

Liquid Melatonin SAP & Liquid Melatonin 3X SAP

Mélatonine basée sur la science pour une amélioration du sommeil et des antioxydants

La mélatonine est une hormone (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) produite principalement la nuit par la glande pinéale. Sa sécrétion est stimulée par l'obscurité et inhibée par la lumière. La mélatonine, un indole, est synthétisée du tryptophane par la sérotonine. Les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus ont des récepteurs de mélatonine et celle-ci peut avoir une action directe sur les NSC pour influencer le rythme circadien (de sommeil).

INGRÉDIENTS ACTIFS

Liquid Melatonin SAP

Chaque vaporisation contient :

Mélatonine
(N-acétyl-5-méthoxytryptamine) 440 mcg

Liquid Melatonin 3X SAP

Chaque vaporisation contient :

Mélatonine
(N-acétyl-5-méthoxytryptamine) 1,5 mg

Ces produits sont sans OGM et végétaliens.

Autres ingrédients : Éthanol, glycérine et eau purifiée.

Ne contient pas : Gluten, soja, blé, maïs, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, agents de conservation, arôme ou colorant artificiels, amidon, ou sucre.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Liquid Melatonin SAP : Adultes : Vaporiser 4–22 fois par jour sous la langue (4, 11, et 22 vaporisations fournissent environ 1,5, 5, et 10 mg de mélatonine, respectivement) ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de la santé.

Liquid Melatonin 3X SAP : Adultes : Vaporiser 1 à 6 fois par jour sous la langue (pour fournir 1,5-10 mg de mélatonine) ou tel qu'indiqué par votre praticien de soins de la santé.

La sensibilité à la mélatonine varie d'une personne à l'autre. Prendre une fois par jour au coucher ou juste avant. **Pour le décalage horaire :** Prendre une fois par jour au coucher après la tombée de la nuit, en voyageant et au lieu de destination, jusqu'à ce que l'adaptation au nouveau rythme pour usage occasionnel de courte durée. **Pour la restriction de sommeil ou l'horaire de sommeil altéré, pour le syndrome de retard de phase du sommeil, ou pour rétablir le cycle veille/sommeil :** Consulter un praticien de soins de la santé pour tout usage au-delà de 4 semaines. La mélatonine 3X peut précipiter hors de la solution dans des conditions plus froides. Redissoudre en plaçant le flacon dans de l'eau chaude (40-60°C) pendant 5 à 10 minutes.

Liquid Melatonin SAP et Liquid Melatonin 3X SAP contient 50 ml par bouteille.

INDICATIONS

Plusieurs études humaines ont mesuré les effets sur le sommeil des suppléments de mélatonine auprès d'individus sains. Une large gamme de doses ont été utilisées, souvent prises par la bouche de 30 à 60 minutes avant de dormir. La plupart des essais ont été limités, de courte durée, et n'ont pas été rigoureusement conçus ou rapportés. Toutefois, les preuves scientifiques indiquent que la mélatonine réduit le temps requis pour s'endormir « temps de latence du sommeil », augmente le sentiment de « somnolence », et peut augmenter la durée du sommeil.

PROPRIÉTÉS MULTIFONCTIONNELLES

- La mélatonine est aussi un puissant antioxydant qui peut facilement traverser les membranes cellulaires et la barrière hématoencéphalique. Contrairement à d'autres antioxydants, la mélatonine ne subit pas de cycle d'oxydoréduction, la capacité d'une molécule de subir la réduction et l'oxydation à plusieurs reprises. Le cycle d'oxydoréduction peut permettre à d'autres antioxydants (comme la vitamine C) d'agir comme prooxydants, favorisant ironiquement la formation de radicaux libres.
- Les récepteurs de mélatonine semblent être importants dans les mécanismes d'apprentissage et de la mémoire, et la mélatonine peut modifier les processus électrophysiologiques associés à la mémoire, comme la potentialisation à long terme. Il a été démontré que la mélatonine empêche l'hyperphosphorylation de la protéine tau. L'hyperphosphorylation de la protéine tau peut entraîner la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires, une caractéristique pathologique observée dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, la mélatonine peut être efficace pour traiter la maladie d'Alzheimer.

