

Melatoniin ja uni

44

MELATONIIN JA UNI

Uni on fundamentaalselt vajalik nii inimese vaimse kui ka füüsilise tervise jaoks. Ebapiisava unega suureneb risk ülekaalulisuse, diabeedi, südamehaiguste ja depressiooni tekkeks.



Angela Oravas

farmatseut

Benu Põhja Rimi Apteek



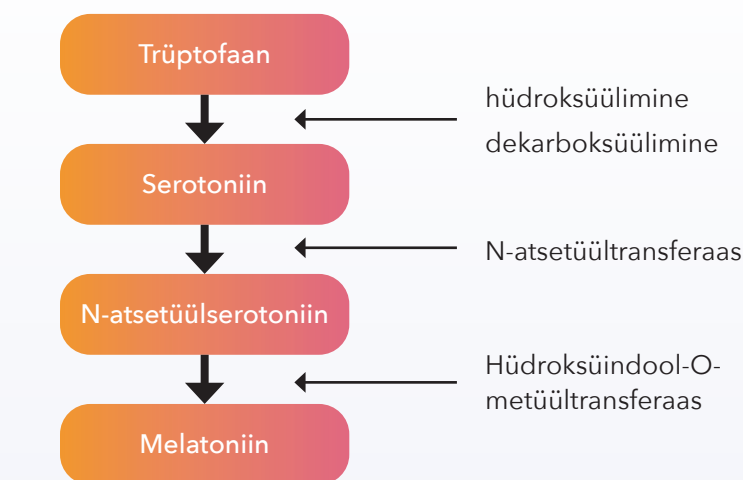
Ülle Tamming

farmatseudi õppekava
õppejõud-kaaslektor

Tallinna Tervishoiu Kõrgkool

Krooniliste uneprobleemidega inimestel on suurenenud eelsoodumus psühhiaatriliste seisundite tekkeks, nagu depressioon, ärevus ja sõltuvust tekitavate ainete kuritarvitamine.¹ Unetus levib kõige enam eakate inimeste seas ning on peamine füüsilise ja vaimse tervise kahjustuste põhjus. Ligi 30–40% täiskasvanud elanikkonnast kannatab kerge kuni raske unetusprobleemi all.²

Melatonin ehk N-atsetüül-5-metoksü-trüptamiin on endogeenne hormoon, mida enamasti toodab ja eritab käbinääre öösiti.¹ Melatoniini sünteesimine



Joonis 1. Melatoniini süntees trüptofaanist.³

inimorganismis algab käbikeharakudest. Hormooni sünteesimiseks muundavad käbikeharakud esmalt veres oleva trüptofaani hüdrosüülimise ja dekarboksüülimise teel serotoniiniks (vt joonis 1).³

Järgmisena muudab N-atsetüültransferaas serotoniini N-atsetüülserotoniiniks. Seejärel metüülitakse N-atsetüülserotoniin hüdrosüüindool-O-metüültransferaasi toimel melatoniiniks.³

Kuni 1960. aastate keskpaigani arvati, et melatonin eritub ainult käbinäärme kaudu. Nüüdseks on aga teada, et melatoniini sünteesitakse ka teistes elundites ning kudedes, sealhulgas silma võrkkestas, luuüdis, immuunsüsteemis, seedetrakti serotoniini tootvates rakkudes ja naharakkudes. Melatoniini sünteesi ja sekretsiooni reguleerib käbinäärmes asuv närvirakkude kogumik. Peale sünteesimist eraldub melatonin vereringesse ja jaotub kehavedelikesse, muu hulgas ka sülgel, uriini, spermasse, lootevedelikku ja rinnapiima. Nii toimib melatonin keha bioloogilise ööpäevase rütmi seadjana.³

Melatoniinil on oluline roll ööpäevase rütmi ehk 24-tunnise sisemise kella ajastamises ja inimese une-ärkveloleku tsükli reguleerimises.⁴ Samuti osaleb melatonin puberteedieas nooruki arengus ning pimedaja ja valge aja muutu-

sega kohanemise reguleerimises. Melatoniini füsioloogilised toimed on mitmesugused, sellel on antioksidantne, antidepressiivne, anksiolüütiline, antinotsitseptiivne, neuroprotektiivne, antiinflammatoorne ja vererõhku langetav toime.⁵

