

Melatonina – metabolizm i rola hormonu szyszynki

Melatonin – metabolism and the role of pineal hormone

Paweł B. Szewczyk^{1,A,B,D}, Angelika M. Dziuba^{2,A,B,D}, Elżbieta Poniewierka^{3,E,F}

¹ Wydział Nauk o Zdrowiu, Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu, Opole

² Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław

³ Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław

A – koncepcja i projekt badania, B – gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – analiza i interpretacja danych,

D – napisanie artykułu, E – krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne, ISSN 2082-9876 (print), ISSN 2451-1870 (online)

Piel Zdr Publ. 2018;8(2):135–139

Adres do korespondencji

Paweł B. Szewczyk

e-mail: dietetyk.pawel@gmail.com

Konflikt interesów

Nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.07.2017 r.

Po recenzji: 28.07.2017 r.

Zaakceptowano do druku: 16.09.2017 r.

Streszczenie

Melatonina to hormon wydzielany głównie przez szyszynkę, a odpowiadający przede wszystkim za regulację rytmu okołodobowego ludzi. Powstaje z endogennego tryptofanu, a jej przemiany obejmują 4 etapy, w przebiegu których tworzy się m.in. serotonina. Stężenie melatoniny zależne jest od wieku i warunków oświetlenia – światło niebieskie działa supresyjnie na jej produkcję. U dzieci i osób starszych stężenie melatoniny nie osiąga maksymalnych wartości. U osób dorosłych maksymalne wartości melatoniny stwierdza się pomiędzy północą a godziną 3 nad ranem. Melatonina katabolizowana jest głównie w wątrobie, wydalana wraz z moczem i kałem, a także utlenia się pod wpływem wolnych rodników tlenowych. Biodostępność związku przyjmowanego drogą przewodu pokarmowego to ok. 15%. Wraz z wiekiem wydzielanie endogennej melatoniny spada, głównie za sprawą postępującego wapnienia struktur szyszynki. Do podobnych zaburzeń dochodzi także w przypadku pracy zmianowej. Rozchwianie cyklu okołodobowego może prowadzić do wielu schorzeń, w tym cukrzycy, otyłości i chorób nowotworowych, a za jeden z powodów tego stanu podaje się zaburzenia syntezy i sekrecji melatoniny, co jest przedmiotem badań naukowych.

Słowa kluczowe: melatonina, szyszynka, sen, rytm dobowy, praca zmianowa

DOI

10.17219/pzp/77041

Copyright

© 2018 by Wrocław Medical University

This is an article distributed under the terms of the

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Abstract

Melatonin is a hormone mostly produced in the pineal gland. Its essential role is to regulate human circadian rhythm. Endogenous tryptophan is converted into melatonin. The transformation consists of 4 stages during which the serotonin is produced. The concentration of melatonin depends on age and lighting conditions – blue light suppresses a production of the hormone. In children and the elderly melatonin level never reaches maximum concentration while in adults it is reached between midnight and 3 am. Melatonin is mainly catabolised in a liver and eliminated with urine and faeces. It is also oxidized by free radicals. Bioavailability is about 15% if taken orally. With age, the production of endogenous melatonin decreases, mainly due to the progressive calcification of the pineal gland. Similar disorder is observed in the shift workers. The circadian rhythms disruptions can lead to diabetes mellitus, obesity, and neoplastic diseases. One of the reasons of that is disturbed synthesis and secretion of melatonin, which is a subject of scientific studies.

Key words: melatonin, pineal gland, sleep, circadian rhythm, shift work

Wprowadzenie

Melatonina powstaje z endogennego tryptofanu – aminokwasu aromatycznego, zaliczanego do grupy niezbędnych – głównie w szyszynce, ale niewielkie jej ilości są produkowane w siatkówce oraz soczewce oka, komórkach krwi oraz nabłonku przewodu pokarmowego.¹ Określana jest często hormonem snu, ponieważ koordynuje głównie rytmy dobowe oraz rytmy zegara biologicznego organizmów.²

