مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی پانزدهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۲۲۳ ـ ۲۱۱ (تیر ۱۳۹۲)

مقاله‌ی مروری

هورمون ملاتونین، سوخت و ساز و اثرات بالینی آن

دکتر داریوش فرهود[۱]، عاطفه تهورگر[۲]

۱) گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۲) گروه علوم تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، میدان ولیعصر، ضلع جنوبی بلوار کشاورز، پلاک ۱۶، دکتر داریوش فرهود؛
e-mail: farhud@sina.tums.ac.ir

چکیده

مقدمه: ملاتونین۱ ، هورمونی است که توسط پینه آل، شبکیه، دستگاه گوارش و چند اندام دیگر تولید، و توسط پینه آل ترشح می‌گردد، و می‌توان گفت به طور تقریبی در بیشتر موجودات زنده وجود دارد. تولید این هورمون تحت تاثیر عوامل مختلفی مانند سن، نور، عوامل محیطی و فیزیولوژی قرار دارد. با توجه به اثرات گسترده‌ی آن، ضروری به نظر رسید تا به طور گسترده‌تری این هورمون مورد بررسی قرار گیرد. هدف پژوهش حاضر، آشنایی با تولید، سوخت و ساز و اثرات بالینی این هورمون در انسان و نیز نقش آن در بیماری‌های مختلف مانند چاقی، برخی سرطان‌ها و بیماری‌های مربوط به عملکرد مغز و ... بود. مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر، نتیجه‌ی بررسی یافته‌های حدود ۶۰ مقاله گردآوری شده بود که از این تعداد، ۳۴ مقاله به طور مستقیم مورد استفاده قرار گرفتند. یافته‌ها: براساس مقاله‌های بررسی شده، عوامل محیطی بسیاری در تنظیم و تولید هورمون ملاتونین نقش دارند. این هورمون به عنوان یک عامل محافظتی در برابر بیماری‌های مزمن و تحلیل برنده، بیماری‌های گوارشی و اختلالات متابولیکی و رفتاری عمل می‌نماید و در برخی موارد مصرف آن سبب بهبود برخی شرایط بیماری‌زایی می‌گردد. نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات مثبت ملاتونین و نیز با توجه به این که تاکنون عوارض جانبی شدیدی ناشی از مصرف هورمون گزارش نشده، می‌توان گفت در صورتی‌که به هر دلیلی تولید و ترشح ملاتونین در بدن افراد متوقف شود ـ که این اختلال سبب افزایش استعداد ابتلا به بیماری می‌گردد ـ مصرف دوز مناسبی از ملاتونین با تجویز پزشک معالج می‌تواند مفید باشد.

واژگان کلیدی: ملاتونین، پینه آل، نور، خواب

دریافت مقاله: ۹۱/۶/۲۱ـ دریافت اصلاحیه: ۹۱/۹/۱۸ ـ پذیرش مقاله: ۹۱/۹/۲۱

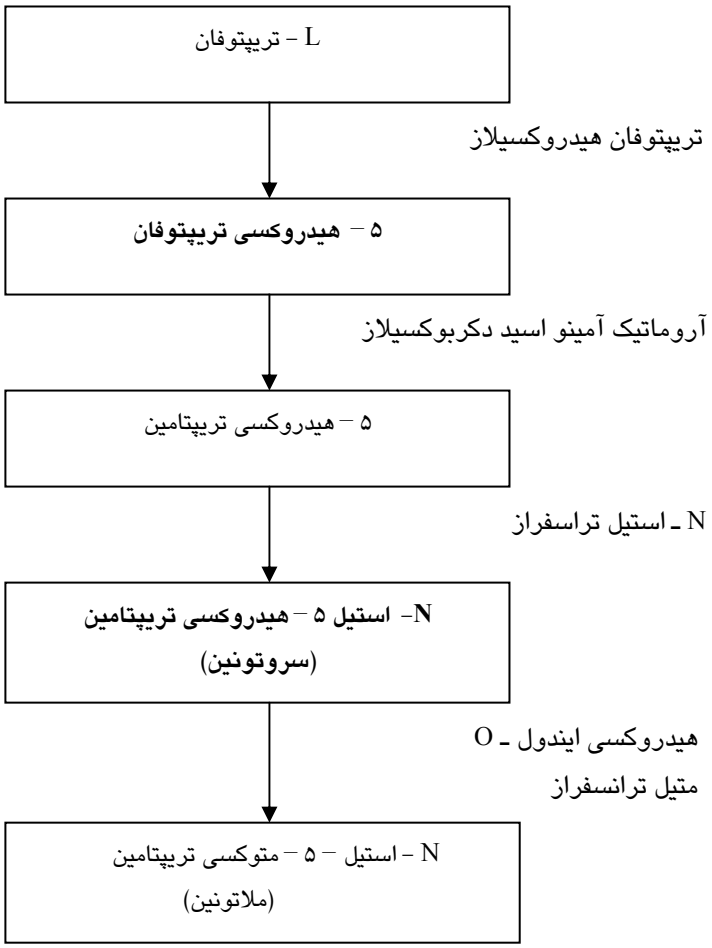
مقدمه

ملاتونین یا N – استیل متوکسی تریپتامین[i]، اولین بار در عصاره‌ی پینه آل گاو مشخص شد. در تمام جانداران از جمله انسان، ملاتونین در طول شب و توسط پینه آل، شبکیه، دستگاه گوارش و چند اندام دیگر، تولید می‌گردد.[۱]

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، پس از ورود تریپتوفان[ii] به صورت فعال به سلول‌های پینه آل، طی دو مرحله به سروتونین[iii] تبدیل می‌شود. سروتونین در طول روز تولید می‌شود و بعد از شروع تاریکی به دلیل آزاد شدن از سلول‌های پینه آلی، کاهش می‌یابد. در طی دو مرحله بعد، سروتونین به ملاتونین تبدیل می‌شود. غلظت ملاتونین در انسان‌ها در مرحله‌ی اول تاریکی، با سطح ملاتونین در روز مرتبط است. در سیکل تاریکی ـ روشنایی، ۱۴ ساعت نور و ۱۰ ساعت تاریکی، افزایش ملاتونین شبانه، برای چند ساعت به تاخیر می‌افتد، ولی غلظت ملاتونین روزانه ثابت می‌ماند. بعد از اواسط تاریکی، ملاتونین به سرعت بالا رفته و به یک اوج کوتاه مدت می‌رسد و بعد از آن، پیش از شروع روشنایی کاهش می‌یابد تا به مقدار روزانه برگردد.[۲]

i - N-acetyl-5-methoxytryptamine
ii - Tryptophan
iii - Serotonin

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]



شکل ۱- سنتز ملاتونین[۳]

در طول روز، ملاتونین سرم پایین است (حدود ۱۰ تا ۲۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) که در شب افزایش یافته و به حدود ۸۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر تا ۱۲۰ می‌رسد که در بین ساعت‌های ۱۲ شب تا ۳ صبح، به اوج خود می‌رسد. شروع ترشح ملاتونین به طور معمول از ساعت ۹ تا ۱۰ شب بوده و پایان آن در حدود ۷ تا ۹ صبح است. سرعت تشکیل ملاتونین توسط دو آنزیم کنترل می‌شود: AANAT [i] و به میزان کمتر توسط TPH[ii]، که میزان سروتونین در دسترس را کنترل می‌کند. به‌علاوه در دسترس بودن فاکتورهای تغذیه‌ای مانند تریپتوفان، فولیک اسید و B6، روی میزان ملاتونین تولیدی اثر دارند. AANAT به دلیل نقشی که در ساخت ملاتونین دارد، آنزیم آهنگ ملاتونین نامیده می‌شود و فعالیت آن در پینه‌آل پستانداران، توسط ساعت فیزیولوژی موجود در هسته‌ی سوپراکیاسمایی هیپوتالاموس قدامی، کنترل می‌شود.[۳]

ساخت ملاتونین تحت تاثیر سن، جنس، فصل و برخی بیماری‌ها می‌باشد و با افزایش سن تولید آن کاهش می‌یابد البته میزان این هورمون در زنان سالمند بیشتر از مردان سالمند است و نیز میزان ساخت آن در انسان در فصل زمستان بیشتر از تابستان می‌باشد.[۴]

۱- نور

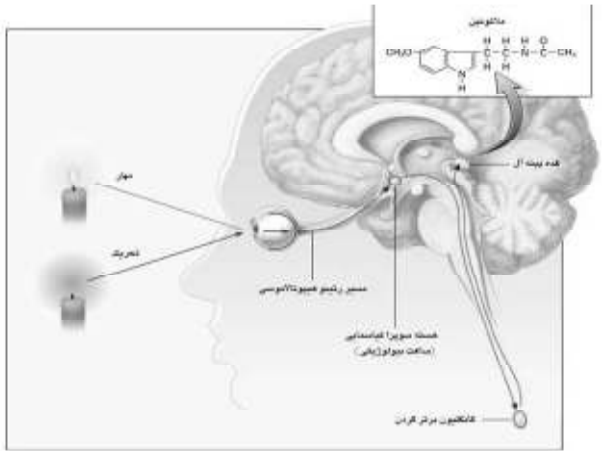
نور عامل اصلی محیطی است که ساخت ملاتونین را در هر دو بافت شبکیه چشم و غده پینه آل تنظیم می‌کند. غده پینه آل پستانداران در طول دوره تکامل حساسیت به نور را از دست داده است. بزرگی تغییرات ناشی از نور در فعالیت شبانه آنزیم AANAT، ملاتونین و aMT6s)[iii]) به مدت زمان و شدت نور، طول موج (نور آبی و قرمز به ترتیب بیشترین و

i -N-acetyltransferase
ii -Tryptophan hydroxylase

iii -6-sulfatoxymelatonin (aMT6s)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

کمترین قدرت را دارند)، بافت و گونه‌های مورد مطالعه بستگی دارد (شکل ۲).