PURETÉ, PROPRIÉTÉ, ET STABILITÉ

Tous les ingrédients énumérés pour chaque lot de Liquid Melatonin SAP et Liquid Melatonin 3X SAP ont été testés par un laboratoire externe pour l'identité, la puissance, et la pureté.



Panel-conseil scientifique (PCS) : recherche nutraceutique ajoutée pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion (Québec), J7V 5V5
Tél. 1 866 510 3123 • Téléc. 1 866 510 3130 • nfh.ca

La mélatonine est une hormone indoleamine dont le précurseur est l'acide aminé tryptophane. Des études récentes ont révélé ses multiples chez les humains. Sécrétée par la glande pinéale, on la trouve aussi dans les cellules et organes périphériques. Les effets physiologiques de la mélatonine sont d'établir le rythme circadien, l'adaptation saisonnière et le développement pubertaire. Elle agit aussi comme antioxydant, interagit avec les récepteurs dans les organes périphériques, et a des effets mitochondriaux directs. Ses divers mécanismes d'action rendent la mélatonine très importante dans le vieillissement et dans plusieurs processus pathologiques, surtout ceux associés au stress oxydatif. Des études récentes ont démontré les bienfaits de la prise de suppléments de mélatonine, soulignant son importance dans le maintien de la santé et pour retarder la progression de certaines maladies dont les troubles du sommeil, la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP)^[1].

INSOMNIE

La glande pinéale sécrète la mélatonine, et les taux périphériques de cette hormone sont à l'origine de l'établissement du rythme circadien. Dans un cycle de 24 heures, la production de mélatonine augmente durant le sommeil à l'obscurité, et est régulée à la baisse par la lumière. Ce rythme peut être perturbé par l'exposition à une lumière excessive pendant la nuit, ou des quantités insuffisantes de lumière pendant la journée.

Un indicateur majeur de la mélatonine est l'insomnie due au rythme circadien perturbé ou à de faibles niveaux de mélatonine, qui diminuent naturellement avec l'âge. Des études menées sur les insomniacs démontrent qu'un supplément de mélatonine réduit le temps requis pour s'endormir (latence du sommeil), augmente le temps dormi, et améliore la qualité de sommeil par rapport au placebo^[2,3,4]. Il a aussi été démontré que la prise de suppléments de mélatonine est efficace contre l'insomnie chez les enfants autistes^[5] ou avec TDAH^[6] et chez les gens âgés^[5]. Un traitement de mélatonine à long terme a été jugé efficace contre les problèmes d'endormissement dans 88 % des cas, mais l'arrêt de la prise de mélatonine a mené à une rechute des troubles chroniques du sommeil^[4]. La prise de suppléments de mélatonine a aussi été utilisée contre les perturbations du rythme circadien chez les gens souffrant de décalage horaire et les travailleurs de nuit^[1].

CONTRE LE PARKINSON, L'ALZHEIMER ET LA LÉSION ISCHÉMIQUE

Antioxydant et anti-inflammatoire

La mélatonine a une capacité d'élimination des radicaux libres qui produit un effet de cascade. La mélatonine est oxydée lorsqu'elle réagit avec le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) ou les rayons UV et forme un métabolite appelé N-acetyl-N-formyl-5-méthoxykynuramine (AFMK). Le stress dû aux DRO consomme la mélatonine plus vite que les autres sources de stress oxydatif, menant à des niveaux accrus d'AFMK. Des études ont démontré que par la voie de l'AFMK, une molécule de mélatonine peut absorber 10 molécules de DRO^[6]. Diverses études ont noté une formation d'AFMK dans le liquide céphalorachidien, les leucocytes, les globules rouges, les cellules épithéliales et les kératinocytes^[6]. Il a aussi été démontré que l'AFMK empêche la peroxydation des lipides et les dommages oxydatifs à l'ADN, et prévient les dommages aux neurones causés par l'H₂O₂ et l'amyloïde bêta-peptide^[7].

