acts as chronobiotikum influences circadian rhythms organism mediated by binding to specific receptors. It is characterized by a number of other effects. Overview summarizes current knowledge about his work and the possibilities of its use in various states of the organism.

Key words: melatonine, discovery, mechanism of action, therapeutic options.

Úvod a historie

Melatonin, někdy ne zcela přesně nazývaný hormonem spánku, se vyznačuje regulací spánku a řadou dalších aktivit. Poprvé byl izolován v roce 1958 biochemikem R. A. Lernerem (1) na základě zkoumání tisíců hovězích epiphysis celebri (šišínek). V té době se ještě nevědělo, že melatonin se netvoří

jen u obratlovců, ale též i u bezobratlých živočichů, mořských řas nebo vyšších rostlin. U savců byly receptory melatoninu mimo mozek nalezeny i v oční sítnici, v cévách, slezině a ledvinách.

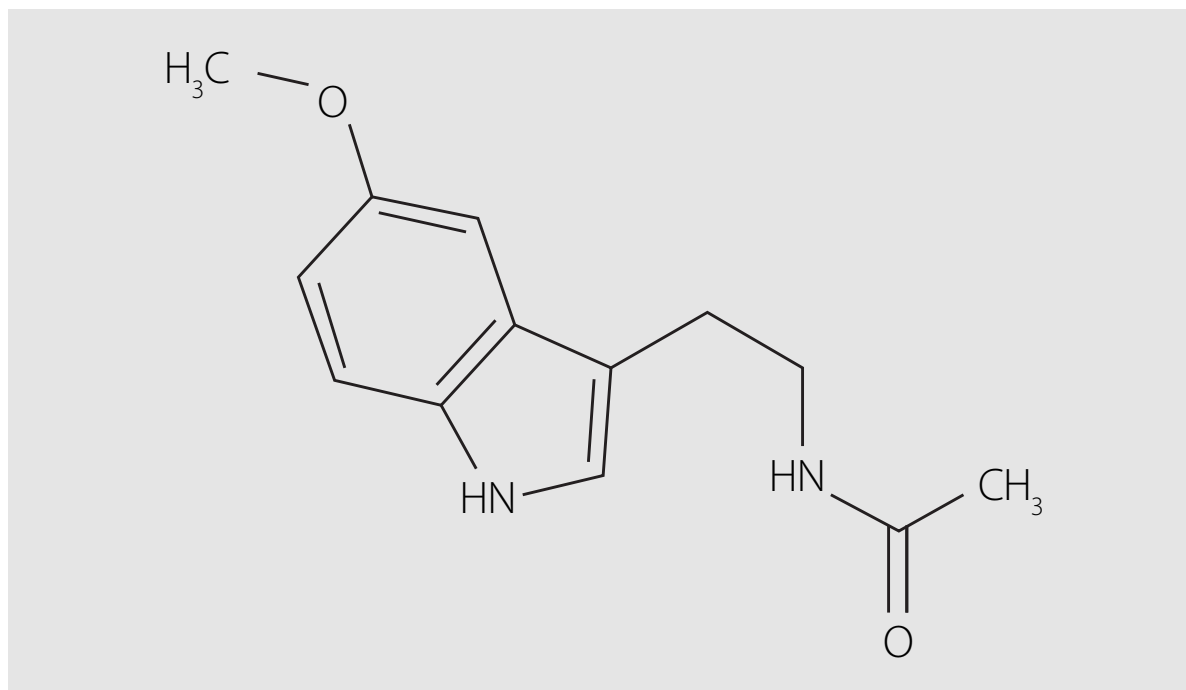
Chemicky je melatonin 5-methoxy-N-acetyltryptamin (N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl] acetamid) (obr. 1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. RNDr. Luděk Beneš, DrSc., lube@seznam.cz
Sivice e. č. 1, 66407 Sivice

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2016; 12(2e): e10–e18

Článek přijat redakcí: 5. 5. 2015

Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2016

Obr. 1. Melatonin

Je produkován epifýzou, nadvěskem mozkovým, tzn. částí mezimozku, která je zbytkem třetího oka starých ještěřů, do současnosti žijící mihule (Obr. 2) a novozélandské ještěrky.

