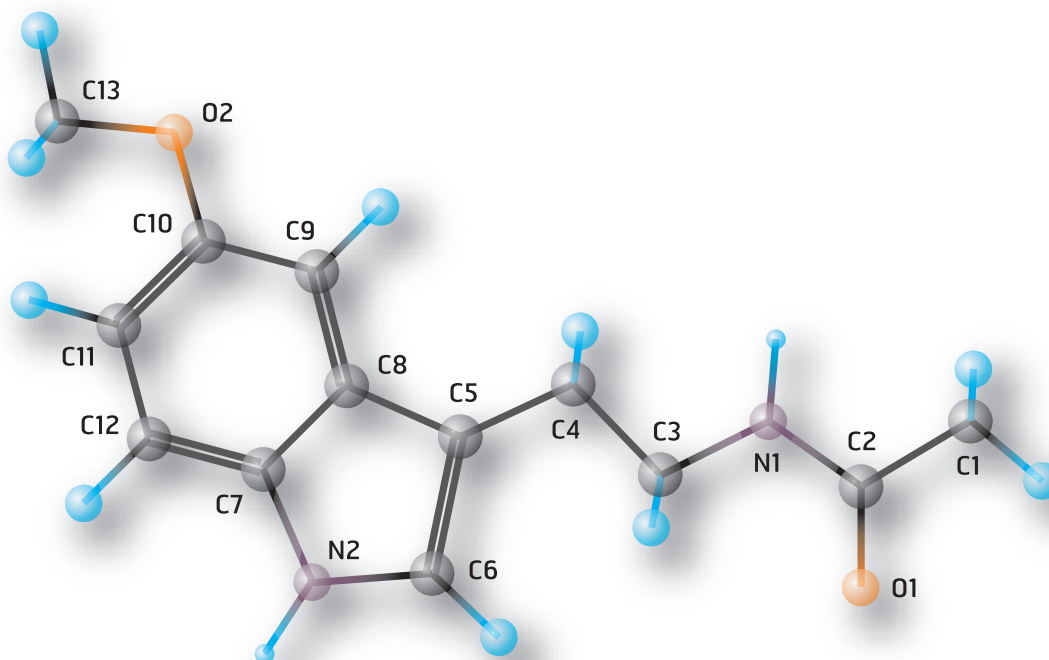


Μελαντονίνη

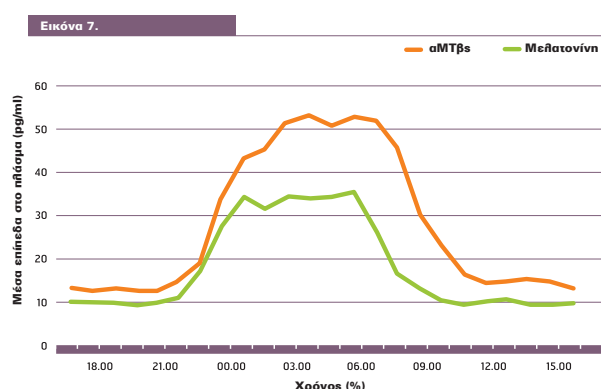
12



Εικόνα 5. Στερεοχημική δομή της μελαντονίνης

Η μελαντονίνη (N-ακετυλο-5-μεθοξυ-τρυπαμίνη) παράγεται από το κωνάριο (επίφυση) κατά τη διάρκεια της νύκτας μέσω μιας οδού κατευθυνόμενης από το ΥΧΠ.⁹ Στην βιοσύνθεση της μελαντονίνης, η τρυπτοφάνη υδροξυλιώνεται σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη, που με τη σειρά της αποκαρβοξυλιώνεται σε 5-υδροξυτρυπαμίνη (σεροτονίνη). Η σεροτονίνη μετατρέπεται σε πρόδρομο της μελαντονίνης και στον μεταβολίτη της, N-ακετυλο-σεροτονίνη,⁷¹ ο οποίος μεθυλιώνεται ώστε να παραχθεί μελαντονίνη.⁷² Η σύνθεση της μελαντονίνης πραγματοποιείται από ερεθίσματα που προέρχονται από το ΥΧΠ κατά τη διάρκεια του σκότους και αναστέλλεται από το περιβάλλον φωτός το οποίο προσλαμβάνεται από τον αμφιβληστροειδή. Κατά συνέπεια, η ενδογενής μελαντονίνη εκκρίνεται λίγο μετά την έναρξη του σκότους, κορυφώνεται στο μέσον της νύκτας και στη συνέχεια βαθμιαία μειώνεται κατά τη διάρκεια της νύκτας.⁷³ Η μελαντονίνη δρα σαν ένα ενδογενές σήμα σκότους στον οργανισμό και έτσι αναρυθμίζει το βιολογικό ρολόι,¹⁴ προάγοντας και ρυθμίζοντας τον ύπνο κατά τρόπο φυσιολογικό.⁷³