L'AFMK inhibe le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) et l'interleukine-8 (IL8) dans les neutrophiles et les globules mononucléés périphériques, et inhibe l'expression génique de la cyclooxygénase 2 (COX-2)^[6]. L'AFMK et son métabolite IAMK sont efficaces pour inhiber la synthèse des prostaglandines^[6]. Après une dose de mélatonine, des modèles animaux de MA démontrent une réduction de l'expression des cytokines inflammatoires (TNF-α) dans l'hippocampe, de même qu'une agrégation réduite de la bêta-amyloïde^[6]. Des tests humains indiquent aussi un niveau accru d'agrégation de bêta-amyloïde et d'inflammation du SNC lorsque les niveaux d'insuline sont élevés^[10].

La mélatonine interagit avec l'oxyde nitrique (NO), un composé important pour la régulation des signaux cellulaires dans les processus physiologiques et pathologiques. Le NO favorise la vasodilatation. Toutefois, il a aussi une forte affinité pour le radical anion superoxyde (O₂⁻), formant du peroxyde nitrique (ONOO⁻). L'ONOO⁻ est généré en cas de stress oxydatif comme l'hyperglycémie chronique, l'hyperlipidémie, le tabagisme et l'usage prolongé de médicaments^[11]. Les effets pathologiques incluent la dysfonction endothéliale menant à la vasoconstriction, la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines, et des dommages à l'ADN. De plus, l'ONOO⁻ inhibe la superoxyde dismutase et d'autres antioxydants, ce qui aggrave d'autant les dommages dus aux radicaux libres. La mélatonine est le seul antioxydant documenté pouvant éteindre l'ONOO⁻ de même que les réactifs à base d'oxygène et d'azote, inhibant la proinflammation et en bloquant les facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire kappa B et la protéine activatrice 11.

La mélatonine régule le statut d'oxydoréduction du glutathion dans les mitochondries isolées du cerveau et du foie, le corrigeant lorsqu'il est perturbé par le stress oxydatif^[11]. Les propriétés antioxydantes de la mélatonine rendent son utilisation possible pour traiter la MA et la MP. Des modèles de MA in vitro ont démontré les effets neuroprotecteurs de la mélatonine et il a été démontré qu'elle limite l'auto-oxydation de la dopamine^[11].

NEURODÉGÉNÉRATION ET LÉSIONS ISCHÉMIQUES/APOPTOSE

La neurodégénération se produit avec l'âge, mais est fortement aggravée en cas de maladies comme la MA et la MP. L'apoptose excessive des cellules contribue aux processus de ces maladies. Il a été découvert que la mélatonine inhibe l'apoptose des cellules immunitaires et périphériques, et dans des modèles neuronaux de la MA et de la MP. Son efficacité a aussi été démontrée pour inhiber l'apoptose dans l'ischémie-reperfusion^[12].

La mélatonine se trouve aussi dans les mitochondries. La mélatonine peut améliorer l'efficacité de sortie de l'ATP par atténuation du stress oxydatif, en agissant directement sur les complexes I et IV de la chaîne de transport d'électrons (CTE)^[12], tout en limitant les dommages aux protéines et à l'ADN. Le statut du glutathion est très important dans la neurodégénération; la mélatonine peut jouer un rôle dans la restauration des niveaux de glutathion et la réactivation des enzymes glutathion peroxydase et superoxyde dismutase. L'effet de la mélatonine sur l'homéostasie du GSH a aussi été démontrée dans le tissu cérébral^[13] et dans la muqueuse gastrique et les testicules^[14].