Představuje jakousi prastarou informační molekulu jednoduchých organismů a rostlin, ohlašující čas i roční časové změny (tj. hodinky i kalendář). Nese informaci podle osvětlení (melas znamená v starořečtině černý). Vzniká přeměnou z tryptofanu na 5-hydroxytryptofan a serotonin. Ten acetylací poskytuje N-acetyl serotonin (5-hydroxytryptamin) a v dalším stupni syntézy O-methylací výsledný melatonin. Pro jeho fyziologické působení je podstatná methoxyskupina vázaná na aromatickém jádru a též acetylskupina tvořící příslušně substituovaný acetylamid. Indolové jádro pro vlastní účinek příliš nezbytné není. Může být nahrazeno například naftalenovým jádrem.

Denní produkce melatoninu je regulována noradrenalinem a je závislá na aktivitě enzymu arylalkylamin-N-acetyltransferázy, katalyzující acetylaci seroto-

Obr. 2. Mihule s třetím okem (převzato z www.muckstein.com)

nínu na N-acetylserotonin, prekursor melatoninu. Zvyšuje koncentraci intracelulární cAMP cestou β -adrenergních receptorů a aktivuje cAMP-dependentní proteinkinázu A. Stimulace cAMP a proteinkinázy A pravděpodobně sehrává úlohu při aktivaci genové exprese pinealocytů a je asi prvotním mechanismem pro indukci biosyntézy melatoninu. Produkce melatoninu je významně závislá na světle. K maximální produkci a vylučování dochází téměř výhradně za tmy. Hladina melatoninu v krvi je přibližně 10^{-10} M. Po chemické stránce je melatonin stálý, dobře rozpustný v tucích a částečně i ve vodě.

Odbourávání

Melatonin je rychle metabolizován v játrech za tvorby hlavního metabolitu 6-hydroxymelatoninu, který má podobné účinky jako melatonin, ale je mnohem polárnější. Proniká rychle hematoencefalickou i placentární bariérou (5) a podobně jako původní látka působí protektivně před indukova-



nou lipoperoxidací. Navíc je specifickým scavengerem singletového kyslíku. Podobně se chovají i další metabolity, jako N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxy-kyanuramin, N-acetyl-5-methoxy-kyanuramin a cyklický 3-hydroxymelatonin.

Cirkadiánní rytmus a jeho regulace

Melatonin je endogenní neurohormon, který řídí cirkadiánní (z lat. „circa“ – okolo, během, „dies“ – den) rytmus savců (biologický rytmus s periodou o délce 20–28 hodin), a tedy i člověka (Obr. 3).

Melatonin je hormonem přirozeně produkováným v lidském těle. Opravuje hormonální deficit při poruchách rytmu spánků–bdění a působí jako neuromodulátor serotoninového, noradrenergického a některých dalších systémů. **Melatoninové receptory** jsou koncentrovány především v nucleus suprachiasmaticus a dělí se na receptory vysoko afinní ML 1 a nízkoafinní ML 2. Vysokoafinní ML 1 se dále rozděluje na MT 1 a MT 2, zodpovědné za účinek melatoninu při řízení cirkadiánních rytmů a za zprostředkování retinálního vlivu. Jsou spřaženy s G-proteiny a patří k inhibičním receptorům, vázaným na adenylátcyklázu (3). Jejich funkce však není zcela probádána, podobně jako receptoru MT 3, který pravděpodobně reguluje oční tlak. RORα je receptorem se subrodiny nukleárních receptorů, u lidí kódovaných RORA genem. Podílí se na regulaci genů zapojených do cirkadiánních rytmů. Melatoninové receptory byly v poslední době vyklonovány a tři subtypy těchto receptorů byly též identifikovány. Zastoupení receptorů v některých orgánech je uvedeno v Tab. 1.

Biologický rytmus a jeho regulace

Biologický rytmus je závislý na koncentraci melatoninu a může být narušen u pacientů trpících některými chorobami, především hepatitidou

Tab. 1. Melatoninové receptory u lidí: biologická role a klinické vztahy

Tkáň	Receptor	Funkce
Slinivka břišní	MT1, MT2, RORα	snížené uvolňování inzulínu
Kůže	MT1, MT2, RORα	regulace růstu vlasů regulace funkcí epidermis
GIT	MT1, MT2	pokles kontrakcí žaludku
Kost	MT1, RORα	zvýšení osteoblastické aktivity snížení osteoblastické aktivity
Ledviny	MT1, MT2	ochrana před zánětem regulace glomerulární filtrace
Imunitní systém	MT1, MT2, RORα	inhibice kolísání leukotrienů stimulace proliferace buněk imunitního systému stimulace produkce IL-2, IL-6
Placenta	MT1, MT2, RORα	ROS scavenger pokles apoptózy
Děloha	MT1, MT2	kontraktilita dělohy
Endometrium	MT1, MT2	invaze trofoblastů v časném stadiu těhotenství
Reprodukční systém	MT1, MT2	pokles uvolňování GnRH, LH, FSH