Stężenie melatoniny wzrasta po zapadnięciu ciemności (w godzinach nocnych), ze względu na to, że supresja produkcji melatoniny indukowana jest bodźcami świetlnymi.² Bodźce te poprzez neurony zwojowe siatkówki zawierające barwnik (melanopsynę) trafiają do jądra nadskrzyżowaniowego (łac. *suprachiasmatici nuclei* – SCN), które przekazuje informację do ośrodków zawiadujących cyklem okołodobowym. W warunkach oświetlenia SCN hamuje czynność jądra przykomorowego, blokując syntezę i sekrecję melatoniny. Wykluczenie źródeł światła przerywa hamujący efekt SCN, co pobudza wytwarzanie i uwalnianie hormonu szyszynki. Melatonina pochodzenia pozaszyszynkowego syntetyzowana jest niezależnie od pory dnia i roku.³

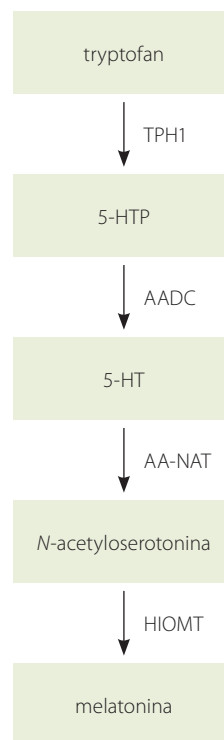
Całość przemian metabolicznych tryptofanu do melatoniny obejmuje 4 etapy, podczas których powstaje m.in. serotonina.⁴ Kluczowymi enzymami biorącymi udział w przemianach serotoniny w *N*-acetylo-5-metoksytryptaminę (melatoninę) są *N*-acetylotransferaza serotoninowa (NAT) oraz transferaza hydroksyindolo-*O*-metylowa (HIOMT).⁵ Uproszczony schemat powstawania melatoniny zaprezentowano na ryc. 1.

Dobowa produkcja melatoniny u osoby dorosłej wynosi ok. 30 µg, a jej stężenie we krwi zależy od pory dnia i roku.⁶ Poziom melatoniny w ustroju zależny jest również od wieku. W pierwszych latach życia (do ok. 3.–5. r.ż.) stężenie hormonu jest niskie, następnie wzrasta i stabilizuje się na stałym poziomie do ok. 35.–40. r.ż. Po osiągnięciu tego wieku produkcja hormonu stopniowo maleje, doprowadzając do znacznego ograniczenia jego stężenia w wieku podeszłym.⁵ Maksymalne stężenie hormonu u osoby dorosłej występuje między północą a godziną 3 nad ranem.⁷

N-acetylo-5-metoksytryptamina jest cząsteczką idealnie rozpuszczalną zarówno w wodzie, jak i tłuszczach. Jest

więc substancją hydrofilną i lipofilną. W organizmie ludzkim nie jest magazynowana – tempo jej uwalniania do krwiobiegu odpowiada prędkości syntetyzowania, jednak wykazano, że gromadzi się w płynie mózgowo-rdzeniowym,⁸ żółci⁹ oraz szpiku kostnym.¹⁰ Swobodnie przenika przez wszelkie bariery organizmu – zarówno barierę krew–mózg, jak i błony komórkowe oraz inne.⁶ Okres półtrwania związku jest krótki i wynosi 2–20 min.¹¹

Receptory melatoniny rozmieszczone są w organizmie w różnych miejscach i obejmują m.in. ośrodkowy układ nerwowy, serce i naczynia tętnicze, nerki, wątrobę, przewód pokarmowy, gruczoł krokowy, skórę, macicę oraz oczy.⁵



Ryc. 1. Schemat powstawania melatoniny (modyfikacja własna)^{4,5}

Fig. 1. Melatonin formation diagram (own modification)^{4,5}

TPH1 – hydroksylaza tryptofanu; 5-HTP – 5-hydroksytryptofan;
 AADC – dekarboksylaza L-aminokwasów aromatycznych;
 5-HT – 5-hydroksytryptamina/serotonina;
 AA-NAT – arylo-alkilo-amino-*N*-acetylotransferaza serotoninowa;
 HIOMT – transferaza hydroksyindolo-*O*-metylowa.