Η μελαντονίνη είναι ένας σημαντικός φυσιολογικός

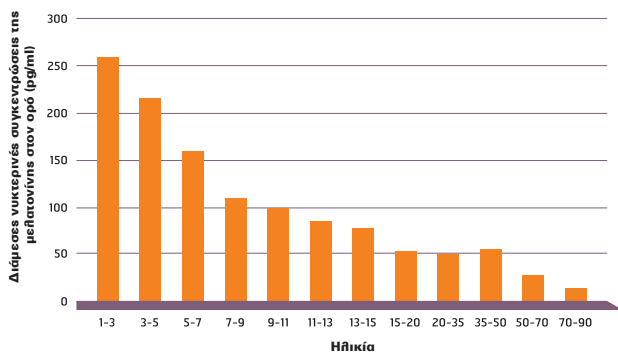


Τα επίπεδα της μελαντονίνης και των μεταβολιτών της στην κυκλοφορία του αίματος σε διαφορετικές στιγμές κατά τη διάρκεια της ημέρας.⁷⁴

ρυθμιστής του ύπνου. Ο κirkάδιος ρυθμός της σύνθεσης και της έκκρισης της μελαντονίνης συσχετίζεται στενά με τον ρυθμό του ύπνου τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε τυφλά άτομα.^{75,76} Η απότομη αύξηση της επιθυμίας για ύπνο τη νύκτα (που επίσης ορίζεται ως άνοιγμα της πύλης ύπνου)⁷⁷ συνήθως παρατηρείται δύο ώρες μετά την έναρξη της ενδογενούς παραγωγής μελαντονίνης στον άνθρωπο.⁷⁸

Η γήρανση, η ύπαρξη ορισμένων νόσων (όπως η πρωτοπαθής εκφύλιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η διαβητική νευροπάθεια, κάποιοι τύποι νεοπλασιών, η νόσος του Alzheimer) και ορισμένα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των β-αποκλειστών, της κλονιδίνης, της ναλοξόνης και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων) καταργούν τη νυκτερινή παραγωγή μελατονίνης και συσχετίζονται με επιβάρυνση της λειτουργίας του ύπνου.⁷⁸

Εικόνα 8.



Συσχετιζόμενα με την ηλικία νυκτερινά επίπεδα μελατονίνης ορού (μετά τα 89)

Η χορήγηση μελατονίνης κατά τη διάρκεια της ημέρας (όταν τα επίπεδά της στο αίμα είναι ελάχιστα) οδηγεί στην επαγωγή της κόπωσης και της υπνηλίας.⁷⁹ Πρόσφατες λειτουργικές μελέτες απεικόνισης εγκεφάλου δείχνουν ότι η μελατονίνη επηρεάζει τα πρότυπα δραστηριότητας στον εγκέφαλο κατά τρόπο όμοιο με εκείνο του ύπνου.^{80,81} Οι μελέτες αυτές δείχνουν τις επαγόμενες από τη μελατονίνη δράσεις στον οπίσθιο – μέσο ινιακό φλοιό, τον ακουστικό φλοιό και τον παραϊππόκαμπο. Παρόμοιες αλληλαγές παρατηρούνται όταν συγκρίνουμε τους τύπους ενεργοποίησης του εγκεφάλου τη νύκτα, όταν αυξάνεται η τάση για ύπνο, με τους τύπους ενεργοποίησης το απόγευμα^{80,81} και την εμμηλοκή που έχουν αυτά τα δίκτυα του εγκεφάλου στην "διάνοξη της πύλης του ύπνου" κατά την νύκτα. Η μελατονίνη, όταν χορηγείται αρκετές ώρες πριν την επίτευξη των ενδογενών νυκτερινών μέγιστων επιπέδων φέρνει αποτελεσματικά πιο κοντά την ώρα του ύπνου σε άτομα με σύνδρομο καθυστερημένης φάσης ύπνου (delayed sleep phase syndrome, DSPS) και ρυθμίζει τον κύκλο ύπνου-αφύπνισης στο 24ωρο στα τυφλά άτομα. Σε ορισμένα τυφλά άτομα, η μελατονίνη