a vzniklou cirhózou jater (13). Hladiny melatoninu jsou silně závislé na střídání period světla a tmy. Jeho produkce je největší právě během tmavé periody (2). U člověka má melatonin vliv na celý hypothalamo-hypofyzární systém a vzestup jeho hladiny je spojen se zvýšeným nutkáním ke spánku. Melatonin se podílí i na regulaci celoročního rytmu, tj. střídání období léta a zimy. Snížená produkce melatoninu, regulovaná rovněž délkou světelného dne, má u mnohých živočichů vliv na odbrzdění produkce pohlavních



hormonů v jarním období. Tato funkce je však u člověka výrazně potlačena. Regulace organismu světlem funguje mnohem lépe v létě, kdy je světla dostatek. V zimním období tak mohou mít lidé, především ti s nepravidelným životním rytmem, problémy s usínáním. Klesá amplituda denní křivky melatoninu a v jeho produkci chybí významné rozdíly v průběhu dne. Tedy organismus jako celek nemá jasný signál. Citlivější jedinci nekvalitně spí, častěji se probouzejí a především nemohou usnout.

Melatonin a jeho fyziologické a farmakologické vlastnosti

Melatonin má řadu fyziologických funkcí, závislých též na membránových receptorech MT1 a MT2, jejichž expresi sám udržuje (3). Má významnou roli v apoptóze, například u tumorových buněk, stejně jako u zdravých nenádorových buněk. Tato schopnost souvisí s jeho antioxidačními vlastnostmi, převyšující až třicetinásobně vitamin C, E, β -karoteny a též flavonoidy.

Melatonin inhibicí proapoptických drah fosforyluje p38 (mitogen aktivující proteinkinázy) blokuje aktivaci p53 (protein kódovaný genem TP53, hmotnosti 53 kD). Tím se snižuje poměr Bax/Bcl-2 (Bax, baxpromotor apoptózy, Bcl-2 inhibitor apoptózy aktivující kaspázy vedoucí k apoptóze) a dochází k inhibici mechanismů kaspáz. Např. inhibicí kaspázy-9 dochází k aktivaci kaspázy-3, a tím k zábraně apoptózy v normálních buňkách (4). Je pravděpodobné, že sehrává klíčovou úlohu v odumírání neuronů a následné neurodegeneraci. Tyto účinky jsou významné pravděpodobně při Alzheimerově chorobě, Huntingtonově nemoci a možná i dalších.

Melatonin působí u člověka především jako chronobiotikum. Podání melatoninu ve večerních hodinách může ovlivnit biologické hodiny jejich předběhnutím a naopak v ranních hodinách určitým zpožděním. Tohoto účinku se do jisté míry využívá k určité synchronizaci s jiným časem, např. přeletem

přes časová pásma. Melatonin podaný před usínáním může zkrátit dobu usínání a snad zlepšit kvalitu spánku. Chronobiologické účinky zprostředkované receptory mohou být považovány u melatoninu za zásadní a nejdůležitější.

V pokusech na myších s cíleně mutovaným genem se ukazuje, že dochází k určité poruše biologických hodin. Namísto převážně noční pohybové aktivity dochází k roztroušené aktivitě během celých 24 hodin. Z těchto experimentálních změn se usuzuje, že je významný vliv určitého genu pro vytváření rytmů v pohybové aktivitě. Předpokládá se, že existuje dosud ne zcela objasněná souvislost mezi hodinovými geny a jimi kódovanými proteiny. Výsledkem vzájemného působení jsou určité oscilace ve spínání a vypínání hodinových genů s cirkadiánní periodou. Světlo do tohoto rytmu může zasáhnout tím, že zapne určitý hodinový gen, a tím zastaví fázi v rytmické oscilaci ostatních hodinových genů. Výsledkem je změna fáze rytmu hodin. Rytmický signál z biologických hodin se dostává na periferii, mimo hodiny, pomocí řízeného spínání dalších genů, tzv. hodin řízených geny (15). Objevy hodinových genů a jejich rytmické přepisování a překládání jejich mRNA do rytmické produkce proteinů hodinových genů umožnily nalézt tyto geny v téměř každém savčím periferním orgánu. Ukázalo se, že i periferní orgány mají v sobě hodiny, které neustále tikají. Ty jsou synchronizovány centrálními hodinami v subrachiasmatickém jádru, aby se vzájemně nerozešly (14).