EXCITOTOXICITÉ

Le complexe récepteur du GABA-benzodiazépine et le récepteur NMDA sont aussi affectés par la mélatonine^[12]. L'excitotoxicité contribue à la pathogenèse de la MP et de la MA. Des études in vivo et in vitro ont noté que la mélatonine a d'importants effets antiexcitotoxiques. La mélatonine réduit la peroxydation des lipides et stabilise les membranes internes des mitochondries, un effet qui peut améliorer l'activité de la CTE.

PROTÉINE TAU ET MALADIE D'ALZHEIMER

La régulation de la protéine tau joue un rôle essentiel dans la pathogenèse de la MA. Des études indiquent que la mélatonine modifierait la fonction de certaines enzymes protéine kinase et phosphatase, réduisant ainsi l'hyperphosphorylation de la protéine tau dans les enchevêtrements neurofibrillaires^[15]. Les conséquences incluent un déclin neurodégénératif. De récentes études ont démontré l'efficacité de la mélatonine pour inhiber l'hyperphosphorylation de la protéine tau^[15].

HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE ET MALADIE D'ALZHEIMER

L'hyperhomocystéinémie est une partie de la pathogenèse de nombreux troubles liés à l'inflammation et au stress oxydatif. Elle contribuerait aux maladies cardiovasculaires et à la peroxydation lipidique. Il a été noté que des niveaux accrus d'homocystéine augmentent l'apoptose dans les cellules nerveuses, et ont été liées à la MA^[16]. La mélatonine protège contre l'hyperhomocystéinémie en réduisant le stress oxydatif, en prévenant la glose réactive, en inhibant l'apoptose et en contribuant à l'amélioration des performances d'apprentissage et de mémoire^[16].

HYPERINSULINÉMIE ET MALADIE D'ALZHEIMER

Les résultats de l'emploi de mélatonine comme traitement adjuvant du diabète sucré ont été bénéfiques dans le contrôle des complications du diabète sucré et l'amélioration du profil lipidique^[17]. La résistance à l'insuline affecte aussi le cerveau et il fut noté qu'elle augmente le risque d'handicaps liés à l'âge et de MA. L'hyperinsulinémie a un effet sur la mémoire, l'inflammation du SNC, et la régulation du peptide bêta-amyloïde, et il a aussi été noté qu'elle est corrélée à l'hyperphosphorylation de la protéine tau^[17,18].

CANCER

Dans les modèles de cancer, il a été démontré que la mélatonine a des effets proapoptotiques^[19]. Des changements dans l'expression des récepteurs de mélatonine et la production de mélatonine endogène ont été démontrés dans des modèles de cancer du sein et de la prostate, d'hépatome et de mélanome^[19].

HORMONES

La mélatonine agit sur la libération des gonadotrophines, ce qui expliquerait son rôle dans les traitements de fertilité. De forts niveaux de stress oxydatif et de faibles niveaux de mélatonine ont été liés à l'infertilité et à une maturation sexuelle retardée^[20]. De plus, des signes d'une relation entre l'exposition à la lumière et la sécrétion de mélatonine et des cycles menstruels irréguliers, des symptômes du cycle menstruel, et une dysfonction ovarienne, ont été notés^[21]. Les femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques semblent plus vulnérables à l'influence de l'exposition à la lumière et à l'obscurité^[20].

La mélatonine protège contre l'apoptose des spermatozoïdes par ses activités d'élimination des DRO^[22].

Une étude récente a démontré que la mélatonine traverse le placenta et peut être nécessaire à une grossesse complète^[23]. Elle serait aussi mise en cause dans la correction de la physiopathologie des complications de grossesse, dont celles dues à l'avortement, à la prééclampsie et aux lésions cérébrales du fœtus^[23].