Melatoniini sekretsiooni reguleeriv süsteem on kompleksne. Melatoniini sünteesi kontrollib nii endogeenne ööpäevane kell kui ka valgus, mis on melatoniini tootmise domineeriv keskkonnategur. Lisaks on melatoniini sünteesiks inimorganismis vaja prekursorit – asendamatut aminohapet trüptofaani, aga ka sujuvalt toimivat kaskaadi mitme ensüümi kaasabil, milles esiteks moodustub serotoniin ja seejärel melatonin. Mitmed vitamiinid ja mineraalained toimivad nendes protsessides kaasfaktorite ja aktivaatoritena, mistõttu võib vajalike toitainete puudus sünteesi piirata.⁶ Lisaks on veel tegureid, mis mõjutavad trüptofaanist melatoniini teket. Krooniline stress, infektsioonid ning muutused soolestiku mikrobiomis võivad vähendada trüptofaanist serotoniini tootmist ja seeläbi ka melatoniini tootmist.⁷

Melatoniini sünteesitakse organismis vastuseks pimedusele, süntees suureneb öhtuti kella 8–10 ajal. Melatoniini kõrgeim kontsentratsioon veres saavutatakse

kella 12–3 vahel öösel, sõltumata hetkelisest unefaasist. Pärast seda melatoniini sünteesimine väheneb järk-järgult, jäädes madalaks terve päeva jooksul. Ligikaudu 80% melatoniinist sünteesitakse organismis öösel, kontsentratsioon seerumis varieerub tavaliselt 100–200 pg/ml vahel. Päeval on aga melatoniini kontsentratsioon seerumis madal, jäädes tavaliselt 10–30 pg/ml vahele.³

Endogeense melatoniini tase organismis muutub terve elu vältel. Imikutel hakkab melatoniini tootmine organismis 3–4 kuu vanuselt. Melatoniini tase suureneb järk-järgult lapsepõlves, saavutades haripunkti umbes 8–10 aasta vanuselt. Melatoniini süntees hakkab vähenema puberteedieas, eriti aga peale 40.–45. eluaastat. 70-aastaselt inimesel moodustab melatoniini tase vaevalt 10% puberteediea tasemest.³

Arvestades unetuse ravis kasutatavate ravimite arvukaid kõrvaltoimeid, võib lisaks melatoniini preparaatide tarbimisele kasu olla teadlikust toitumisest melatoniini

ja selle prekursori trüptofaani sisaldavate toiduainetega, mis võib olla mittefarmakoloogiline võimalus unekvaliteedi parandamiseks.⁸

Melatoniini leidub paljudes toiduainetes, hormooni kontsentratsioon ulatub pikogrammidest

des trüptofaanist.⁸ Melatoniini leidub taimset päritolu toiduainetest tomatites, oliivides, pähklites, puuviljades, seemnetes, teraviljas, viinamarjades, kirssides, maasikates, kiivides jt. Huvitav on, et melatoniini leidub ka kohviubades, kuid

Melatoniinil on oluline roll ööpäevase rütmi ehk 24-tunnise sisemise kella ajastamises ja inimese une-ärkveloleku tsükli reguleerimises.⁴

milligrammideni grammi kohta. Loomset päritolu toiduainetes on melatoniini kõrgeimad kontsentratsioonid munas, lihas, kalas, looma- ja inimese rinnapiimas. 1995. aastal tehti kindlaks melatoniini (fütomelatoniin) leidumine ka taimedes. Nii nagu loomses organismis, algab serotoniini ja melatoniini biosüntees ka taime-

kohvi üldine toime ringleva melatoniini kontsentratsioonile erineb, kuna kohv sisaldab kofeiini, mis vähendab endogeense öise melatoniini taset.⁶ Lisaks kofeiinile vähendab ka endogeense melatoniini sekretsiooni alkohol, aspiriin, ibuprofeen ja beeta-blokaatorid.¹² Et ennustada melatoniini stabiilsust toidu töötlemisel ja säilita-



misel, on uuritud mitmete tegurite nagu temperatuuri, valguse ja õhuga kokkupuute ning pH taseme mõju melatoniini vesilahusele ja puuviljamahladele. Suurim mõju melatoniini stabiilsusele on temperatuuril. Melatoniini lagunemine lahustes on 4 °C juures väiksem kui toatemperatuuril. Uuringute kohaselt suureneb melatoniini lagunemine ja väheneb poolväärtusaeg temperatuuri tõustes. Melatoniini lahuse kuumutamisel 60 °C juures oli algne kontsentratsioon 9,21 pg/ml, kaksteist tundi hiljem aga 6,7 pg/ml. 90 °C juures oli melatoniini kontsentratsioon alguses 6,51 pg/ml ja kaksteist tundi hiljem ainult 0,8 pg/ml. Seega mõjutab temperatuur oluliselt melatoniini lagunemist. Lisaks täheldati, et melatoniini lagunemine võib suurendada kokkupuutel nii valguse kui õhuga märkimisväärselt. Melatoniini sisaldavate toiduainete tarbimisel tuleks arvesse võtta eespool mainitud tegureid.⁹