Melatonin je zapojený i do oblasti neurotechnologie, určené pro zlepšení mozkové činnosti. Během stimulace dochází v mozku zkoumaného člověka k tzv. „efektu strhávání rytmů“, který způsobuje postupné přeladování z jednoho stavu vědomí do jiného (14). U samotného přepnutí do jiného stavu mozku je žádaným a konečným cílem relaxovat, usnout nebo dobít energii. Při složitějších cílech pomáhá synchronizace (koope-race) práce levé a pravé hemisféry mozku. U běžného člověka je většina



aktivit lokalizována převážně v jedné z hemisfér, zjednodušeně řečeno, levá koresponduje převážně s lineárními a logickými úvahami a pravá spíše s intuitivním, podvědomým a prostorovým zpracováním informací.

Další účinky melatoninu nejsou doposud již tak podrobně popsány. K účinkům, které řadíme k melatoninu, patří též antioxidační působení, přesněji blokování tvorby reaktivních forem kyslíku a dusíku, nesprávně označovaných jako volné radikály. Melatonin má poměrně široký antioxidační záběr. Je scavengerem velmi reaktivních hydroxylových a peroxylových radikálů, scavengerem peroxidu vodíku, oxidu dusnatého, peroxyinitrit aniontu, kyseliny peroxyinitrosové (ONOOH) a lipoperoxidových radikálů. Melatonin je též scavengerem singletového kyslíku. Nepůsobí jen na superoxidaniont radikál. Značnou výhodou melatoninu, v porovnání s jinými antioxidanty (např. vit. E), je jeho velmi snadný průnik hematoencefalickou a placentární bariérou (5). Rychle jí proniká a působí protektivně před indukovanou lipoperoxidací. Podobně se chovají i další metabolity, jako N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxy-kyanuramin, N-acetyl-5-methoxy-kyanuramin a cyklický 3-hydroxymelatonin.

Melatonin snižuje například experimentálně vyvolanou neurotoxicitu v hypokampu (6). Nadměrná tvorba reaktivních forem kyslíku a dusíku v organizmu je příčinou vzniku mnohých patologických stavů organizmu, včetně poškození buněk různých orgánů. Je též příčinou zrychleného vývoje stárnutí. Jejich neregulované množství a řetězovité rozmnožování mohou být melatoninem ovlivněny. Zabraňuje buněčnému poškození enzymových systémů souvisejících s vývojem řady chorob, včetně tvorby nádorů, jak bylo naznačeno výše. Účinek reaktivních forem kyslíku v neuronech se dává do souvislosti i s vývojem amyloidních stavů neuronů. Molekulární biologické mechanismy těchto účinků jsou založeny pravděpodobně na inhibici transportních mastných kyselin (7).

Co vyplývá z těchto zjištění ve vztahu k melatoninu? Moderní světelná technika do značné míry ovlivňuje produkci melatoninu. Patří sem i prahové noční osvětlení dětských pokojů, dlouhodobé sledování televize, počítačů nebo nefyziologické narušení spánku světlem. Též práce v trojsměnných provozech se může významně podílet nejenom na porušení cirkadiálních cyklů, ale i mnoha endokrinních funkcí, dávaných též do souvislosti se vzestupem nádorových onemocnění. Snížená hladina melatoninu u pracovníků na nočních směnách je považována za pravděpodobný faktor, zodpovědný za zvýšený výskyt nádorů. Důkazem jsou studie provedené v USA u 78 586 zdravotních sester v nočních směnách, u kterých byla incidence rakoviny prsu o 35 % vyšší oproti skupině sester v denních směnách. Obdobné výsledky byly nalezeny též u lidí pracujících na noční směny, a to zvláště v případě kolorektálního karcinomu.