φαίνεται ότι ρυθμίζει πλήρως το ρολόι τους. Χάρη στην δράση να προάγει τον ύπνο, η μελατονίνη μπορεί να βελτιώσει τον ύπνο σε άτομα που εργάζονται σε νυκτερινές βάρδιες και που προσπαθούν να κοιμηθούν κατά τη διάρκεια της ημέρας (14). Αξίζει να σημειωθεί ότι η μελατονίνη ενισχύει τις δράσεις των ρυθμιστών των GABA-A υποδοχέων (δηλ. βενζοδιαζεπινούχων και μη βενζοδιαζεπινούχων υπνωτικών)^{82,83} και η συγχορήγηση μελατονίνης κατά τη διάρκεια της περιόδου στέρσης είναι επομένως χρήσιμη για να διευκολυνθεί η διακοπή των υπνωτικών φαρμάκων.⁸⁴

Υπάρχει στενή αλληλεπίδραση μεταξύ του κύκλου ύπνου - αφύπνισης και άλλων κινεμάτιων ρυθμών όπως είναι η θερμοκρασία του οργανισμού, η αρτηριακή πίεση, ο ρυθμός του ανοσοποιητικού και οι ορμονικοί ρυθμοί, που οδηγούν στην βελτιστοποίηση της εσωτερικής χρονικής σειράς. Με την ηλικία, το κινεμάτιο σύστημα επιδεινώνεται⁸⁵ και η παραγωγή της μελατονίνης το βράδυ επίσης μειώνεται.⁸⁶⁻⁹¹ Παράλληλα, ο επιπολασμός των διαταραχών ύπνου αυξάνει. Επιπλέον, οι σχετιζόμενες με την ηλικία αλληλαγές στα πρότυπα ύπνου, ο αυξημένος επιπολασμός διαταραχών της αναπνοής και άλλων δευτεροπαθών διαταραχών του ύπνου, η ύπαρξη παθολογικής και ψυχιατρικής νόσου, οι παρενέργειες των φαρμάκων και ψυχοκοινωνικών παραγόντων συνεργούν στην συνολική αύξηση του επιπολασμού της αϋπνίας.^{92,93}

Οι σχετιζόμενες με την ηλικία πρώιμες διαταραχές στην παραγωγή μελατονίνης συσχετίζονται με τις διαταραχές στον κύκλο ύπνου-αφύπνισης.^{94,95} Χαμηλότερη παραγωγή μελατονίνης παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω οι οποίοι υπέφεραν από κακής ποιότητας ύπνο σε σύγκριση με τα υγιή ηλικιωμένα άτομα χωρίς τέτοιο πρόβλημα.^{96,97}

Αν ληφθεί υπόψη η επικράτηση του κινεμάτιου ωρολογίου και της μελατονίνης στον καθορισμό της ώρας του ύπνου, είναι πιθανόν η αϋπνία να σχετίζεται με διαταραχές στα επίπεδα μελατονίνης. Επομένως μείωση της μελατονίνης που συσχετίζεται με την ηλικία (ή με νόσο) σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (φυσικούς και ψυχολογικούς) οι οποίοι επιβαρύνουν τον ύπνο σε άτομα προχωρημένης ηλικίας, μπορεί να φθάσει σε επίπεδο το οποίο να είναι τόσο χαμηλό ώστε να διαταράσσεται η καλή ποιότητα ύπνου. Η θεραπεία με μελατονίνη μπορεί να αναπληρώσει την ανεπάρκεια της ενδογενούς ρυθμιστικής ορμόνης του ύπνου, βελτιώνοντας με τον τρόπο αυτό την ποιότητα του ύπνου.