Katabolizm melatoniny

Melatonina katabolizowana jest w hepatocytach z udziałem rodziny enzymów cytochromu P450 (głównie izoenzymów CYP1A1, CYP1A2, ale także CYP2C19 i CYP2C9).¹² Początkowo jest hydroksylowana w pozycji C6, a następnie sulfonowana. Niewielkie jej ilości sprzęgane są z kwasem glukuronowym (w formie niezmienionej lub po demetylacji). W obu przypadkach w efekcie jest wydalana z moczem lub kałem.^{2,13,14} Około 60–70% metabolitów melatoniny wydalane jest z moczem, natomiast ok. 15% z kałem.¹² Innym mechanizmem degradacji melatoniny w organizmie jest jej nieenzymatyczne utlenianie pod wpływem wolnych rodników tlenowych.¹⁴

Rola melatoniny w ustroju

Główną rolą melatoniny jest koordynowanie reakcji organizmu w zależności od oświetlenia i adaptacji do związanych z tym zmiennych warunków. Najsilniejszym bodźcem świetlnym wpływającym na supresję wydzielania melatoniny jest światło niebieskie, które najintensywniej wpływa na melanopsynę siatkówkową. Natężenie oświetlenia jest dodatnio skorelowane z supresją produkcji melatoniny.¹⁵ Kolejnym istotnym czynnikiem zaburzającym cykl okołodobowy, a tym samym wpływającym na wydzielanie melatoniny, jest praca zmianowa, szczególnie w porze nocnej.¹⁶

Zaburzenie cyklu syntezy melatoniny na przestrzeni doby uwidacznia rozregulowanie tzw. zegara biologicznego, które prowadzi do wielu schorzeń, w tym nadciśnienia, otyłości, zespołu metabolicznego i innych chorób cywilizacyjnych.¹⁷

Zaburzenia rytmu dobowego korelują z występowaniem nadciśnienia tętniczego.¹⁸ Podawanie 1 mg melatoniny w porze dziennej osobom zdrowym obniża skurczowe, rozkurczowe oraz średnie ciśnienie tętnicze krwi, obniżając jednocześnie poziom noradrenaliny.^{19,20} Trwająca 3 tygodnie podwójnie zaślepiona, kontrolowana placebo próba u pacjentów z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym pozwoliła udokumentować spadek wartości ciśnienia tętniczego krwi w porze nocnej po podaniu melatoniny.²¹ Jako potencjalny mechanizm hipotensyjnego wpływu melatoniny podaje się jej silne działanie przeciwutleniające²² oraz zwiększenie wpływu wazodylatoryjnego acetylocholinę zależnego od śródbłonna naczyniowego.²³ Innym możliwym mechanizmem jest wzrost syntezy i sekrecji tlenu azotu w ustroju.²⁴

Pracę zmianową uznaje się za czynnik predykcyjny rozwoju otyłości, cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego.^{25–27} U osób narażonych na zmienność rytmu dobowego wykazano supresję produkcji leptyny, uznawanej za hormon sytości, oraz wzrost stężenia insuliny i glukozy w krwiobiegu. U osób chorujących na cukrzycę ograniczenie snu prowadzi do pogorszenia kontroli choroby,²⁸

czego powodem może być zubożenie jądłospisów pacjentów oraz spożywanie przez nich mniejszej ilości różnorodnych pokarmów o niskim stopniu przetworzenia.²⁹

Suplementację melatoniny stosuje się najczęściej w przypadku występowania syndromu *jet lag* (rozchwiania cyklu dobowego spowodowanego podróżą transkontynentalną przebiegającą ze zmianą stref czasowych), u osób niewidomych, pracujących w godzinach nocnych oraz u pacjentów geriatrycznych ze zdiagnozowanym zaburzeniem rytmu dobowego.³⁰ W schorzeniach tych wykorzystuje się podstawowy – pronasenny wpływ hormonu szyszynki na organizm ludzki. Biodostępność melatoniny pochodzącej z suplementacji szacuje się na ok. 15%. Dostępność w przypadku stosowanej w leczeniu formy o przedłużonym uwalnianiu nie została w pełni poznana. Za niską biodostępność melatoniny podawanej doustnie odpowiada efekt pierwszego przejścia przez wątrobę.³¹ Działanie to obejmuje głównie hydroksylację katalizowaną monoooksygenazami, której celem jest transformacja związków lipofilowych w hydrofilowe.³²

