

3. avgust 2012

Strokovno mnenje glede varnosti hormona melatonina v živilih

1 Uvod

Uredba komisije (EU) št. 432/2012 z dne 16. maja 2012 o seznamu dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih (Uradni list EU L 136/1) v Prilogi za melatonin navaja dve zdravstveni trditvi.

Zdravstvena trditev	Pogoji uporabe
Melatonin prispeva k lažšanju subjektivnih občutkov zaradi časovne razlike pri potovanju z letalom.	Trditev se lahko uporablja le za živilo, ki vsebuje vsaj 0,5 mg melatonina na količinsko določen obrok. Za navedbo trditve je potrošnike treba obvestiti, da se koristni učinek doseže z vnosom najmanj 0,5 mg malo pred spanjem na prvi dan potovanja in naslednjih nekaj dni po prihodu v namembni kraj.
Melatonin prispeva k skrajšanju časa, ki ga potrebujete, da zaspate.	Trditev se lahko uporablja le za živilo, ki vsebuje 1 mg melatonina na količinsko določen obrok. Za navedbo trditve je potrošnike treba obvestiti, da se koristni učinek doseže z dnevnim vnosom 1 mg melatonina malo pred spanjem.

Melatonin, ki bi bil na trgu kot sestavina živil (tudi prehranskih dopolnil), bi zaradi svojih fizioloških in farmakoloških lastnosti lahko predstavljal tveganje za zdravje ljudi, zato je z vidika zaščite javnega zdravja treba preučiti vse vidike njegove uporabe.

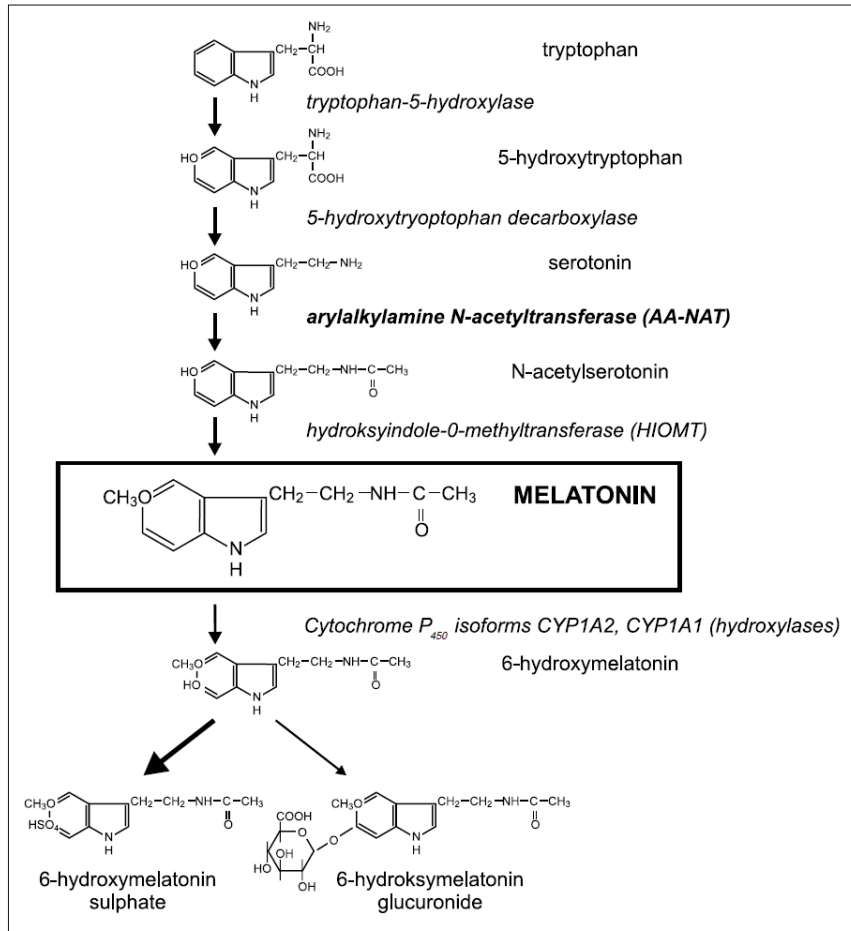
2 Melatonin – identifikacija in opredelitev