شکل ۲ - فیزیولوژی ترشح ملاتونین[۵]

نور شبانه در طیف، شدت و مدت زمان کافی، سبب مهار تولید ملاتونین می‌شود. در انسان نور با طول موج کوتاه حدود ۴۶۵ نانومتر برای این مهار کافی است.[۴] در سال ۲۰۰۱ در پژوهشی مشاهده گردید نور آبی، تک فام در انسان‌ها بیشتر از سایر نورها قادر به مهار تولید ملاتونین می‌باشد. بخش آبی طول موج کوتاه از طیف مرئی بین ۴۸۴-۴۵۹ نانومتر، بیشتر از سایر طول موج‌ها، سبب بروز پاسخ رفتاری و زیست شناختی در انسان‌ها، میمون‌ها و گروهی از جوندگان می‌شود.[۶] میزان سروتونین در پینه آل، در طول روز بالا است ولی در شب کاهش یافته و تغییر در چرخه‌ی روشنایی سبب تغییر میزان سروتونین پینه آل می‌گردد.[۷]

تغییرات فصلی در طول مدت روز، سبب ایجاد تغییراتی در تولید منظم ملاتونین می‌گردد و انسان‌ها قادرند از راه تغییر در ترشح ملاتونین، به مدت زمان روز پاسخ دهند. دانشمندان بر این باورند غده پینه آل، از راه ترشح ملاتونین، بافتی ضروری و مناسب برای اندازه‌گیری مدت زمان روشنایی است و به موجودات زنده کمک می‌کند تا خود را با تغییرات محیطی تطبیق دهند. در شکل ۲ تولید و ترشح ملاتونین توسط پینه آل مشاهده می‌گردد.[۵]

۲- میدان‌های مغناطیسی

حضور در میدان‌های مغناطیسی در طول شب، سبب مهار افزایش شبانه این هورمون می‌شود که البته محل و سازوکار عمل میدان مغناطیسی روی غده پینه‌آل هنوز به درستی مشخص نمی‌باشد. میدان مغناطیسی در چشم، توسط گیرنده‌های نوری به صورت " نور" دریافت و تفسیر می‌شود و سبب مهار ساخت ملاتونین می‌گردد. رادیکال‌های آزادی که در اثر میدان مغناطیسی تولید می‌شوند، توسط ملاتونین پاک شده و این نیز خود سبب کاهش میزان ملاتونین می‌گردد. بنابراین، کاهش ملاتونین می‌تواند بیشتر ناشی از مصرف آن در پاکسازی رادیکال‌های آزاد باشد تا مهار ساخت آن.[۴] میدان‌های مغناطیسی ضعیف ایستا، مانع از تولید شبانه روزی ملاتونین توسط پینه آل در پستانداران می‌گردد. براساس یک تئوری جریان‌های مارپیچ در اثر تغییر سریع میدان مغناطیسی، فوتون‌های مغناطیسی‌ای در شبکیه می‌سازد که به صورت نور تفسیر شده و از این راه مانع تولید ملاتونین می‌شود.[۲]

۳- سن

آهنگ ملاتونین در انسان‌ها خیلی زود پس از تولد ظاهر می‌شود. در نوزادان سالم که دوران جنینی را کامل طی کرده اند (فول ترم)، خروج آهنگین ادراری aMT6s در هفته‌ی ۵ تا ۱۲ مشاهده می‌شود. در هفته‌ی ۲۴، aMT6s ادراری کل ٪۲۵ بالغین است. ساخته شدن ملاتونین در نوزادان نارس با تاخیر می‌باشد. در طول دوران کودکی، اوج شبانه که به دلیل تولید ثابت ملاتونین همزمان با افزایش قد و وزن کودک است، به طور تقریبی ٪۸۰ کاهش می‌یابد.[۳]

غلظت شبانه‌ی ملاتونین بین ۶ تا ۸ هفتگی افزایش می‌یابد و آهنگ شبانه‌روزی آن در ۲۱ تا ۲۴ هفتگی تثبیت می‌شود. در سنین ۴ تا ۷ سالگی اوج شبانه‌ی ملاتونین به بالاترین حد خود می‌رسد. نزدیک زمان بلوغ غلظت آن کاهش یافته و تا ۴۰-۳۵ سالگی به طور تقریبی ثابت می‌ماند.[۵] بررسی‌های بسیاری از کاهش میزان ملاتونین همزمان با افزایش سن خبر می‌دهند، به ویژه در سنین بالای ۷۰ سالگی.[۳،۵]

۴- نابینایی

سه قالب پلاسمایی ملاتونین در نابینایان عبارتند از: مرحله‌ی طبیعی، مرحله‌ی غیر طبیعی و جریان آزاد با دوره‌ی شبانه روزی متفاوت از ۲۴ ساعته. بیشتر افراد نابینای مطلق، دارای آهنگ شبانه‌روزی با جریان آزاد هستند که از اختلالات خواب و بیداری دوره‌ای رنج می‌برند. ویژگی این وضعیت به صورت یک دوره‌ی خواب خوب و به دنبال آن یک دوره خواب ضعیف (خواب کوتاه شبانه) است. زمانی‌که

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

آهنگ ملاتونین در مرحله‌ی غیر طبیعی (به عنوان نمونه در طول روز) است، میزان خواب آلودگی افزایش یافته و سطح هوشیاری و عملکرد در طول روز کاهش می‌یابد. مصرف روزانه‌ی دوزهایی از ملاتونین در زمان‌های مناسب، می‌تواند موجب کاهش این حالت بشود.[۵]

۵- خواب و آهنگ شبانه روزی

آهنگ شبانه‌روزی آزاد شدن ملاتونین از پینه آل، با ساعت‌های عادت خواب، بسیار هماهنگ است. تغییر در هماهنگی به دلیل تغییر مرحله (به عنوان نمونه ناشی از پرواز در ساعت‌های محلی یا کار در ساعت‌های غیرمعمول از شبانه روز) یا نابینایی، و یا ابتلا به سندرم فاز خواب متاخر[i] با اختلالات خواب، همراه است. سندرم فاز خواب متاخر به این صورت است که فرد در به خواب رفتن و از خواب برخاستن تاخیر دارد. به تازگی پژوهش‌ها نشان داده‌اند غلظت سرمی ملاتونین در افراد سالمند دچار بی خوابی، پایین‌تر بوده است. دریافت ملاتونین روی تمایل به خواب (سرعت به خواب رفتن) و مدت و کیفیت خواب اثر دارد. در افراد بالغ دریافت خوراکی ۵ میلی‌گرم ملاتونین سبب افزایش معنی‌داری در تمایل به خواب و مدت خواب REM [ii] (خواب با حرکات سریع چشم) می‌شود. چرخه‌ی شبانه روزی دمای بدن با چرخه‌ی ۲۴ ساعته خواب آلودگی مرتبط است و ارتباط معکوس با غلظت سرمی ملاتونین دارد و دوزهای دارویی ملاتونین، سبب کاهش دمای بدن می‌شود. وقتی افراد در صبح در معرض روشنایی باشند، ملاتونین در شب زودتر ترشح می‌شود و در صورتی که در عصر در معرض نور روشن قرار گیرند، ملاتونین در آن‌ها در شب دیرتر ترشح می‌شود. مصرف ملاتونین در اوایل عصر سبب می‌گردد ترشح درونی ملاتونین در شب زودتر افزایش یابد. در یک بررسی به مسافرانی که در طول ۸ ساعت به سمت شرق پرواز می‌کردند ۵ میلی‌گرم ملاتونین در ساعت ۶ بعد از ظهر، قبل از حرکت و در زمان خواب بعد از رسیدن به مقصد داده شد که به صورت قابل توجهی مشکلات خواب و علایم مربوط به خستگی ناشی از پرواز را کاهش داد. آهنگ شبانه‌روزی غیر عادی در اختلالات تاثیرگذار، به ویژه در آن‌هایی که دچار الگوهای فصلی یا روزانه، مانند افسردگی-های زمستانی هستند، کاربرد دارد. مشاهده گردیده غلظت-های سرمی ملاتونین در شب، در بیماران مبتلا به افسردگی، پایین بوده و در بیماران مبتلا به اختلالات فصلی[iii] ترشح ملاتونین با فاز تاخیری همراه است.[۸]