Melatoniini enteraalne manustamine

Melatoniinipreparaatide enteraalset manustamist on melatoniini biosaadavus ~ 15%, kuna esmane maksapassaaž on 85%. Valkudega seondumine on ligikaudu 50–60%. Melatoniin läbib kiiresti hematoentsefaalbarjääri ja platsentat. Melatoniin toimib MT1 ja MT2 retseptoritele. Melatoniini enteraalset manustamist korraldab peab arvestama, et fluvoksamiin, tsimetidiin, östrogeenid, kinoloonid on maksa tsütokroom P450 CYP1A ja CYP1A2 ensüümi inhibiitorid ja võivad tugevdada melatoniini toimet. CYP1A2 indutseerijad (näiteks karbamasepiin ja rifampitsiin) ja nikotiin võivad põhjustada aga melatoniini plasmakontsentratsiooni vähenemist. Melatoniini kasutamine ei ole soovitatav bensodiasepiini ja uinutitega, kuna kõrvaltoimed nagu hommikune unisus, pearinglus, iiveldus ja segadusseisundid sagenevad. Farmakodünaamilistest koostoimetest

on leitud ka antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel (eelkõige kaltsiumikanali blokaatorite kasutamisel) vererõhu ja südame löögisageduse tõusu ning varfariini antikoagulantse toime tugevnemist. Melatoniini ei ole soovitatav kasutada autoimmuunhaigustega patsientidel. Aeg-ajalt on kirjeldatud autoimmuunhaiguse ägenemist.¹⁰

Melatoniini kasutamine ajavahestressi raviks

Ajavahestressiks ehk *jet-lag*-sündroomiks nimetatakse unehäiret, mida inimene kogeb pärast kiiret reisimist läbi mitme ajavööndi.¹¹ Sümptomid annavad tavaliselt märku, kui on ületatud 3–5

aktiivsuse langusest, mis võib olla unehäirete suurema esinemissageduse põhjuseks.⁸ Eakatel inimestel soovitatakse kasutada võimalikult väikeses annuses konventsionaalselt vabanevat melatoniini, et imiteerida melatoniini normaalset ööpäevarütmi.¹³ Melatoniini sobib vanematel inimestel ka pikaajaliselt kasutada. Melatoniini teraapia on näidanud, et aitab vanemate inimeste unetuse ravimisel, tõstes seeläbi une kvaliteeti.²

Melatoniini kasutamine laste unehäirete korral

Ligi 10–25% lastest ja noorukitest kogeb probleeme unega, sealhulgas raskusi magama jäämisega või katkendliku unega. Unetuse

Krooniline stress, infektsioonid ning muutused soolestiku mikroobioomis võivad vähendada trüptofaanist serotoniini tootmist ja seeläbi ka melatoniini tootmist.⁷

ajavööndit.¹² Tavalised ajavahestressi sümptomid on unetus, liigne päevane unisus, halb enesetunne, seedetrakti häired järgnevatel päevadel. Sümptomid on tingitud sellest, et keha bioloogiline ööpäevane rütm on uuest kohalikust ajavööndidifaasist väljas. Ajavahestressi sümptomid püsivad tavaliselt üks päev iga ületatud ajavööndi kohta, kuni keha suudab oma ööpäevase kella ümber seada.¹¹ Ajavahestressi korral tuleks melatoniini võtta kaks tundi enne magamaminekut uues sihtkohas.¹²

Melatoniini kasutamine eakate unehäirete korral

Melatoniini endogeenne tase organismis väheneb vananedes. See võib olla tingitud silma klaaskeha valguse tajumise vähenemisest ja käbikemehaanika füsioloogilise

sümptomid võivad lastel väljenduda nii väsimuse, tähelepanuhäirete, ärrituvuse, energiapuuduse kui närvilisusena. Unetusel ei ole halb mõju mitte ainult lapsele, vaid kogu perekonnale.¹⁴ Laste puhul tuleks läheneda unehäiretele individuaalselt, vaadates iga isikut ja tema raviteraapiat eraldi. Kirjanduse järgi on uuringutes kasutatud ja soovitatav melatoniini annus kooliealistele lastele ja noorukitele 1–5 mg², kuid kuna melatoniini ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel ei ole tõestatud¹⁰, siis melatoniini saab unehäire raviks lapsele soovitada ainult arst.