Melatonin, N-acetil-5-metoksitriptamin, je bil prvič izoliran leta 1958 (Aaron Lerner s sod.)(1), proizvajajo ga sesalci predvsem v žlezi češariki (epifizi), pa tudi v več drugih organih (npr. v očesnem tkivu in gastrointestinalnem traktu). Melatonin je prisoten tudi pri vretenčarjih, nevretenčarjih in v več rastlinah. Endogena sinteza pri ljudeh teče preko aminokislinske triptofan predvsem v češariki in je odvisna od svetlobe, več ga nastaja ponoči (Slika 2)(1). Po izgradnji se hitro sprosti v krvni obtok. Povprečna endogena proizvodnja melatonina pri ljudeh je v povprečju 30µg/dan. Razgradnja melatonina primarno poteka v jetrih in ledvicah z razpolovno dobo med 30 in 60 minut. Umetna nočna svetloba ima zaviralni učinek na biosintezo melatonina, prav tako upada s starostjo (Slika 3)(1).

Številne študije dokazujejo, da je melatonin fiziološko povezan s spanjem na način, da spodbuja spanje (2). Zato se tradicionalno uporablja pri zdravljenju nespečnosti, saj zaspanost sovпада z nočnim izločanjem melatonina (3).

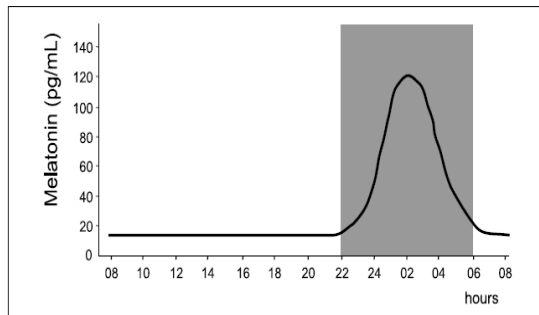
Farmakološko delovanje, varnost uporabe (interakcije z zdravili in stranski učinki) in hipnotični učinek melatonina je podrobno v mnenju obrazložila že Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v Odločbi št. 143-27/2011-8 z dne 20.4.2012), ki je izdelek z dnevnim odmerkom 1 mg melatonina razvrstila med zdravila (4).

Slika 1: Sinteza in razgradnja melatonina v človeškem organizmu

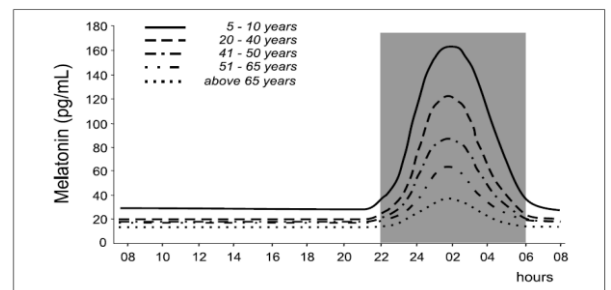


Vir slik: Karasek, 2006

Slika 2: Koncentracija serumskega melatonina pri ljudeh, sivo polje je čas noči



Slika 3: Upadanje biosinteze melatonina s starostjo



Evropska agencija za zdravila (EMA) za zdravilo Circadin®, ki vsebuje 2 mg melatonina navaja posebna opozorila in previdnostne ukrepe pri posameznikih z avtoimunimi boleznimi, saj zanje ni kliničnih podatkov, prav tako ni podatkov, ki bi zagotavljali varnost pri uporabi za otroke, mladostnike, nosečnice, doječe matere ter bolnike z ledvičnimi in jetrnimi boleznimi. Zdravilo z melatoninom lahko povzroči zaspanost. Zato je treba zdravilo jemati previdno, če so učinki zaspanosti povezani s tveganjem za varnost (5).