۶- ریز مغذی‌های موثر در سنتز ملاتونین

بر اساس بررسی‌های اپیدمیولوژی، عناصر شیمیایی موجود در مواد غذایی، روی بیان ژن‌ها به‌صورت مستقیم و غیرمستقیم اثر دارند و از این راه روی وضعیت سلامتی انسان اثر می‌گذارد.[۹] در سال ۱۹۹۳ پژوهشی نشان داد کاهش تریپتوفان و به دنبال آن سروتونین، سبب کاهش ترشح ملاتونین می‌شود.[۱۰] با توجه به نقش فولات در مرحله‌ی نهایی ساخت ملاتونین، پژوهشی در این زمینه نشان داد کمبود شدید آن در موش‌های تحت رژیم فاقد فولات سبب کاهش غلظت ملاتونین پینه آل و ملاتونین ادراری و ۶- سولفاتوکسی ملاتونین ادراری می‌شود.[۱۱]

۷- گیرنده‌های ملاتونین

بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده‌اند گیرنده‌های ملاتونین در نواحی مختلف مغز انسان و روده، تخمدان‌ها و عروق خونی وجود دارند. گیرنده‌های عصبی ملاتونین مانند دیگر انواع موجود در هیپوفیز، مسئول تنظیم اعمال تولیدمثل است و گیرنده‌های موجود در بافت‌های محیطی، مانند شریان‌ها، مسئول تنظیم اعمال قلبی ـ عروقی و دمای بدن می‌باشد.[۸]

۸- سوخت و ساز ملاتونین

از آنجا که ملاتونین در پینه آل ذخیره نمی‌شود، میزان پلاسمایی آن منعکس کننده‌ی فعالیت پینه آل است. سوخت و ساز ملاتونین سریع می‌باشد.[۵] ملاتونین در گردش خون به آلبومین متصل است. در یک بار عبور از کبد ٪۹۰ ملاتونین متابولیزه می‌شود که به طور تقریبی ٪۷۵ ملاتونین برداشتی توسط سلول‌های کبدی به ۶- هیدروکسی ملاتونین تبدیل می‌شود که این ترکیب ٪۷۰ با سولفات (aMT6s) یا با گلوکورونید (٪۶) ترکیب می‌شود که در انسان‌ها درصد ترکیب با گلوکورونید بالاتر است.[۱] در ادرار انسان، ۵۰ تا ٪۸۰ aMT6s در نمونه‌ی ادراری شب وجود دارد و مقدار آن در بعد از ظهر و اوایل عصر پایین و حتی غیر قابل

i- Delayed-sleep-phase syndrome
ii- Rapid eye movement (REM) sleep
iii- Seasonal affective disorder

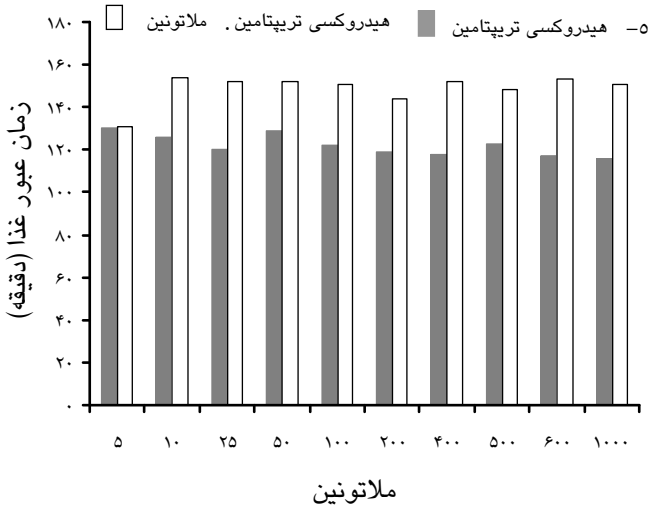
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

اندازه‌گیری است. [۸] کمتر از ۱٪ ملاتونین ترشحی از پینه آل، از سوخت و ساز فرار می‌کند. تمام فرآورده‌های به دست آمده از سوخت و ساز ملاتونین در ادرار ترشح می‌شوند که غلظت آن‌ها نیز مانند خود ملاتونین در طول شب بیشتر است.[۲] حدود ۵٪ ملاتونین سرم، بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود.[۳]

اثرات فیزیولوژیکی ملاتونین

۱- ملاتونین و گوارش

ملاتونین در پانکراس، مجاری صفراوی و سلول‌های درون‌ریز موکوسی دستگاه گوارش نیز تولید می‌شود. غلظت آن در دستگاه گوارش ۱۰ تا ۱۰۰ برابر غلظت پلاسمایی ملاتونین و میزان کل آن در دستگاه گوارش ۴۰۰ برابر غلظت ملاتونین در غده پینه‌آل است. ترشح مقطعی ملاتونین از لوله گوارش، با دریافت و هضم غذا مرتبط است که مانع از آسیب بافتی در اثر اسید کلریدریک و آنزیم‌های هضمی می‌گردد. برخی اثرات آن، مانند حذف رادیکال‌های آزاد و اثرات آنتی اکسیدانی و بهبود سیستم ایمنی، از اثرات عمومی ملاتونین است، درحالی‌که افزایش جریان خون موکوس، کاهش حرکات دودی دستگاه گوارش و تنظیم آب مدفوع، به سیستم گوارشی اختصاص دارد. پژوهش‌ها از کاربرد ملاتونین در درمان یا پیشگیری از آسیب‌هایی مانند زخم‌های مری و معده، التهاب پانکراس، التهاب روده‌ی بزرگ، سندرم روده‌ی تحریک پذیر[i] و سرطان روده‌ی بزرگ خبر می‌دهند. به نظر می‌رسد ملاتونین با آرام کردن ماهیچه‌های صاف دستگاه گوارش، جریان خون موکوسی را افزایش داده و یا از زخم معده و زخم روده جلوگیری می‌نماید، یا آن‌ها را بهبود می-بخشد. همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، افزایش ملاتونین گوارشی، با کاهش سرعت زمان عبور غذا، زمان بیشتری را به بدن می‌دهد تا از تمام ارزش منابع غذایی در دسترس، استفاده نماید و رادیکال‌های آزاد اکسیژنی را که در طول گرسنگی در دستگاه گوارش تجمع یافته از بین ببرد.[۱]



نمودار ۱ – مدت زمان عبور غذا، در موش‌های تحت تاثیر سروتونین و ملاتونین[۱]

در دوازدهه، ملاتونین با تحریک ترشح بیکربنات موکوسی سبب محافظت از موکوس معده و بخش اگزوکرین (برون‌ریز) پانکراس می‌شود. قطع ملاتونین، سبب افزایش انسولین خون و تجمع تری گلیسرید در کبد موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. برعکس، تزریق ملاتونین، بالا رفتن انسولین خون را کاهش داده و سبب بهبود سوخت و ساز لیپیدی در موش‌های دیابتی نوع ۲ می‌گردد. از آنجا که به دنبال تزریق ملاتونین غلظت کوله سیستوکینین افزایش یافت، این احتمال به وجود آمد که ملاتونین در ترشح کوله‌سیستوکینین نقش داشته باشد. غلظت صفراوی ملاتونین نیز بسیار بالا می‌باشد (بین ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) که از غلظت گوارشی آن حدود ۱۰ تا ۴۰ برابر بالاتر است و این امر سبب محافظت موکوس گوارشی در برابر استرس اکسیداتیو می‌گردد.[۱]

۲- ملاتونین و استخوان

ملاتونین از راه افزایش تمایز سلول‌های استخوان ساز[ii] و تشکیل استخوان، بر فعالیت سلول‌های پایه‌ای پوست که الاستین و کلاژن ترشح می‌کنند،[iii] اثر دارد. ملاتونین سبب تحریک سنتز فیبرهای کلاژنی نوع یک می‌گردد. هم‌چنین، ملاتونین به صورت غیر مستقیم با کاهش میزان رادیکال‌های آزاد مشتق شده از اکسیژن، تمایز سلول‌های استخوان خوار را مهار می‌کند.[۱۲]