Suur tähtsus on ka korraldada unehügieeni. Unehügieeni tagamiseks tuleks luua lapsele korraldada rutiin ehk kindel magamamineku kellaeg ja hommikune ärkamisaeg. Lisaks on soovituslik tekitada lap-



sele pime ja vaikne magamistuba, vältida nälga ja söömist ning sinise valguse allikaid nagu televiisor, arvuti, mobiiltelefon enne magamaminekut.¹⁴

Korraliku unehügieeni tagamiseks võib olla kasu ka mitmekesisest toitumiskavast. 2–6-aastaste laste puhul on tehtud uuringuid unekvaliteedi ja trüptofaanirikka hommikusöögi vahelisest seosest. Uuringutes jälgiti laste igapäevase hommikusöögi koostist, hommikust ja päevast valgusega kokkupuudet ning und. Leiti, et trüptofaanirikka hommikusöögi tarbimine ja valgusega kokkupuude oli seotud suurema melatoniini sekretsiooni ja une kergema algusega järgmisel ööl. Oluline oli ka päeval ajal valgusega kokkupuude, et öösel tekiks organismis suurem melatoniini süntees.¹⁵

Uuringute tulemused näitavad, et une puhul võivad isegi minimaalsed bioloogilise sisemise kella talitlushäired mõjutada kogu keha füsioloogiat, põhjustades une alguse

ooteaja pikenemist, unefaaside viivitusi, sagedasi öiseid ärkamisi ja une efektiivsuse vähenemist. Seega võib õige unehügieeni ööpäevase mustri taastamiseks piisata sihipärasest valgusega kokkupuutest ja kronobiootiliste ainete, näiteks melatoniini kasutamisest, mis mõjutab bioloogilist ööpäevarütmi ning aitab taastada õiget une-ärkveloleku tsükli.¹⁶ 🍀

Kasutatud kirjandus

1. Xie, Z., Chen, F., Li, W. A., Geng, X., Li, C., Meng, X., Feng, Y., Liu, W., & Yu, F. (2017). A review of sleep disorders and melatonin. *Neurological Research*, 39(6), 559–565. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.131586>.
2. Cardinali, D. P., Srinivasan, V., Brzezinski, A., & Brown, G. M. (2012). Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *Journal of Pineal Research*, 52(4), 365–375. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x>.
3. Poza, J. J., Pujol, M., Ortega-Albás, J. J., & Romero, O. (2022). Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología*, 37(7), 575–585. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.002>.
4. Ferlazzo, N., Andolina, G., Cannata, A., Costanzo, M. G., Rizzo, V., Currò,

- M., Ientile, R., & Caccamo, D. (2020). Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants*, 9(11), 1088. <https://doi.org/10.3390/antiox9111088>.
5. Emet, M., Ozcan, H., Ozel, L., Yayla, M., Halici, Z., & Hacimuftuoglu, A. (2016). A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *The Eurasian Journal of Medicine*, 48(2), 135–141. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.0267>.
6. Peuhkuri, K., Sihvola, N., & Korpela, R. (2012). Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food & Nutrition Research*, 56(1), 17252. <https://doi.org/10.3402/fnr.v56i0.17252>.
7. Höglund, E., Øverli, Ø., & Winberg, S. (2019). Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00158>.
8. Pereira, N., Naufel, M. F., Ribeiro, E. B., Tufik, S., & Hachul, H. (2020). Influence of Dietary Sources of Melatonin on Sleep Quality: A Review. *Journal of Food Science*, 85(1), 5–13. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14952>.
9. Pranil, T., Moongngarm, A., & Loypimai, P. (2020). Influence of pH, temperature, and light on the stability of melatonin in aqueous solutions and fruit juices. *Heliyon*, 6(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03648>.
10. Melatonin Pharma Nord 3 mg. (n.d.). Ravimi omaduste kokkuvõte.
11. https://ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1796429.pdf.
12. Lee, A., & Galvez, J. C. (2012). Jet Lag in Athletes. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*, 4(3), 211–216. <https://doi.org/10.1177/1941738112442340>.
13. Simmons, E., Mcgrane, O., & Wedmore, I. (2015). Jet Lag Modification. *Current Sports Medicine Reports*, 14(2):p 123–128. <https://doi.org/10.1249/JSR.000000000000133>.
14. Vural, E. M. S., van Munster, B. C., & de Rooij, S. E. (2014). Optimal Dosages for Melatonin Supplementation Therapy in Older Adults: A Systematic Review of Current Literature. *Drugs & Aging*, 31(6), 441–451. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0178-0>.
15. Cummings, C., Canadian Paediatric Hospital, & Community Paediatrics Committee. (2012). Melatonin for the management of sleep disorders in children and adolescents. *Paediatrics and Child Health*. <https://doi.org/10.1093/pch/17.6.331>.
16. Fukushige, H., Fukuda, Y., Tanaka, M., Inami, K., Wada, K., Tsumura, Y., Kondo, M., Harada, T., Wakamura, T., & Morita, T. (2014). Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *Journal of Physiological Anthropology*, 33(1), 33. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-33>.
17. Golombek, D. A., Pandi-Perumal, S. R., Brown, G. M., & Cardinali, D. P. (2015). Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. *European Journal of Pharmacology*, 762, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.032>.