V ZDA ima sintetični melatonin sicer dovoljenje za uporabo v kategoriji »food supplements«, v živilih pa po mnenju Zveznega urada za živila in zdravila (US FDA) ni dovoljen. Kategorija »food supplements« ima v ZDA status, ki ni enak prehranskim dopolnilom v Evropi (6). Obsežna študija prehranskih navad v ZDA je pokazala, da narašča uporaba melatonina kot sredstva proti nespečnosti, brez predhodnega posveta z zdravnikom ali zdravstvenim osebjem (7). Health Canada od leta 2005 navaja uporabo sintetičnega oziroma izoliranega melatonina iz živali le v zdravilih (8).

Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) je presojala več trditev v zvezi z melatoninom in uravnavanjem ritma spanja, v zvezi s sproščanjem in normalnim spanjem ter v zvezi z vzorci spanja in krajšanjem časa od zaspanosti do spanja. Pri pregledu posredovane dokumentacije se je pristojni Odbor odločil le za zdravstveni trditvi, ki opisujeta povezavo med melatoninom in skrajšanim časom do spanja, pri tistih, ki čutijo posledice prehajanja časovnih pasov. Za zatrjevane učinke so potrebni dnevni odmerki od 0,5 do 1mg melatonina (9). Znanstvena presoja ustreznosti odobrenih zdravstvenih trditev sicer ni predmet tega strokovnega mnenja.

3 Ocena izpostavljenosti

Melatonin je prisoten tudi v rastlinah, med njimi je v najvišjih koncentracijah v šentjanževki (*Hypericum perforatum*). Funkcija v rastlinah še ni povsem pojasnjena, povezana pa je s časom cvetenja, razpadom klorofila in z zaščito pred oksidacijo. Melatonin bi po svoji strukturi in funkciji lahko spadal tudi med antioksidante. V mediteranski prehrani ga najdemo v grozdju, vinu, oljčnem olju ter pivu. Vsebnost melatonina v grozdnih lupinah nekaterih mediteranskih sort je med 5 in 96 ng/kg, v italijanskih vinih med 0,4 in 0,5µg/l, v pivu 52 do 170 ng/l, v oljčnem olju med 71 in 119 ng/l ter v paradižniku med 3 in 66µg/kg (10, 11, 12). Da je melatonin iz hrane biorazpoložljiv, je bilo pokazano v več študijah merjenja koncentracije serumskega melatonina po zaužitju hrani bogati ali obogateni z melatoninom (13,14). Koncentracije v hrani so bistveno (100 do 1000 krat) nižje od teh, ki bi jih zaužili z živilami – prehranskimi dopolnili, za katere sta odobreni zdravstveni trditvi.

4 Opredelitev tveganja

Raziskovanje melatonina in njegove vloge v človeškem organizmu ima lahko številne prednosti in ugodne učinke pri zdravljenju različnih sodobnih bolezni (tudi raka in sladkorne bolezni, nekaterih psihiatričnih stanj pri otrocih in odraslih in blažjih oblik nespečnosti)(1,2,3, 15, 16). Uporaba melatonina v živilih (tudi prehranskih dopolnilih) pa **lahko predstavlja tveganje za zdravje ljudi, ki ni sprejemljivo**, zaradi sledečih razlogov:

- narave melatonina – hormona živčnega sistema, katerega vloga še ni v celoti pojasnjena;
- nezadostnih podatkov glede dolgotrajne varne uporabe pri splošni populaciji;