۳-ملاتونین و تولیدمثل

i- Irritable bowel syndrome (IBD)

ii- Osteoblast
iii- Fibroblasts

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

بین فعالیت تولیدمثلی و فصل‌ها، یک حلقه ارتباط وجود دارد. هرچند در انسان‌ها این تغییرات فصلی در تولید مثل زیاد خودنمایی نمی‌کند ولی بررسی‌های اپیدمیولوژی در برخی مناطق جغرافیایی به توزیع فصلی در بارداری و میزان تولد اشاره می‌کند. به‌علاوه، ملاتونین در زمان‌بندی بلوغ تاثیر دارد. ترشح ملاتونین در طول دوره‌ی ماهانه در زنان سالم، بدون تغییر است. در مردانی که دچار کم کاری غدد جنسی هستند، غلظت ملاتونین بالاست که با درمان با تستوسترون کاهش می‌یابد. ملاتونین سرم در پاسخ به گرسنگی و ورزش‌های سنگین افزایش می‌یابد که این، در صورت تداوم، خود سبب قطع عادت ماهیانه می‌شود.[۲۱] هم‌چنین، ملاتونین به طور مستقیم فعالیت تخمدانی را نیز کنترل می‌نماید. به علاوه موجب تحریک سنتز پروژسترون می‌گردد.[۸] کمینه دو گزارش وجود دارد که در آن غلظت و طول مدت تولید ملاتونین، در زنان دچار قطع عادت ماهیانه‌ی هیپوتالاموسی، به صورت غیر طبیعی بالا بوده است. زنان دچار این وضعیت، قدرت تخمک‌گذاری ندارند زیرا ملاتونین مانع از افزایش هورمون‌های ضروری برای تخمک‌گذاری می‌شود. اختلال دیگر از بی‌اشتهایی عصبی[i] می‌باشد. در این بیماران نه تنها غلظت شبانه‌ی ملاتونین به صورت غیر طبیعی بالاست، بلکه غلظت آن در طول روز نیز بالاتر از حد طبیعی است که عامل اختلال عمل سیستم تولیدمثلی در این بیماران می‌باشد. اختلالات دیگر مربوط به سیستم تولیدمثلی عبارتند از: تغییر چرخه‌ی عادت ماهانه که با استرس یا ورزش‌های شدید همراه است، فقدان اسپرم در مردان و یا بلوغ متاخر یا زودرس.[۲]

۴- ملاتونین و سیستم ایمنی

فعال شدن گیرنده‌های ملاتونین، با افزایش آزاد شدن برخی سیتوکین‌های مهار کننده‌ی سیستم ایمنی در اثر استرس، سبب پیشگیری از بیماری‌های مهلک می‌شوند. به علاوه، ملاتونین سبب افزایش mRNA آنزیم‌های Mn-SOD[ii]، Cu-Zn-SOD[iii] و افزایش بیان تومور نکروزدهنده می‌شود.[۱۳] تیموس، یکی از بافت‌های هدف ملاتونین است که از بین رفتن و کاهش سلول‌های آن با افزایش سن، از دلایل کاهش توانایی سیستم ایمنی در سالمندی است. بسیاری از پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند تغییر فصول سال روی عملکرد سیستم ایمنی تاثیر می‌گذارد که در این راستا ملاتونین نقش مهمی دارد.[۱۴]

۵-ملاتونین و کاهش استرس اکسیداتیو

سوپر اکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل یا اکسیژن‌های تکی واکنشگر[iv] نام دارند که سبب استرس اکسیداسیونی و آسیب به غشای سلول‌ها می‌شود. افزایش تولید اکسیژن‌های تکی واکنشگر و یا کاهش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، نقش مهمی در آسیب‌های اکسیداسیونی در ارگان-ها، بافت‌ها و سلول‌های مختلفی مانند مغز، قلب، سلول‌های عروقی داشته[۱۵] و زمینه‌ی بسیاری از بیماری‌ها، مانند فشار خون و آترواسکلروز می‌باشد و نیز منجر به تنگی عروق و کاهش اکسیژن رسانی و مواد مغذی به بافت‌ها نیز می‌گردد. یافته‌ها نشان می‌دهند عوامل آنتی‌اکسیدانی مانند ویتامین‌های A، E و C قدرت کمی در حفاظت در برابر رادیکال‌های آزاد دارند.[۱۲] از سال ۱۹۹۳، نقش آنتی اکسیدانی ملاتونین روشن شد. ملاتونین محرک آنزیم‌های آنتی اکسیدانی شامل سوپراکسیداز، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز و کاتالاز است و مهارکننده‌ی لیپواکسیژناز است. ملاتونین با تثبیت غشاهای میکروزومی، سبب مقاومت در برابر آسیب اکسیداسیونی می‌شود. به‌علاوه جهش ناشی از اشعه X را مهار می‌نماید.[۱۶]

ملاتونین قوی‌تر از ویتامین E، مانیتول، گلوتاتیون و دو برابر کارآمدتر از استرولوکس[v] برای پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد ناشی از اکسیداسیون اسیدهای چرب چند غیر اشباع است.[۵] تجربه نشان داده تزریق ملاتونین در حیوانات مبتلا به ایسکمی، سطح MDA[vi] (شاخص آسیب اکسیداتیو) و سایر فرآورده‌های به دست آمده از پراکسیداسیون چربی غشا که شاخص‌های آسیب هستند را کاهش می‌دهد. ویژگی‌هایی که به ملاتونین کمک می‌کند تا از پراکسیداسیون چربی‌ها جلوگیری نماید عبارتند از: محلول بودن در چربی، پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل، جلوگیری از پراکسیداسیون چربی، و نیز افزایش کارایی سایر آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ویتامین E و C. پاکسازی رادیکال‌های پراکسیدی و هم‌چنین اکسیژن‌های تکی بسیار واکنش‌گر و افزایش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز[vii]. این اثرات آنتی‌اکسیدانی ملاتونین نیازمند غلظت‌هایی بسیار

i- Anorexia nervosa
ii- Manganese superoxide dismutase (Mn-SOD)
iii- Copper/zinc superoxide dismutase (Cu-Zn - SOD)

iv- Reactive oxygen species (ROS)
v- Strolox
vi- Malonyldialdehyde (MDA)
vii- Superoxid dismutase

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

بیشتر از غلظت‌های سرمی ملاتونین در اوج میزان شبانه است. بنابراین اثرات آنتی‌اکسیدانی ملاتونین در انسان‌ها، فقط در غلظت‌های دارویی اعمال می‌شود.[۶] ملاتونین می‌تواند از سد خونی ـ مغزی و نیز جفت به آسانی عبور کرده و بدون سختی به تمام اجزای داخل سلولی برسد. بنابراین، می‌تواند از آسیب دیواره‌های سلولی، ارگان‌ها و هسته در برابر رادیکال‌های آزاد محافظت نماید.[۱۳] در پژوهش‌هایی که به منظور بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی ملاتونین انجام شد، مشاهده گردید دوزهای دارویی ملاتونین سبب افزایش سطح گلوتاتیون و گلوتاتیون S ترانسفراز[i] و افزایش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز می‌شود.[۱۷]

۶-ملاتونین و پیری

به مجموعه‌ای از فرآیندهای چندگانه افزایش دهنده‌ی سن یک موجود زنده که منجر به مرگ می‌شود، پیری گفته می‌شود. یافته‌های بررسی‌ها نشان داده میتوکندری نقش اصلی در تولید رادیکال‌های آزاد داشته و همچنین هدف مستقیم آن‌ها قرار می‌گیرد.[۱۸] کاهش ملاتونین با افزایش سن، با کاهش قدرت سیستم ایمنی همراه است. این درحالی است که برخی پژوهش‌ها تاثیر سیستم ایمنی بر میزان طول عمر افراد سالم را نشان داده‌اند.[۱۴]

۷-ملاتونین و اشعه ماورابنفش

سیستم تولید کننده‌ی ملاتونین در پوست، از راه حفظ عملکرد عمل اندام، با اثرات استرس زای محیطی، مانند اشعه فرابنفش، مقابله می‌نماید. پژوهشی در سال ۲۰۰۹ نشان داد ملاتونین با مهار مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی میتوکندریایی ناشی از اشعه فرابنفش، اثر محافظتی در برابر آسیب‌های ناشی از اشعه ماورا بنفش دارد. مسیر میتوکندریایی که بسیار زیاد تحت تاثیر رادیکال‌ها قرار می‌گیرد، توسط خاصیت آنتی‌اکسیدانی ملاتونین مهار می‌شود.[۱۹]