Melatonin má také určité antidepresivní účinky, související s NMDA-receptory (N-methyl-D-aspartátový receptor) a produkcí oxidu dusnatého L-argininovou cestou. Sehrává významnou roli také ve stresu a strachu (8). Zlepšuje kvalitu života u vysoce ohrožené populace, včetně populace s depresivními stavy (9). Prostřednictvím antioxidačních účinků příznivě ovlivňuje zánettivé procesy, stimuluje antioxidační obranné systémy organizmu a zeslabuje oxidační stres (10, 11). Jednou z důležitých vlastností melatoninu je snižování tkáňového malondialdehydu a úprava koncentrací amyloidních β -proteinů a glutathionu v mozku. Melatonin stimuluje aktivitu glutathionperoxidázy v mozku, zvláště v kombinaci s glutathionem a N-acetyl-L-cysteinem, který mimo jiné poskytuje organizmu cystein, jako jednu ze složek fyziologického zhášecí reaktivních forem kyslíku – glutathionu. Důležitou vlastností melatoninu je i jeho inhibice peroxyinitritem indukovaného oxidačního poškození cestou NO syntázy. Antioxidačním působením, zvláště vůči reaktivním formám



dusíku, abnormální nitrací β -amyloidních proteinů v mozku, inhibuje jejich vzestup při stárnutí, kdy je nepochybně produkce melatoninu snížena (12).

Z dalších vlastností melatoninu se uvádí, že posiluje oslabený imunitní systém. Pravděpodobně řada zajímavých vlastností melatoninu ještě nebyla dostatečně prozkoumána.

Co však již prokázáno bylo, je jeho účinek v léčbě nespavosti. Klinické studie ověřily, že melatonin navozuje přirozený spánek, který přináší osvěžení a zlepšení výkonnosti ve dne. Za nespavostí se mnohdy skrývají jiná onemocnění, která je třeba včas léčit, například syndrom neklidných nohou, poruchy dýchání, ale také deprese nebo úzkost v důsledku přílišného stresu. Melatonin není toxický a je obecně dobře snášen. Nevzniká na něj závislost. I více než desetileté zkušenosti s melatoninovými tabletami s prodlouženým uvolňováním a řada studií potvrzují jen vzácný výskyt nežádoucích účinků, jakými mohou být bolesti hlavy nebo svědění kůže. Úpravou přirozeného spánku, který je tělu vlastní, řadu poruch odstraňuje, přičemž je vysoce bezpečný.

Poruchy tvorby melatoninu

Schopnost tvorby melatoninu se s narůstajícím věkem postupně snižuje, po šedesátce většinou jeho produkce zaniká. To může být považováno za jeden z důvodů snížené koncentrace melatoninu v krvi a častějšího výskytu poruch spánku v této populaci. Na podkladě klinických studií úprava koncentrace melatoninu v krvi vede u těchto osob k optimalizaci spánkového rytmu a k jeho zvýšené kvalitě.

Z uvedených důvodů se doporučuje podávat melatonin u lidí, u kterých dochází k poruchám cirkadiálního rytmu, upravit techniku osvětlení za využití „příznivějšího“ světla, jakým je například sodíkové monochromatické žluté

světlo (589 nm). Všechny tyto úvahy vycházejí ze skutečnosti, že produkce melatoninu je potlačována především světlem modrých vlnových délek (2).

Melatonin zřejmě dokáže omlazovat i zpomalovat stárnutí, posílit imunitní systém. Navíc je jedním z nejlepších antioxidantů. Působí změny, které snižují vysoký krevní tlak a výskyt kardiovaskulárních komplikací. Je doporučován i nemocným s Alzheimerovou chorobou. Jeho dostatečná tvorba je současně účinnou prevencí rozvoje této nemoci, která dnes postihuje i mladší věkovou skupinu. Bez melatoninu i mozek hůře funguje, protože rychleji stárne a snadněji se unaví. Podobné procesy ovlivňují i vývoj Huntingtonovy nemoci, která představuje progresivní dědičné neurodegenerativní onemocnění buněk centrální nervové soustavy. Změny jsou lokalizovány na krátkém raménku chromozomu 4. Prozatím neznáme přesné mechanismy změn, které s touto nemocí souvisejí, ale ukázalo se, že tyto změny se přenášejí i na další orgány a tkáně.

Tvorba melatoninu stoupá s poklesem intenzity světla, v období fyziologického spánku, při němž dochází nejenom k regeneraci organismu jako celku, ale i k obnově poškozených buněk. Jak již bylo vzpomenuto, s přibývajícím věkem ubývá, případně zcela zaniká tvorba melatoninu, která by zajistila plnohodnotný a dostatečný spánek i u těchto věkových kategorií. Nedostatek odpočinku v noci nahrazují starší lidé podřimováním ve dne. Večer se tak oddaluje doba, kdy by měli jít přirozeně spát, dochází k narušení biorytmů, zhoršování paměti, fyzické i psychické výkonnosti a i ke snížení obranyschopnosti organismu.