- predvidenih dnevnih vnosov, ki že imajo fiziološke in farmakološke učinke (od 0,5 do 1mg) in so bistveno višji od teh, ki jih sicer vnesemo z običajno prehrano;
- morebitnih vplivov na plodnost;
- različnih opozoril glede uživanja (nosečnice, doječe matere, bolniki z ledvičnimi in jetrnimi okvarami, bolniki z avtoimunskimi boleznimi), kar pomeni, da ima uživanje neželene vplive na določene populacijske skupine;
- številnih interakcij melatonina z zdravili, ki jih splošni potrošnik sam ne more predvideti in obvladovati;
- izkušenj in stanja na trgu prehranskih dopolnil v RS, zaradi katerih menimo, da bi se izdelki z melatoninom predstavljali tudi v druge namene in z višjimi vsebnostmi melatonina v dnevni odmerkih;
- sistema poročanja neželenih učinkov, ki pri uporabi prehranskih dopolnil ni predvideno in bi se lahko vzpostavilo splošno mnenje, kot da melatonin nima stranskih učinkov, tudi če bi se pri posameznikih pojavljali;
- nadzora nad kakovostjo in čistostjo melatonina v živilih, ki ni predviden, melatonin pa je lahko pridobljen iz živalskih tkiv, pri katerih že obstajajo določena tveganja za zdravje ljudi (npr. govedo in BSE),
- in nenazadnje zaradi težav, o katerih že poročajo ZDA (uporaba melatonina v osvežilnih brezalkoholnih pijačah – pijačah za sprostitve in uporaba v nekaterih slaščicah za odrasle).

5 Reference

- (1) Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol.* 2006 Nov;57 Suppl 5:19-39.
- (2) Venkataramanujan S, Pandi-Perumal SR, Traht I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *International Journal of Neuroscience,* 119:821–846, 2009.
- (3) Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology* 349 (2012) 91–104.
- (4) JAZMP. Odločba št. 143-27/2011-8 za razvrstitev izdelka » Melatonin 1mg – 60 kapsul« (Dostop Arhiv IVZ RS, 25. 7. 2012).
- (5) EMEA Melatonin EMEA-000440-PIP01-08. Dostopno na spletni strani (25.7.2012): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000440-PIP01-08/pip_000110.jsp&mid=WC0b01ac058001d129.
- (6) US Food and Drug Administration. Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations. Dostopno na spletni strani (25.7.2012): <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm201435.htm>.
- (7) Bliwise DL, Ansari FP. Insomnia Associated with Valerian and Melatonin Usage in the 2002 National Health Interview Survey. *SLEEP, Vol. 30, No. 7, 2007.*
- (8) Health Canada Melatonin Monograph. Dostopno na spletni strani (25.7.2012): http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/mono_archive_melatonin-eng.php.

- (9) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to melatonin and reduction of sleep onset latency (ID 1698, 1780, 4080) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(6):2241. [16 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2241.
- (10) Iriti M, Varoni EM, Vitalini S. Melatonin in traditional Mediterranean diets. J. Pineal Res. 2010; 49:101–105.
- (11) Vitalini S, Gardana C, Zanzotto A, Simonetti P, Faoro F, Fico G, Iriti M. The presence of melatonin in grapevine (*Vitis vinifera* L.) berry tissues. J. Pineal Res. 2011; 51:331–337.
- (12) Rodriguez-Naranjo MI, Gil-Izquierdo A, Troncoso AM, Cantos-Villar E, Garcia-Parrilla C. Melatonin is synthesised by yeast during alcoholic fermentation in wines. Food Chemistry 126 (2011) 1608–1613.
- (13) Papp M, Litwa E, Lasoń-Tyburkiewicz M, Gruca P. Effects of melatonin in a place preference conditioning depend on the time of administration. Pharmacological Reports 2010,62 1023-1029.
- (14) Stárka L, Dušková M, Rácz B, Šimůnková K, Hill M, Kancheva R. Melatonin Negatively Correlates with C-Peptide after Food Intake. Physiol. Res. 57 (Suppl. 1): S187-S192, 2008.
- (15) Thor PJ, Krolczyk G, Gil K, Zurowski D, Nowak L. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. J Physiol Pharmacol. 2007 Dec;58 Suppl 6:97-103
- (16) Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. J Physiol Pharmacol. 2007 Dec;58 Suppl 6:115-24.