۸-ملاتونین و تنظیم دمای بدن

اوج میزان ملاتونین با کاهش دمای مرکزی بدن، خستگی، کاهش هوشیاری و عملکرد همراه است. به عنوان نمونه، نور روشن در شب ملاتونین را مهار می‌کند و همزمان دمای بدن، هوشیاری و کارایی را افزایش داده و خواب آلودگی را کاهش می‌دهد. ملاتونینی که از خارج وارد بدن می‌شود در طول روز، سبب خواب آلودگی شده و از دمای بدن می‌کاهد.[۵]

تلاش‌های بسیاری در راستای یافتن رابطه بین ملاتونین در گردش خون، بیماری‌های غدد درون‌ریز و سایر بیماری‌ها انجام گرفته است. بیماری‌های کبدی مانند سیروز و مرحله‌ی آخر نارسایی مزمن کلیه منجر به افزایش غلظت ملاتونین بالاتر از حد طبیعی می‌شود. در سندرم مرگ ناگهانی نوزاد[ii]، غده‌ی پینه‌آل کوچک بوده و تولید ملاتونین بسیار پایین است. مرگ ناشی از این سندرم به طور معمول در شب بوده و به احتمال زیاد با حالات غیر طبیعی خواب همراه است. برخی بررسی‌ها نشان داده‌اند افت آهنگ ملاتونین در افسردگی با افزایش سطح کورتیزول همراه است. اختلالات ناشی از فصول سال، در برخی بیماران با تاخیر در آهنگ همراه است. همچنین دیده شده ترشح ملاتونین در برخی مبتلایان به دردهای قبل از عادت ماهیانه، غیر طبیعی است. مشاهده گردیده کمبود ملاتونین با آسیب اعصاب خودمختار در بیماران دیابتی همراه است.[۵] در بیماری‌های قلبی ـ عروقی، اسکیزوفرنی، دردهای مزمن و آلزایمر از میزان تولید ملاتونین کاسته می‌شود. میزان ملاتونین روی مراحل مختلف پیشرفت سرطان سینه، تومور مغزی، سرطان کولورکتال، رشد بدخیم سلول‌های اپیتلیال، سرطان رحم و سرطان پروستات تاثیر می‌گذارد.[۴] شواهدی در دست است که نشان می‌دهد تغییر در روشنایی در شب به دلیل کاهش سنتز ملاتونین و افزایش سنتز و ترشح کورتیزول در ابتلا به سرطان سینه، پروستات، چاقی، دیابت و افسردگی بی‌تاثیر نیست.[۶]

مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی بتا آدرنرژیک، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، آسپرین و ایبوبروفن با کاهش تولید و ترشح شبانه‌ی ملاتونین همراه است. داروهای ضدافسردگی و دسیپرامین به ترتیب غلظت پلاسمایی ملاتونین را در عصر و مدت زمان ترشح آن را افزایش می‌دهد. دسیپرامین، aMT6s ادراری را نیز افزایش می‌دهد.[۵]

تزریق وریدی ملاتونین، به سرعت در بدن توزیع و از جریان خون پاک می‌شود. در افراد سالم با تجویز ۸۰ میلی‌گرم ملاتونین به صورت کپسول، ملاتونین سرم ۱۵۰-۶۰ دقیقه بعد ۱۰۰۰-۳۵۰ برابر اوج معمول در شب می‌شود و به مدت ۹۰ دقیقه باقی می‌ماند. دوزهای کمتر خوراکی (۵-۱ میلی‌گرم) که در حال حاضر در داروخانه‌ها موجود

i- Glutathione S-transferase

ii- Sudden infant death syndrome (SIDS)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

می‌باشد، سبب می‌گردد ملاتونین سرم ظرف ۱ ساعت پس از دریافت، ۱۰ تا۱۰۰ برابر اوج شبانه شود و بعد از آن در عرض ۱ تا ۸ ساعت به مقادیر پایه برگردد. [۸]

عوارض جانبی مصرف ملاتونین

در مورد بروز مشکلاتی مانند نازایی، کاهش دمای بدن، آسیب شبکیه، کاهش قوای جنسی در مردان، افزایش فشار خون، دیابت، سرطان و افسردگی در افراد مستعد هشدار داده شده است. هم‌چنین، برای افراد دارای فاکتورهای خطر قلبی ـ عروقی خطرناک است و تجویز آن در افراد مبتلا به اختلالات سیستم ایمنی، مانند حساسیت، بیمارهای اتوایمیون (مانند آرتریت روماتوئید)، بدخیمی‌های مربوط به سیستم ایمنی مانند تومور لنفوئید، بیماری‌های روانی سخت یا افرادی که از داروهای استروئیدی استفاده می‌کنند، ممنوع می‌باشد.[۱۶]

ملاتونین و بیماری‌ها:

۱- ملاتونین و سرطان

تولید و آزاد شدن بیشتر هورمون‌ها، یک الگوی زمانی یا دوره‌ی ۲۴ ساعته را نشان می‌دهد و عوامل مربوط به شیوه‌ی زندگی مانند کارهای شیفتی در شب و اختلالات خواب یا استفاده از تلویزیون و یا کامپیوتر تا نیمه‌های شب، یا تماس با عوامل خاص مانند نور در شب که ریتم شبانه روزی را مختل می‌کند، سبب تغییر عملکرد غدد درون‌ریز شده و به احتمال زیاد تنظیم هورمون‌های تولیدمثل را نیز تغییر می‌دهد که این امر به طور معمول عامل بیماری‌های وابسته به هورمون، مانند سرطان سینه یا سرطان پروستات است.[۲۰] برداشتن غده‌ی پینه آل، رشد تومور را افزایش داده و مصرف ملاتونین، این اثر را معکوس کرده و تومورزایی ناشی از مواد سرطان‌زا را مهار می‌کند. ملاتونین به احتمال زیاد از راه مهار میتوز و تنظیم فعالیت گیرنده‌های موجود در سلول‌های توموری، سبب کاهش رشد سلول‌های توموری می‌شود. به عنوان نمونه، این هورمون فعالیت و بیان ژن‌های گیرنده‌ی استروژن را در سلول‌های سرطان سینه مهار می‌کند. در پژوهشی مشاهده گردید با افزودن ملاتونین به تاموکسیفن، گسترش بیماری آهسته‌تر شد. در بررسی دیگری نیز مصرف دوزهای بالایی از ملاتونین (۷۰۰ میلی‌گرم در روز) کاهشی گذرا در اندازه‌ی برخی توده‌های توموری داشته است. هم‌چنین، گفته می‌شود افزودن ملاتونین به شیمی درمانی و رادیوتراپی سبب کاهش آسیب به سلول‌های خونی شده و درمان را قابل تحمل‌تر می‌نماید.[۸] پژوهش‌ها نشان داده میزان ملاتونین سرم و ادرار در زنان مبتلا به سرطان سینه پایین است و تجویز ملاتونین سبب مهار رشد تومورهای پستانی می‌گردد.[۱۸] در پژوهشی مشاهده گردید قطع خواب در ساعت ۱/۳۰ سبب افزایش غلظت استرادیول در خون می‌شود و تماس با نور در شب طول سیکل ماهانه را کاهش داده که این مساله با افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه همراه است.[۲۲] در بررسی دیگری مشاهده گردید درمان سلول‌های سرطان پروستات با دوزهای دارویی ملاتونین به طور معنی‌داری سبب کاهش تعداد سلول‌های سرطان پروستات می‌شود و در بررسی دیگری، مشاهده گردید کار شیفتی گردش سریع، اوج و مقدار آهنگ ملاتونین سرم را تغییر می‌دهد و ارتباط معکوسی بین افزایش تعداد شب کاری‌ها در طول دو هفته پیش از جمع‌آوری ادرار و ملاتونین ادراری وجود دارد.[۲۰] یکی از تومورهایی که ملاتونین روی آن اثر دارد تومور روده‌ی بزرگ می‌باشد. روده پستانداران محل تولید ملاتونین است و اختلال در ریتم شبانه روزی ترشح ملاتونین بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ مشاهده شده است. در پژوهشی دیگر در این زمینه اثر مهاری ملاتونین از راه کاهش تهاجم و افزایش تمایز سلول‌های سرطانی روی سرطان روده مشاهده گردید.[۲۳] سایر بررسی‌های اپیدمیولوژی نشان داد سرطان خون در کودکان با در معرض قرار گرفتن میدان مغناطیسی با تناوب پایین همراه است و خطر ابتلا به این سرطان در کودکانی که در مناطق نزدیک به خطوط پرفشار برق زندگی می‌کنند، بالاتر می‌باشد.[۴]