Podávání určitých léků na podporu spánku není u seniorů vhodné. Jde zejména o klasická hypnotika nebo preparáty proti úzkosti. Obě skupiny léků způsobují útlum mozku, a tak zvyšují i riziko pádů a úrazů. Spánek pod jejich vlivem není přirozený a může postrádat nejdůležitější hluboká stadia.



Tito lidé potřebují látku, kterou jejich tělo postrádá, a tou je melatonin, působící jako synchronizátor denních rytmů celého těla a synchronizující je s cyklem světla a tmy.

Ukazuje se, že jeho použití u zdravých lidí a při správném dávkování nevyvolává minimálně po dobu tří měsíců nežádoucí účinky. Ve vhodně volené dávce (0,3–1 mg) může být efektivní pro pracovníky pracující na směny a pro lidi s cirkadiánními poruchami. Užívá-li se několik hodin před spánkem, může posunout biologické hodiny a vytvořit prostředí pro lepší usínání a probouzení na čas.

Melatonin jako antioxidant může zabránit nebo podstatně zlepšit stavy, které jsou vyvolané zvýšenou tvorbou reaktivních forem kyslíku a dusíku, jak již bylo uvedeno výše. Jedná se například o lipoperoxidaci a ovlivnění poruch kardiovaskulárního systému. Snižuje projevy způsobené Parkinsonovou nemocí a zlepšuje celkově její průběh. Ovlivněním procesů stárnutí (je často označován za „hormon (proti) stárnutí“) a snížením hladin reaktivních forem kyslíku může zabraňovat zrychlenému průběhu stárnutí.

Nejvyšší hladiny nacházíme u kojenců (proto také hodně spí), u nichž tento hormon „spolupracuje“ s růstovým hormonem na stimulaci rychlého tělesného vývoje. Vysoká produkce zůstává zachována v rozmezí od jednoho roku věku až do asi 15 let, pak následuje rychlý pokles. Ve věku asi 50 let je jeho produkce pouhou šestinou původní. S postupujícím věkem dále klesá, a to je příčinnou nespavosti a depresí starých lidí.

Omezuje negativní projevy prodloužené adaptace po příjezdu (tzv. jet lag syndrom). Je prospěšný při řešení většiny případů nespavosti, ba dokonce omezuje negativní účinky radiace, snižuje riziko vzniku šedého

zákalu a podporuje imunitu. Uplatňuje se i v případech prokázaného zvýšeného rizika rakoviny prsu i u žen. Významně omezuje negativní projevy chemoterapie při léčbě. Zdá se, že snižuje také hladinu cholesterolu. Výrazně snižuje projevy premenstruálního syndromu a své uplatnění nachází i v kombinaci s minimálními dávkami progesteronu u žen v menopauze. V souvislosti s abnormální nitrací β -amyloidních proteinů v mozku inhibuje jejich vzestup při stárnutí a z těchto důvodů je pravděpodobně vhodným léčivem pro zabránění rozvoje Alzheimerovy nemoci (11) a asi též Huntingtonovy nemoci. Melatonin, zvláště v kombinaci s N-acetyl-L-cysteinem, zabraňuje oxidaci poškozených proteinů v játrech, což bylo prokázáno na hladinách ALT a AST i na aktivitě myeloperoxidázy a normalizaci hladin glutathionu. Navíc je kombinace vhodná pro potlačení celého spektra účinku reaktivních forem kyslíku a dusíku. Uvádí se též, že tato kombinace napravuje enzymatické systémy v játrech, zvláště cytochromu P 420. Dlouho je známé použití melatoninu při toxicitě vyvolané paracetamolem. Působí však protektivně i před toxickými účinky doxorubicinu, cisplatiny, epirubicinu, cytarabinu, bleomycinu, gentamicinu, ciklosporinu, indometacinu, kyseliny acetylsalicylové, ranitidinu, omeprazolu, izoniazidu, fenobarbitalu, karbamazepinu, haloperidolu, cyklofosfamidu a dalších, kdy dochází např. ke zvýšeným hladinám transamináz, trombocytopenii, lipoperoxidaci, nefrotoxicitě apod. (10).