Zmienność syntezy melatoniny w ciągu życia człowieka

U płodu synteza melatoniny nie zachodzi. Rozwija się on, korzystając z melatoniny produkowanej w ustroju matki. Organizm noworodka również nie posiada umiejętności syntezy tego hormonu. Zdolność ta wraz z rytmem okołodobowym kształtuje się i wyrównuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia. Następnie wytwarzanie melatoniny wzrasta w ciągu kolejnych lat do osiągnięcia maksymalnych wartości przed okresem dojrzewania, osiągając stężenie ok. 10 pg/mL na dobę.³³ Po osiągnięciu młodzieńczego szczytu (stężenie nocne ok. 200 pg/mL)¹³ z roku na rok stężenie krążącej melatoniny spada. U osób wieku dorosłego osiąga minimalny poziom lub jej synteza całkowicie zanika. Jednym z głównych powodów powyższego procesu jest postępująca mineralizacja struktur szyszynki. Upośledzenie lub zanik jej funkcji jest powodem zaburzenia rytmu okołodobowego u ludzi starszych.³⁴

Podsumowanie

Melatonina jest badana od prawie 100 lat,³⁵ a została zidentyfikowana i nazwana prawie 60 lat temu,³⁶ nadal jednak jej rola nie jest w pełni wyjaśniona. Znany jest jej szeroki i zróżnicowany wpływ na organizm. Podstawowe zadanie hormonu to regulacja rytmów okołodobowych. Reguluje on także czynności układu endokrynnego, m.in. poprzez supresyjny wpływ na tuberalinę – białko powstające w części guzowej przysadki mózgowej, a odpowiedzialne najprawdopodobniej za ekspresję genu prolaktyny oraz hamowanie pulsacyjnego uwalniania gonadoliberyny i/lub hamowanie gonadotropin na poziomie przysadki.^{37,38}

Wpływ hipotensyjny i hipoglikemizujący melatoniny udokumentowano w wielu doświadczeniach.^{19–21,23,39} Działanie przeciwutleniające, onkostaticzne i immunomodulujące – zależne od sytuacji, w jakiej znajduje się organizm – supresyjne bądź pobudzające względem układu odpornościowego to przedmiot dyskusji i badań wielu autorów. Zakłada się ten wpływ poprzez oddziaływanie przeciwutleniające oraz wpływ na pobudzenie lub supresję syntezy cytokin prozapalnych i mediatorów stanu zapalnego.^{40,41} Hormon szyszynki działa jako wymiatacz wolnych rodników, jednocześnie będąc silnym przeciwutleniaczem posiadającym zdolność wpływu na ekspresję genów odpowiedzialnych za syntezę peroksydazy i reduktazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy.⁴² Badania dostarczają coraz więcej dowodów na współwystępowanie rozchwiania równowagi melatoninowej ustroju oraz cyklu okołodobowego z wieloma chorobami – nowotworem piersi, otyłością, zaburzeniami wydzielania insuliny i tolerancji glukozy, a także zespołem metabolicznym.^{15,25–28}