۲- ملاتونین و بیماری‌های قلبی ـ عروقی

در سیستم قلبی ـ عروقی، تغییرات شبانه روزی در مقادیر همودینامیکی شامل ضربان قلب، خروجی قلب و فشار خون، به خوبی مشخص شده است. به علاوه، وقوع برخی حوادث حاد قلبی مانند سکته‌ی قلبی و مرگ ناگهانی قلبی نیز یک الگوی شبانه روزی را نشان می‌دهد که وقوع این نوع قطع جریان خون بیشتر در اوایل صبح می‌باشد. در انسان‌ها، دریافت خوراکی ملاتونین سبب کاهش فشار خون در نمونه‌های دارای فشار طبیعی می‌شود. هم‌چنین، سطوح ملاتونین در افراد مبتلا به سکته، میگرن و بیماری‌های قلبی ـ عروقی کاهش می‌یابد. این یافته که گیرنده‌های ملاتونین در شریان انسان‌ها وجود دارد، بیانگر نقش مستقیم این هورمون در کنترل موضعی قطر عروق خونی است.[۲۴] بر اساس

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

پژوهش‌های انجام شده، غلظت‌های بسیار بالای ملاتونین با مهار اکسیداسیون کلسترول ـ LDL، سبب کاهش خطر ابتلا به بیماری آترواسکلروز می‌گردد. در پژوهشی توسط دوئل و همکاران در سال ۱۹۹۸، مشاهده گردید ملاتونین فعالیت آنتی‌اکسیدانی در غلظت‌های فیزیولوژی ندارد و فقط فعالیت متوسط آنتی‌اکسیدانی آن در غلظت‌هایی که ۴ تا ۶ برابر اوج فیزیولوژی است که مشاهده می‌شود، در حالی‌که تریپتوفان، در غلظت‌های فیزیولوژی به طور معنی‌داری سبب مهار اکسیداسیون کلسترول ـ LDL می‌گردد.[۲۵]

۳-ملاتونین و آلزایمر

در بیماران مبتلا به آلزایمر، مشاهده گردیده سطح سرمی ملاتونین و آهنگ روزانه آن کاهش یافته و جالب این است که سطح آن در مایع مغزی ـ نخاعی با پیشرفت بیماری کاهش می‌یابد. بنابراین می‌توان گفت در این بیماران تجویز مکمل ملاتونین سبب کاهش حواس پرتی و بهبود حافظه‌ی آن‌ها می‌گردد. به دلیل پایین بودن مسمومیت‌زایی، این مکمل ایمن می‌باشد، ولی برخی عوارضی که در اثر مصرف آن به وجود می‌آید عبارتند از : تب به دلیل اثر ملاتونین روی تنظیم دمای بدن، شکایت از بی‌قراری پاها، افزایش میزان خونریزی قاعدگی، رنگی شدن بازو و پا، سر درد، تهوع، درد شکمی، تشکیل لخته در عروق، و خواب آلودگی. بررسی‌ها نشان داده‌اند التهاب از عوامل بروز آلزایمر است و دریافت خوراکی ملاتونین با کاهش سیتوکین‌های پیش التهابی، به کاهش پیشرفت بیماری آلزایمر کمک می‌نماید.[۲۶] یافته‌های پژوهشی نشان داده، قرار گرفتن در معرض نور روشن در سالمندان اختلالات خواب و اختلالات رفتاری، وضعیت حافظه و افسردگی را بهبود می‌بخشد. هم‌چنین، سبب کوتاه شدن زمان به خواب رفتن و افزایش زمان خواب به مدت ۲۷ دقیقه گردید. هم‌چنین زمان بیدار شدن از خواب را کاهش می‌دهد. هر دو عامل (نور و ملاتونین) در کنار هم کیفیت خواب و ناآرامی‌های شبانه را بهبود بخشیدند.[۲۷]

۴-ملاتونین و چاقی

مشخص گردیده ملاتونین می‌تواند روی حجم بدن، چاقی، دریافت و سوزاندن انرژی اثر بگذارد که این اثر بر حسب نوع گونه، متفاوت و گاهی بر عکس بوده است. احتمال داده می‌شود اثر مستقیم ملاتونین روی چربی قهوه‌ای و اثر غیر مستقیم آن از راه سیستم سمپاتیک باشد. هر چند این اثرات در گونه‌هایی که فعالیت و زندگی آن‌ها به روشنایی وابسته نیست، کمتر قابل تشخیص است. هم‌چنین، ملاتونین سبب می‌شود فعالیت بدنی که در اثر افزایش سن و یا قرار گرفتن در معرض نور به صورت مداوم، کاهش می‌یابد، به حالت طبیعی برگردد و افزایش یابد. در بررسی‌های انجام شده روی موش‌هایی که با افزایش سن، دچار چاقی شده بودند، مشاهده گردید ملاتونین سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود. این افزایش حساسیت به انسولین و کاهش تری گلیسرید پلاسمایی را می‌توان به دلیل کاهش وزن در اثر ملاتونین دانست. البته قابل توجه است که این اثرات ملاتونین وابسته به زمان می‌باشد (جدول ۱).[۲۸]

جدول ۱- اثر برداشتن غده پینه آل، با ملاتونین و بدون ملاتونین، روی افزایش وزن، توده‌ی بافت چربی، شاخص‌های هورمونی و متابولیکی در موش‌هایی که با رژیم پر چرب تغذیه شده‌اند.[۲۸]*

	تغذیه مصنوعی (تعداد=۱۱)	پینه آل برداشت شده (تعداد=۱۰)	ملاتونین + پینه آل برداشت شده (تعداد=۱۰)
افزایش وزن (گرم)	۴۹±۳	۶۶±۴	۵۳±۵
توده‌ی بافت چربی قهوه‌ای رنگ بین کتفی (میلی‌گرم)	۴۰۰±۳۰	۴۳۰±۲۸	۳۸۰±۳۰
توده‌ی بافت چربی سفید رنگ کشاله ران (گرم)	۹/۳±۰/۵	۱۰/۲±۰/۵	۹/۱±۰/۶
توده‌ی بافت چربی سفید رنگ اپی‌دیدیم (گرم)	۸/۷±۰/۴	۹/۵±۰/۴	۷/۹±۰/۷
گلوکز (میلی‌گرم/ صد میلی‌لیتر)	۱۲۱±۴	۱۲۱±۴	۱۲۷±۶
تری‌گلیسرید (گرم/ لیتر)	۲±۰/۲	۱/۹±۰/۲	۱/۹±۰/۲
انسولین (نانوگرم/میلی‌لیتر)	۲/۱±۰/۲	۲/۰±۰/۲	۱/۸±۰/۲

*مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

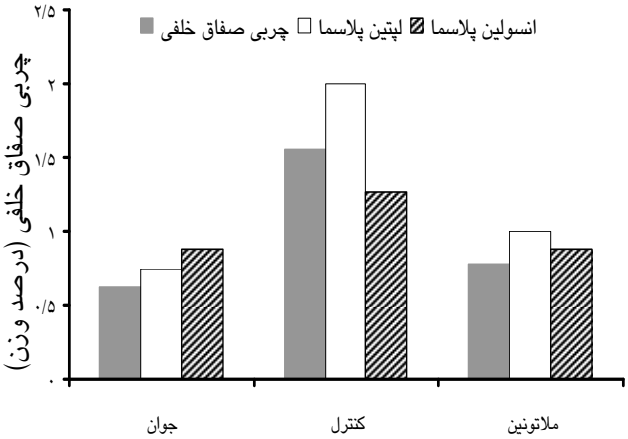
همان‌گونه که بیان گردید با افزایش سن، میزان ملاتونین در پلاسما کاهش یافته و بر عکس میزان لپتین و چربی احشایی بدن[۲۵] و انسولین غیر ناشتا، افزایش می‌یابد. به این منظور در سال ۱۹۹۹ پژوهشی برای بررسی اثر مصرف مکمل ملاتونین، روی لپتین و چربی احشایی و انسولین غیر ناشتا در موش‌های میانسال انجام شد که نشان داد مصرف

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

روزانه‌ی مکمل ملاتونین به مدت ۱۰ هفته در آن‌ها سبب کاهش لپتین، انسولین غیر ناشتا و چربی احشایی شد که براساس بررسی‌های انجام شده، این کاهش انسولین، لپتین و چربی احشایی، در پاسخ به مکمل ملاتونین مستقل از تغییر در تنظیم گنادها، تیروئید، آدرنال و سوماتوتروپین بوده است (نمودار ۲). [۲۹]