Výrazný pokles melatoninu mohou způsobit i léky, například: kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, indometacin, inhibitory β -adrenergických receptorů (betatablokátory), diazepam, alprazolam, antidepresiva, pravděpodobně i vitamin B₁₂ ve vysokých dávkách a kortikosteroidy. Též řada návyků, jako zvýšený příjem kofeinu, alkohol a tabák.



????

Zvýšenou produkci melatoninu je možné ovlivnit pobytem na intenzivním slunečním světle přes den, což mimo jiné příznivě ovlivňuje četnost výskytu depresí.

Je vhodné doporučit především dobrý fyziologický spánek, vyžadující absolutní tmu. Někdy se doporučuje i horká koupel před spaním: Tento postup může být ale diskutabilní, protože se zvýší prokrvení mozku a tělesná teplota, sníží se únava a dojde nejen ke zvýšení produkce melatoninu, ale také růstového hormonu a může se stát, že spíš neusnete.

Množství melatoninu můžeme ovlivnit i částečně doplněním jeho hladin přirozenou cestou z některých potravin rostlinného původu, např. ovesných vloček, obilných klíčků, ječmene, rýže a případně i potravin s významně vyšším obsahem aminokyseliny tryptofanu (např. mandle, dýňová semínka, sójový sýr tofu a také mořská řasa Spirula, sýr Cottage). Samotný tryptofan, byť v mírně vyšším obsahu, není zárukou podpory tvorby hormonu, protože se řídí jinými regulačními mechanismy, než je samotný příjem výchozí aminokyseliny v relativně malých množstvích. Nedoporučuje se tudíž spoléhat na tryptofan nebo na melatonin obsažený v běžné stravě. Z bylin se uvádí například vhodnost třezalky, šalvěje lékařské a kopretiny řimbaby. Ne náhodou jsou od nepaměti užívány tyto byliny v lidovém léčitelství. Nejvíce melatoninu je v kostřavě rákosovité (*Festuca arundinacea*). Po chemické stránce je melatonin stálý, dobře rozpustný v tucích a částečně rozpustný ve vodě. Z aplikačního hlediska je důležité, že jej lze podávat s potravou, například ve formě nápoje. Přirozenými stimulanty tvorby melatoninu jsou především niacin, resp. niacinamid (vitamin skupiny B). Před spaním je vhodné dodávat tělu pyridoxin (vitamin B6) v dávce okolo 20–50 mg. Z minerálních látek je důležitý vápník spolu s hořčíkem (v dávce před spaním 1 000 mg vápníku a 500 mg hořčíku).

Optimální dávkování spočívá v podání melatoninu asi 60 minut před spaním v dávce od 1 do 3 mg, a to podle situace a v závislosti na subjektivní reaktivitě. Lze ho podávat vždy několik dní po sobě, nebo dokonce i dlouhodobě několik týdnů. V případě, že ráno dochází k rozespalosti, je lepší dávku snížit na polovinu.

Možná, že je výhodnější využívat přirozené zdroje, například výše zmíněné rostliny, ale i mléko krav dojených v noci. Produkci melatoninu v šišince mozkové – kromě usínání v úplné tmě – podporují banány, rajčata, vitaminy skupiny B obsažené např. v droždí, v játrech a v pšeničných klíčcích), vápník (hlavně mořské řasy, luštěniny, brukvovité zeleniny, ořechy a semínka), hořčík (největší obsah má šrucha zelná, mák, červená řepa a kopřiva) a aminokyseliny karnitin a tryptofan (ten je obsažen v tvarohu a mléčných výrobcích, v rybách a v masu krocana, v datlích i v burských oříšcích).

Závěr

Pokud by byly přípravky obsahující melatonin zařazeny mezi léčivé přípravky, respektive léky, musely by před uvedením na trh být u nich provedeny kompletní testy. Nestačí jenom důkaz o nezávadnosti, jak je to například u vitaminů, které jsou prodávány jako doplňky stravy. Taková léčiva by pravděpodobně musela být na lékařský předpis. Není dostatek údajů, které by ospravedlňovaly užívání této látky jako léčiva nebo dokonce léku mládí, jak je často uváděno v reklamách. Naopak je známo, že podávání melatoninu způsobuje změny hladin některých hormonů, a dá se předpokládat, že tyto změny mohou dále ovlivnit fyziologické procesy, na jejichž regulaci se uvedené hormony podílejí. Melatonin může ovlivnit především prolaktin, růstový hormon a luteinizační hormon. Prolaktin například stimuluje růst prsní žlázy, tlumí vyzrání vajíčka ve vaječníku,