Μελατονίνη

Μπορεί επίσης να ενισχύσει τη λειτουργικότητα του κirkάδιου ρολογιού ώστε η αύξηση στην τάση ύπνου να βρίσκεται σε αρμονία με τον κύκλο της κοινωνικής δραστηριότητας.⁹⁶

Η μελατονίνη έχει εξετασθεί εκτεταμένα σαν μια θεραπεία για διάφορους τύπους αϋπνίας,⁹⁹ διαταραχές του κirkάδιου ρυθμού^{100,101} και διαταραχές της συμπεριφοράς, καθώς και διαταραχές του ύπνου REM που συσχετίζονται με άλλες νευρολογικές διαταραχές.¹⁰² Πολλές από αυτές τις μελέτες έχουν συναντήσει προβλήματα όπως η ευρεία ποικιλία σκευασμάτων και δόσεων μελατονίνης και οι ηλικίες των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες αλλά και η ασυνέπεια των αποτελεσμάτων και η ανεπαρκής στατιστική ισχύς.^{103,104} Σε μία πρόσφατη εκτεταμένη μετα-ανάλυση δημοσιευμένων βιβλιογραφικών δεδομένων, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε υγιή άτομα ή άτομα χωρίς σημαντική παθολογική κατάσταση εκτός της αϋπνίας, η θεραπεία με μελατονίνη μείωσε σημαντικά τη διάρκεια ύπνου κατά 3,9 min (95% CI [2,5, 5,4]) και η απόδοση του ύπνου αυξήθηκε κατά 3,1% (95% CI [0,7, 5,5]) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Μία άλλη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μελατονίνη μείωσε την διάρκεια ύπνου σε ασθενείς με αϋπνία (σταθμισμένη μέση διαφορά -7,2 λεπτά, 95% CI, -12,0, -2,4).^{103,104}

Μηχανισμός δράσης

Η μελατονίνη ασκεί πολλές από τις φυσιολογικές της δράσεις αλληλεπιδρώντας με τους υποδοχείς MT1 και MT2 της κυτταρικής μεμβράνης και των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών όπως είναι η κινίνη αναγωγή 2 (επίσης ορίζεται ως MT2) η καλμοδουλίνη και η τουμπουλίνη), επιπλέον της σχετικής αντιοξειδωτικής της δράσης. Οι υποδοχείς μελατονίνης MT1 και MT2 είναι οι συζευγμένοι με υποδοχείς G πρωτεΐνης, οι οποίοι εκφράζονται σε διάφορα σημεία του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του ΥΧΠ, του ιπποκάμπου, του φλοιού της παρεγκεφαλίδας, του προμετωπιαίου φλοιού, των βασικών γαγγλίων, της μέλαινας ουσίας, της καλύπτρας, του γωνιώδους πυρήνα και των οριζόντιων, των βραχύνων και των γαγγλιονικών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Οι MT1 και MT2 υποδοχείς επίσης εκφράζονται στα περιφερειακά όργανα (όπως είναι ο μαστός, το γαστρεντερικό σύστημα, τα αιμοφόρα αγγεία, το ήπαρ, οι νεφροί και η ουροδόχος κύστη, οι ωθήκες, οι όρχεις, ο προστά-

της, το δέρμα και το ανοσοποιητικό σύστημα).^{105,106}

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών οδηγεί στη ρύθμιση της αλληλεπίδρασης του ενδογενούς ωρολογίου, στη ρύθμιση του ύπνου, των κirkάδιων ρυθμών (π.χ. θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση και ορμόνες), στη ρύθμιση της λειτουργίας του αμφιβληστροειδούς και τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.^{73,105} Δρώντας στους υποδοχείς του ΥΧΠ, η μελατονίνη μπορεί να οδηγήσει το κirkάδιο ρολόι να εναρμονιστεί με τον περιβαλλοντικό κύκλο ημέρας-νύκτας και να ενισχύσει τις λειτουργίες του.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Για την δράση της μελατονίνης αναφορικά με τη μείωση των αφυπνίσεων και την αύξηση της τάσης για ύπνο μεσοδιαβίτη πιθανότατα η εκλεκτική αγγειοδιαστολή των άπω δερματικών περιοχών με επακόλουθη απώλεια θερμότητας που οδηγεί σε χαμηλότερη θερμοκρασία στον κορμό και στον εγκέφαλο.¹¹⁰ Η ύπαρξη των υποδοχέων MT1 και MT2 στον ΥΧΠ και στον ιπποκάμπο και οι φυσιολογικές δράσεις της μελατονίνης στις περιοχές αυτές εμπλέκουν τους υποδοχείς αυτούς στη ρύθμιση του ύπνου και του κirkάδιου ρυθμού και ίσως στην σταθεροποίηση της μνήμης.^{80,111}