۵-ملاتونین و دیابت

در یک بررسی مشاهده گردید دادن ملاتونین خوراکی به زنان بعد از یائسگی، حساسیت انسولین و تحمل گلوکز را کاهش داد. هم‌چنین، مصرف ملاتونین در موش‌های میانسال سبب کاهش چربی احشایی، انسولین پلاسمایی و فاکتور رشد شبه انسولینی و لپتین گردید. ملاتونین استفاده‌ی کبد از کربوهیدرات‌ها را افزایش و لیپولیز کبدی را کاهش داد. درمان طولانی مدت با ملاتونین بالا بودن انسولین خون، بالا بودن تری‌گلیسرید خون و بالا بودن لپتین خون را کاهش، و کلسترول ـ HDL، کلسترول استریفیه شده، کلسترول آزاد و کلسترول تام را افزایش داد. دوزهای بالای ملاتونین سبب مهار اکسیداسیون کلسترول ـ LDL گردید.[۱۶]



نمودار ۲ – اثرات پیری و تجویز دوزهای پایین ملاتونین، روی چربی قبل از غذا، لپتین پلاسما و انسولین پلاسمای غیر ناشتا[۱۶]

۶- ملاتونین و اختلالات خلقی

در برخی زنان، در دوران بارداری و بعد از زایمان، درجاتی از افسردگی مشاهده می‌شود که دلایل آن مشخص نیست. پژوهشی در سال ۲۰۰۸ با هدف بررسی وضعیت ملاتونین در زنان مبتلا به افسردگی در دوران بارداری و بعد از زایمان، نشان داد در زنان باردار دچار افسردگی شدید، سطح ملاتونین پلاسمایی در شب به ویژه در ساعت‌های اولیه‌ی صبح در مقایسه با افراد سالم پایین‌تر است. در حالی‌که غلظت ملاتونین پلاسمایی در شب، به ویژه در ساعت‌های اولیه‌ی صبح، در بعد از زایمان در زنان دچار افسردگی شدید، نسبت به افراد سالم بالاتر است. در افسردگی‌های شدید میزان حساسیت به اثرات استرادیول یا پروژسترون روی گیرنده‌های ملاتونین، کاهش می‌یابد. بنابراین، افزایش هورمون‌های جنسی در دوران بارداری، ترشح ملاتونین در زنان باردار سالم، افزایش می‌یابد ولی در مبتلایان به افسردگی‌های شدید، این افزایش صورت نمی‌گیرد.[۳۰] پژوهشی در سال ۱۹۹۳ با هدف تعیین اثرات عملکرد سروتونین روی ترشح شبانه‌ی ملاتونین نشان داد، کاهش تریپتوفان و به دنبال آن سروتونین سبب کاهش ترشح ملاتونین می‌گردد.[۶] کاهش ملاتونین با اختلالات خلقی متفاوتی نیز همراه است. سندرم کاهش ملاتونین که افسردگی کمبود ملاتونین نیز نامیده می‌شود، در زیر گروهی از بیماران افسرده نیز تعریف شده است. ملاتونین در اسکیزوفرنی و سندرم فاز خواب تاخیری نیز مطرح است. [۲] در پژوهشی که روی بیماران مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان انجام شد، مصرف ۱۰- ۵ میلی‌گرم در روز ملاتونین سبب کاهش بی‌خوابی شده و اثرات بسیار کمی روی خلق و خوی آنها داشت و با افزایش دوز تا ۱۰ میلی‌گرم در روز اثر بهبود دهندگی خواب به بیشترین حد رسید.[۳۱]

۷-ملاتونین و بیماری‌های گوارشی

در پژوهشی به منظور بررسی اثر ملاتونین روی بیماری‌های گوارشی مشاهده شد دادن ملاتونین با افزایش سیستم ایمنی لوله‌ی گوارش، به عنوان یک عامل درمانی و پیشگیری‌کننده در بیماری‌های حفره‌ی دهان، زخم مری، دوازدهه، معده، پانکراس و روده بزرگ مطرح است. در پژوهشی که یافته‌های آن در زیر آمده مشاهده گردید مصرف مکمل ملاتونین، سبب کاهش بروز زخم معده می‌شود. در موردی که شدت زخم‌ها بیشتر بود، غلظت ملاتونین خون نمونه‌ها کمتر از نمونه‌های سالم بود (جدول‌های ۲ و ۳). [۱]

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

جدول ۲- رابطه‌ی بین زخم معده و سطح ملاتونین پلاسما[1]

درجه زخم	۰	۱	۲	۳
تعداد	۹	۳۱	۲۰	۴
ملاتونین پلاسما	۹۸/۹۶	۹۰/۶۲	۴۷/۹	۹۴/۴۵

جدول ۳ - رابطه بین شدت زخم معده و غلظت ملاتونین در نواحی مختلف لوله گوارش[1]

درجه	۰	۱	۲	۳
تعداد	۱۰	۳۱	۱۸	۵
معده	۷۵۲۴	۵۰۸۷	۲۰۳۵	۵۱۳
ژژنوم	۹۶	۸۸	۶۶	۷۴
ایلئوم	۱۰۲	۸۷	۵۷	۱۲۳
کولون	۳۲۵	۳۴۳	۲۶۳	۱۸۶

بررسی‌ها نشان داده کاربرد موضعی ملاتونین در بیماری‌ها و ضایعات حفره‌ی دهانی موثر بوده و با تبدیل رادیکال‌های آزاد به انواع غیر فعال، از آسیب آن‌ها به بافت‌های حفره دهانی می‌کاهد. علاوه بر این، ملاتونین در دوزهای دارویی، با افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی آندوژنی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسیداز دسموتاز و کاتالاز در درمان آسیب‌های التهابی بعد از جراحی‌های حفره دهانی مانند کشیدن دندان می‌تواند موثر باشد. پژوهش‌گران نشان داده‌اند کاربرد ملاتونین اگزوژن در یک مدل حیوانی، مانع از تشکیل آسیب حاد معده ناشی از استرس شده و روند بهبود زخم معده را با افزایش جریان خون و حفظ موکوس، سرعت می‌بخشد، هم‌چنین از اثر ملاتونین در پیشگیری از آسیب‌های مری در اثر اسید، پپسین و محلول‌های صفراوی خبر دادند.[۱۲]

۸- ملاتونین و اختلال کمبود توجه[i]

بر اساس راهنمای آماری و تشخیص اختلالات روانی، اختلال کمبود توجه به دو شکل، همراه با بیش فعالی و بدون بیش فعالی بروز می‌کند. افراد مبتلا به نقص توجه، دارای رفتارهای خاصی مانند عدم توجه به مخاطب، اشتباهات مکرر در انجام تکالیف درسی و شغلی، حواس‌پرتی، فراموش‌کاری هستند که آن‌ها را از سایرین متمایز می‌کند.[۳۲]

در پژوهشی که در سال ۲۰۰۶ به منظور بررسی ارتباط بین اختلال کمبود توجه و اختلالات خواب انجام شد، مشاهده گردید ٪۲۵ کودکان مبتلا به ADHD دچار اختلال خواب می‌باشند. استفاده از ملاتونین در این کودکان، سبب بهبود خواب در آن‌ها و در نتیجه برطرف شدن علایم ADHD گردید.[۳۳]

۹- ملاتونین و اوتیسم

در مبتلایان به اوتیسم (نوعی اختلال عصبی که با ناهنجاری رفتاری و ارتباطات اجتماعی مشخص می‌شود)، غلظت ملاتونین کاهش می‌یابد. در بررسی انجام شده در این زمینه مشاهده گردید غلظت ملاتونین پلاسمایی در والدین بیماران مبتلا به اوتیسم که سالم می‌باشند، پایین است که نشان از یک منشا ژنتیکی دارد. این مبتلایان از سیکل شبانه‌روزی خواب ـ بیداری نامنظم رنج می‌برند که با دریافت مکمل ملاتونین بهبود می‌یابد.[۳۴]

ملاتونین توسط پینه آل و چند ارگان دیگر در تمام موجودات از جمله انسان تولید می‌شود.[۱] قرار گرفتن در معرض نور و حضور در میدان‌های مغناطیسی در طول شب سبب مهار سنتز ملاتونین می‌شود.[۴] همچنین با افزایش سن، از میزان ملاتونین کاسته می‌شود.[۳،۵] نابینایی و اختلالات خواب نیز از عوامل کاهش میزان ملاتونین هستند که دریافت دوزهای مناسبی از آن سبب بهبود خواب می‌گردد.[۵،۸] از عوامل دیگر کاهش غلظت ملاتونین، کاهش ریزمغذی مانند تریپتوفان و فولات است.[۹،۱۱] در یک مقاله‌ی مروری، فیزیولوژی، عملکرد ملاتونین و اثرات آن در کاهش بیماری‌ها به تفصیل بیان گردیده است. پژوهش‌ها از کاربرد ملاتونین در درمان یا پیشگیری از شرایط پاتولوژی مانند زخم‌های مری و معده، پانکراتیت، کولیت، سندرم روده تحریک پذیر و سرطان کولون خبر می‌دهند.[۱] ملاتونین بر فعالیت فیبروبلاست‌ها اثر دارد و نیز سبب تحریک سنتز فیبرهای کلاژنی نوع یک می‌شود.[۱۲] ملاتونین در زمان بندی بلوغ تاثیر دارد.[۸] فعال شدن گیرنده‌های ملاتونین، با افزایش آزاد شدن برخی سیتوکین‌های مهار کننده‌ی سیستم ایمنی در اثر استرس، سبب پیشگیری از بیماری‌های مهلک می‌شوند.[۱۳] ملاتونین با تحریک آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، تثبیت غشاهای میکروزومی، سبب مقاومت در برابر آسیب اکسیداسیونی می‌گردد.[۱۶] ملاتونین اثر محافظتی در برابر آسیب‌های ناشی از اشعه ماورا بنفش دارد.[۱۹] ملاتونین

i- Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

اگزوژن در طول روز، سبب خواب آلودگی شده و دمای بدن را کاهش می‌دهد.[۵]