a tím i možnost oplodnění a tlumí buněčné imunitní reakce. Luteinizační hormon řídí činnost pohlavních žláz. Působí ve vaječnících na žluté tělísko a na tvorbu hormonů gestagenů, u mužů ovlivňuje tvorbu testosteronu ve varlatech. Růstový hormon pak ovlivňuje růst a metabolismus. Při užívání melatoninu byl zaznamenán i další výskyt nežádoucích účinků, jako například zrychlení tepové frekvence, svědění kůže či pokles tělesné teploty. Z těch závažnějších jsou to již zmíněné změny hladin hormonů, vznik autoimunitní hepatitidy – zánět jater způsobený tvorbou protilátek vlastním tělem, či snížení citlivosti tkání na inzulin (12).

Prozatím není doložena jeho účinnost a v současné době neexistují data o bezpečnosti dlouhodobého užívání melatoninu, a nelze tak odhadnout, jaká rizika by přineslo povolení prodeje přípravků s melatoninem v kategorii potravin – doplňků stravy. S ohledem na výše uvedené důvody nebylo doporučeno užívání přípravků s obsahem melatoninu jako doplňků stravy. Evropská léková agentura se domnívá, že melatonin, který se používá pro léčení spánkových poruch u slepců, by měl být schvalován jako léčivo, čili těmi nejpřísnějšími testy.

LITERATURA

1. Lerner AB, Case JD. Melatonin. Fed Proc 1960; 19: 590.
2. Mikulecký M. Med Monitor 2005; 4: 32.
3. Tan DX, et al. Free Radical Biol Med 2000; 29: 1177.
4. Yellon SM, Longo LD. Amer J Physiol 1987; 252: E79.
5. Maharaj DS, et al. J Pharm Pharmacol 2005; 57: 877.
6. Steindl PE, Finn B, Bendok B, Rothke S, Zee PC, Blei AT. Ann Intern Med 1995; 123: 274.
7. Sauer LA, et al. Life Sci 2001; 68: 2835.
8. Larson ET, et al. Gen Comp Endocr 2004; 136: 322.
9. Drahoňovská H. Vliv světelného znečištění na veřejné zdraví. Dostupné z http://amper.ped.muni.cz/noc/old/zprava_noc (staženo 18. 11. 20015).

Podle odborné literatury lékaři, kteří se zabývají problematikou poruch spánku, uvádějí, že melatonin může pomoci u některých forem nespavosti, které jsou vyvolány špatnou synchronizací vnitřního řízení denního rytmu s astronomickým časem. Vzhledem k tomu, že melatonin působí obecně jako hypnotikum, může pomáhat i u jiných forem nespavosti.

Přes všechny diskuze o účinku melatoninu i s jeho nežádoucími účinky zůstává melatonin určitou nadějí pro všechny, kdo trpí onemocněními vyvolanými stresem, obtížemi plynoucími z nevhodného životního stylu, včetně negativních vlivů životního prostředí, ženy po přechodu. Pomáhá těm, kteří neustále cestují přes kontinenty. Může pomoci i nemocným se závažnějšími onemocněními, jako je glaukom, nemocným s Parkinsonovou chorobou, s roztroušenou mozkomíšní sklerózou, a patrně i dalším např. s Alzheimerovou nebo Huntingtonovou nemocí.

Určitým shrnutím optimální synchronizace je nejenom zlepšený spánek, zlepšený biologický rytmus, ale i zlepšené myšlení a výkonnost. V neposlední řadě pak zlepšený vnitřní pocit bytí. Vědecké poznatky jen potvrzují lidovou moudrost o tom, že spánek léčí.

10. Reiter RJ, et al. J Pharm Pharmacol 2002; 54: 1299.
11. Matsubara E, et al. J Neurochem 2003; 85: 1101.
12. Lanoix D, Lacasse AA, Reiter RJ, Vaillancourt C, Mol. Cell Endocrinol 2012; 1: 348.
13. Rausová P. Bio prospect 2015; 1: 13.
14. Ilnerová H., Bulletin, 27 (3) (online), <http://www.chemicke-listy.cz/Bulletin/bulletin273/melatonin.htm> (staženo 18. 2. 2016).
15. Sumová A, Bakovský T. (2003): <http://www.21stoleti.cz/view.php?cislocianku=2003071824> (staženo dne 18. 2. 2016).