RÉFÉRENCES

- Pandi-Perumal, S.R., et autres. « Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. » *Progress in Neurobiology*. Vol. 85, Issue 3 (2008): 335-353.
- Andersen, I.M., et autres. « Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. » *Journal of Child Neurology*. Vol. 23, N° 5 (2008): 482-485.
- Deriaz, N., G. Galli-Carminati et G. Bertschy. « P03-224 Melatonin in treatment of chronic sleep disorders in adults with pervasive developmental disorders: A retrospective study. » *European Psychiatry*. Vol. 24, Supplement 1 (2009): S1223.
- Hoebert, M., et autres. « Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. » *Journal of Pineal Research*. Vol. 42, Issue 1 (2009): 1-7.
- Lemoine, P., et autres. « Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. » *Journal of Sleep Research*. Vol. 16, Issue 4 (2007): 372-380.
- Tan, D.X., et autres. « One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? » *Journal of Pineal Research*. Vol. 42, Issue 1 (2007): 28-42.
- Tan, D.X., et autres. « N¹-acetyl-N¹⁰-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant. » *The FASEB Journal*. Vol. 15, N° 12 (2001): 2294-2296.
- Kelly, R.W., F. Amato et R.F. Seamark. « N¹-acetyl-5-methoxy kynurenamine, a brain metabolite of melatonin, is a potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis. » *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol. 121, Issue 1 (1984): 372-379.
- Olcese, J.M., et autres. « Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. » *Journal of Pineal Research*. Vol. 47, Issue 1 (2009): 82-96.
- Craft, S. « Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. » *Current Alzheimer Research*. Vol. 4, N° 2 (2007): 147-152.
- Korkmaz, A., et autres. « Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials. » *Molecular Medicine*. Vol. 15, N° 1-2 (2009): 43-50.
- León, J., et autres. « Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. » *Journal of Pineal Research*. Vol. 38, Issue 1 (2005): 1-9.
- Floreani, M., et autres. « Melatonin maintains glutathione homeostasis in kainic acid-exposed rat brain tissues. » *The FASEB Journal*. Vol. 11, N° 14 (1997): 1309-1315.
- Othman, A.L., M.A. El-Missiry et M.A. Amer. « The protective action of melatonin on indomethacin-induced gastric and testicular oxidative stress in rats. » *Redox Report*. Vol. 6, N° 3 (2001): 173-177.
- Gong, C.X. et K. Iqbal. « Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease. » *Current Medicinal Chemistry*. Vol. 15, N° 23 (2008): 2321-2328.
- Baydas, G. « Protective effects of melatonin against hyperhomocysteinemia » in *Melatonin: Molecules to Therapy*. Nova Science Publishers, Inc., Happaug, NY, 2007.
- Peschke, E. « Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. » *Journal of Pineal Research*. Vol. 44, Issue 1 (2008): 26-40.
- Neumann, K.F., et autres. « Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications. » *Current Alzheimer Research*. Vol. 5, N° 5 (2008): 438-447.
- Srinivasan, V., et autres. « Therapeutic actions of melatonin in cancer: Possible mechanisms. » *Integrative Cancer Therapies*. Vol. 7, N° 3 (2008): 189-203.
- Boczek-Leszczyn, E. et M. Juszczak. « [The influence of melatonin on human reproduction]. » *Polski Merkuriusz Lekarski*. Vol. 23, N° 134 (2007): 128-130.
- Ruder, E.H., T.J. Hartman et M.B. Goldman. « Impact of oxidative stress on female fertility. » *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. Vol. 21, N° 3 (2009): 219-222.
- Espino, J., I. et autres. « Melatonin as a potential tool against oxidative damage and apoptosis in ejaculated human spermatozoa. » *Fertility and Sterility*. Vol. 94, Issue 5 (2010): 1915-1917.
- Tamura, H., et autres. « Melatonin and pregnancy in the human. » *Reproductive Toxicology*. Vol. 25, Issue 3 (2008): 291-303.

Liquid Melatonin SAP & Liquid Melatonin 3X SAP

Science-based melatonin for sleep and antioxidant enhancement

Melatonin is a hormone (*N*-acetyl-5-methoxytryptamine) produced especially at night in the pineal gland. Its secretion is stimulated by darkness and inhibited by light. Melatonin, an indole, is synthesized from tryptophan via serotonin. The suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus have melatonin receptors, and melatonin may have a direct action on SCN to influence circadian (sleep) rhythms.