برداشتن غده پینه آل، تومورزایی ناشی از برخی مواد سرطان‌زا را افزایش داده و برعکس مصرف مکمل ملاتونین، این اثر را معکوس کرده و مهار می‌کند.[۲۱] بر اساس بررسی‌های انجام شده ملاتونین سبب کاهش خطر ابتلا به بیماری آترواسکلروز می‌شود.[۲۵] در بیماران مبتلا به آلزایمر، مصرف مکمل ملاتونین سبب کاهش حواس پرتی و بهبود حافظه‌ی آن‌ها می‌شود.[۲۶] مشخص شده ملاتونین می‌تواند روی حجم بدن، چاقی، دریافت و سوزاندن انرژی نیز اثر بگذارد.[۲۸] بر اساس پژوهش‌های انجام شده دریافت ملاتونین بالا بودن انسولین، تری گلیسرید و لپتین خون را کاهش می‌دهد و کلسترول ـ HDL، کلسترول استریفیه شده، کلسترول آزاد و کلسترول تام را افزایش و سبب مهار اکسیداسیون کلسترول ـ LDL می‌گردد.[۱۶] استفاده از ملاتونین سبب بهبود خواب و برطرف شـــدن علایم ADHD [۳۳] و سیکل شبانه‌روزی خواب ـ بیداری نامنظم در بیماران مبتلا به اوتیسم می‌شود.[۳۴]

References

1. Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. J Physiol Pharmacol 2008; 59 Suppl 2: 33-51.
2. Reiter R. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endocr Rev 1991; 12: 151.
3. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. Pharmacol Rep 2009; 61: 383-410.
4. Stevens RG, Blask DE, Brainard GC, Hansen J, Lockley SW, Provencio I, et al. Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. Environ Health Perspect 2007; 115: 1357-62.
5. Ravindra T, Lakshmi NK, Ahuja YR. Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. Indian J Med Sci 2006; 60: 523-35.
6. Zimmermann RC, McDougle CJ, Schumacher M, Olcese J, Mason JW, Heninger GR, et al. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 1160-4.
7. Fournier I, Ploye F, Cottet-Emard JM, Brun J, Claustrat B. Folate deficiency alters melatonin secretion in rats. J Nutr 2002; 132: 2781-4.
8. Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997; 336: 186-95.
9. Farhud DD, Zarif Yeganeh M. Nutrigenomics and Nutrigenetics. Iranian J Publ Health 2010; 39: 1-14.
10. Karasek M. Does melatonin play a role in aging processes? J Physiol Pharmacol 2007; 58 Suppl 6: 105-13.
11. Tamarkin L, Baird CJ, Almeida OF. Melatonin: a coordinating signal for mammalian reproduction? Science 1985; 227: 714-20.
12. Czesnikiewicz-Guzik M, Konturek SJ, Loster B, Wisniewska G, Majewski S. Melatonin and its role in oxidative stress related diseases of oral cavity. J Physiol Pharmacol 2007; 58 Suppl 3: S5-19.
13. Col C, Dinler K, Hasdemir O, Buyukasik O, Bugdayci G. Oxidative stress and lipid peroxidation products: effect of pinealectomy or exogenous melatonin injections on biomarkers of tissue damage during acute pancreastitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2010; 9: 78-82.
14. Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Esquifino AI, Perumal SR, Miller SC. Melatonin, immune function and aging. Immun Ageing 2005; 2:17.
15. Farhud DD, Yazdanpanah L, Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) Deficiency, Iranian J Publ Health 2008; 37: 1-18.
16. Anisimov VN. Effects of exogenous melatonin--a review. Toxicol Pathol 2003; 31: 589-603.
17. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. J Pineal Res 2004; 36: 1-9.
18. Farhud DD, Aghasi M, Sadighi H. Gene and Aging. Iranian J Publ Health 2008; 37: 1-8.
19. Fischer TW, Zmijewski MA, Wortsman J, Slominski A. Melatonin maintains mitochondrial membrane potential and attenuates activation of initiator (casp-9) and effector caspases (casp-3/casp-7) and PARP in UVR-exposed HaCaT keratinocytes. J Pineal Res 2008; 44: 397-407.
20. Hill SM, Blask DE. Effects of the pineal hormone melatonin on the proliferation and morphological characteristics of human breast cancer cells (MCF-7) in culture. Cancer Res 1988; 48: 6121-6.
21. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1557-62.
22. Mirick DK, Davis S. Melatonin as a biomarker of circadian dysregulation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 3306-13.
23. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA. Melatonin and colon carcinogenesis: I. Inhibitory effect of melatonin on development of intestinal tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. Carcinogenesis 1997; 18: 1549-53.
24. Yang Q, Scalbert E, Delagrange P, Vanhoutte PM, O'Rourke ST. Melatonin potentiates contractile responses to serotonin in isolated porcine coronary arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001 ; 280: H76-82.
25. Duell PB, Wheaton DL, Shultz A, Nguyen H., Inhibition of LDL oxidation by melatonin requires supraphysiologic concentrations. Clinical Chemistry 1998; 44: 1931-6.
26. Wang JZ, Wang ZF. Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. Acta Pharmacol Sin 2006; 27: 41-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

27. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ., Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 2642-55.
28. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrange P, Renard P, et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. Endocrinology 2003; 144: 5347-52.
29. Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson CW, Yellon SM, Matsumoto AM. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. Endocrinology 1999; 140:1009-12.
30. Parry BL, Berga SL, Mostofi N, Klauber MR, Resnick A. Plasma melatonin circadian rhythms during the menstrual cycle and after light therapy in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. J Biol Rhythms 1997; 12: 47-64.
31. Dalton EJ, Rotondi D, Levitan RD, Kennedy SH, Brown GM. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. J Psychiatry Neurosci 2000; 25: 48-52.
32. Ardalan G, Farhud D, Shahmohammadi D. Hyperactivity, Attention and Concentration Deficit in Preschool Children. Iranian Journal of Pediatrics 2002; 12: 53-6. [Farsi]
33. Betancourt-Fursow de Jiménez YM, Jiménez-León JC, Jiménez-Betancourt CS. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disorders. Rev Neurol 2006; 42 Suppl 2: S37-51.
34. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsäter H, et al. Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. l Psychiatry 2008; 13: 90-8.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

Review Article

Melatonin Hormone, Metabolism and its Clinical Effects: A Review

Farhud D[1], Tahavorgar A[2]

[1]Department of Medical Genetic, & [2]Department of Nutrition Science, Faculty of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: farhud@sina.tums.ac.ir

Received: 11/09/2012 **Accepted**: 11/12/2012

Abstract

Introduction: Melatonin, a hormone that exists in most living organisms, is produced in the pineal gland, retina, alimentary tract and various other tissues of the body and secreted by the pineal gland. It can be said this hormone exists in most living organisms. Production of this hormone is affected by different factors like age, light and other environmental and physiological agents. Considering its vast effects, the aim of this review article is to provide an update of current data available on the production, metabolism and clinical effects of this hormone in humans and its roles in different diseases like obesity, some cancers and diseases affecting brain function. Materials and Methods: This article is the result of reviewing 60 articles, of which 34 are directly referred to. Results: Based on the articles investigated, several environmental factors participate in the regulation and synthesis of this hormone which acts as a protective agent against chronic and degenerative diseases, gastrointestinal diseases, metabolic and behavioral disorders. Additionally, Melatonin intake improves some pathological conditions. Conclusion: Considering the positive effects of melatonin and the fact that no side effects of melatonin supplementation, have been documented it can be said that should, for any reason its synthesis and secretion cease in individuals taking a suitable physician-prescribed dose of this hormone would be beneficial, preventing increase in disease.

Keywords: Melatonin, Pineal, Light, Sleep

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]