Piśmiennictwo

- Popławski P, Derlacz R. Jak działa melatonina? *Post Bioch.* 2003; 49(1):13–21.
- Brzęczek M, Słonka K, Hyla-Klekot L. Melatonina – hormon o plejotropowym działaniu. *Pediatr Med Rodz.* 2016;12(2):127–133. doi: 10.15557/PIMR.2016.0011.
- Zawilska J, Nowak J, Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen.* 2002;2(4):127–136.
- Skwarło-Sońta K, Majewski P. Melatonina, wielofunkcyjna cząsteczka sygnałowa w organizmie ssaka – miejsca biosyntezy, funkcje, mechanizmy działania. *Fol Med Lodz.* 2010;37(1):15–55.
- Chowdhury I, Sengupta A, Maitra S. Melatonin: Fifty years of scientific journey from the discovery in bovine pineal gland to delineation of functions in human. *Indian J Biochem Biophys.* 2008;45(5):289–304.
- Karasek M. *Szyszynka i melatonina.* Warszawa: PWN; 1997.
- McArthur A, Hunt A, Gillette M. Melatonin action and signal transduction in the rat suprachiasmatic circadian clock: Activation of protein kinase C at dusk and dawn. *Endocrinology.* 1997;138(2):627–634.
- Skinner D, Malpoux B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to galen vein blood recirculating through the choroid plexus. *Endocrinology.* 1999;140(10):4399–4405.
- Tan D, Manchester L, Reiter R, Qi W, Hanes M, Farley N. High physiological levels of melatonin in the bile of mammals. *Life Sci.* 1999;65(23):2523–2529.
- Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarło-Sonta K, Markowska M, Maestroni J. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J Pineal Res.* 2000;28(4):193–202.
- Benarroch E. Suprachiasmatic nucleus and melatonin: Reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology.* 2008;71(8):594–598.
- European Medicines Agency. Assessment report for Circadin. Evaluation of Medicines for Human Use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000695/WC500026808.pdf. Zaktualizowano 2007. Dostęp 12.07.2017.
- Paakkonen T, Makinen T, Leppaluoto J, et al. Urinary melatonin: A noninvasive method to follow human pineal function as studied in three experimental conditions. *J Pineal Res.* 2006;40(2):110–115.
- Pandi-Perumal S, Srinivasan V, Maestroni G, Cardinali D, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 2006;273(13):2813–2838.
- Aube M, Roby J, Kocifaj M. Evaluating potential spectral impacts of various artificial lights on melatonin suppression, photosynthesis, and star visibility. *Plos ONE.* 2013;8:e67798. doi:10.1371/journal.pone.0067798.
- Bracci M, Manzella N, Copertaro A, et al. Rotating-shift nurses after a day off: Peripheral clock gene expression, urinary melatonin, and serum 17- β -estradiol levels. *Scand J Work Environ Health.* 2014;40(3):295–304. doi:10.5271/sjweh.3414.
- Erren T, Reiter R. Light Hygiene: Time to make preventive use of insights – old and new – into the nexus of the drug light, melatonin, clocks, chronodisruption and public health. *Med Hypoth.* 2009;73(4):537–541. doi:10.1016/j.mehy.2009.06.003.
- Scheer F, Hilton M, Mantzoros C, Shea S. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(11):4453–4458. doi:10.1073/pnas.0808180106.
- Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Maschio E, Melis GB. Influences of melatonin administration on the circulation of women. *Am J Physiol.* 1998;274(2 Pt 2):335–338.
- Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am J Cardiol.* 1999;83(9):1417–1419.
- Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension.* 2004;43(2):192–197.
- Girouard H, Chulak C, Lejossec M, Lamontagne D, de Champlain J. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2001;19(8):1369–1377.
- Anwar MM, Meki AR, Abu Rahma HH. Inhibitory effects of melatonin on vascular reactivity: Possible role of vasoactive mediators. *Comp Biochem Physiol (Part C).* 2001;130(3):357–367.
- Simko F, Paulis L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. *J Pineal Res.* 2007;42(4):319–322. doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00436.x.
- Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27 485 people. *Occup Environ Med.* 2001;58(11):747–752.
- Antunes L, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo M. Obesity and shift work: Chronobiological aspects. *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):155–168.
- Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med.* 2012;4(129):129–143. doi: 10.1126/scitranslmed.3003200.
- Knutson K, Ryden A, Mander B, van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1768–1774.
- Grandner M, Jackson N, Gerstner J, Knutson K. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite.* 2013;64:71–80.
- Zawilska J. Melatonina – hormon o działaniu pronasennym. *Bromat Chem Toksykol.* 2008;41:224–228.
- Mikołajczyk M.: Rola melatoniny w cukrzycy typu 2. *Diabetol Klin.* 2013;2(4):136–143.
- Murray R, Granner D, Rodwell V. *Biochemia Harpera ilustrowana.* Warszawa: PZWL; 2008.
- Grivas T, Savvidou O. Melatonin the “light of night” in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2007;2(6). doi: 10.1186/1748-7161-2-6.
- Zawilska J, Skene D, Arendt J. Review: Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009;61(3):383–410.
- McCord C, Allen F. Evidence associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *J Exp Zool.* 1917;23(1):207–224.
- Lerner A, Case J, Takahashi Y, Lee T, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc.* 1958;80(10):2587. doi:10.1021/ja01543a060.
- Juszczak M, Michalska M. Wpływ melatoniny na syntezę i wydzielanie prolaktyny, hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH). *Postepy Hig Med Dosw (online).* 2006;60:431–438.
- Espino J, Pariente J, Rodriguez A. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders. *World J Diabetes.* 2011;2(6):82–91.

39. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, Matas Z, Laudon M, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: A randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:307–313.
40. Carrillo-Vico A, Guerrero J, Lardone P, Reiter R. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine.* 2005;27(2):189–200.
41. Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(12):1844–1852.
42. Reiter R, Tan D, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress: A review. *J Biomed Sci.* 2000;7(6):444–458.