ACTIVE INGREDIENTS

Liquid Melatonin SAP

Each spray contains:

Melatonin
(*N*-acetyl-5-methoxytryptamine) 440 mcg

Liquid Melatonin 3X SAP

Each spray contains:

Melatonin
(*N*-acetyl-5-methoxytryptamine) 1.5 mg

Other ingredients: Ethanol, glycerin, and purified water.

These products are non-GMO and vegan friendly.

Contains no: Gluten, soy, wheat, corn, eggs, dairy, yeast, citrus, preservatives, artificial flavour or colour, starch, or sugar.

DIRECTIONS FOR USE

Liquid Melatonin SAP: Adults: Spray 4–22 times daily under the tongue (4, 11, and 22 sprays provide approximately 1.5, 5, and 10 mg of melatonin, respectively) or as directed by your healthcare practitioner.

Liquid Melatonin 3X SAP: Adults: Spray 1 to 6 times daily under the tongue (to provide 1.5-10 mg of melatonin) or as directed by your healthcare practitioner.

Sensitivity to melatonin is different from person to person. Take once a day, at or before bedtime. **For jet lag:** Take once a day at bedtime after darkness has fallen, while travelling and at destination, until adaptation to the new daily pattern on occasional short-term use. **For sleep restriction / altered sleep schedule, for delayed sleep phase disorder, and to restore sleep/wake cycle:** Consult a healthcare practitioner for use beyond 4 weeks. **Liquid Melatonin 3X SAP** may precipitate out of solution in colder conditions. Redissolve by placing the bottle in warm water (40–60°C) for 5 to 10 minutes.

Liquid Melatonin SAP and **Liquid Melatonin 3X SAP** contain 50 ml per bottle.

INDICATIONS

Multiple human studies have measured the effects of melatonin supplements on sleep in healthy individuals. A wide range of doses have been used, often taken by mouth 30 to 60 minutes prior to sleep time. Most trials have been small, brief in duration, and have not been rigorously designed or reported. However, the weight of scientific evidence does suggest that melatonin decreases the time it takes to fall asleep “sleep latency”, increases the feeling of “sleepiness,” and may increase the duration of sleep.

MULTIFUNCTIONAL PROPERTIES

- Melatonin is also a powerful antioxidant that can easily cross cell membranes and the blood-brain barrier. Unlike other antioxidants, melatonin does not undergo redox cycling, the ability of a molecule to undergo reduction and oxidation repeatedly. Redox cycling may allow other antioxidants (such as vitamin C) to act as prooxidants, counterintuitively promoting free-radical formation.
- Melatonin receptors appear to be important in mechanisms of learning and memory, and melatonin can alter electrophysiological processes associated with memory, such as long-term potentiation (LTP). Melatonin has been shown to prevent the hyperphosphorylation of the tau protein. Hyperphosphorylation of tau protein can result in the formation of neurofibrillary tangles, a pathological feature seen in Alzheimer’s disease. Thus, melatonin may be effective for treating Alzheimer’s disease.

PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for all **Liquid Melatonin SAP** and **Liquid Melatonin 3X SAP** lot numbers have been tested by a third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):
adding nutraceutical research
to achieve optimum health



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

Melatonin is an indoleamine hormone whose precursor is the amino acid tryptophan. Recent research has revealed the many roles it plays in humans. Secreted by the pineal gland, it is also found in peripheral cells and organs. Physiological effects of melatonin include setting the circadian rhythm, seasonal adaptation and pubertal development. It also acts as an antioxidant, interacts with receptors in peripheral organs, and has direct mitochondrial effects. The diverse mechanisms of action render melatonin of extreme importance in the aging and multiple disease processes, especially those associated with oxidative stress. Recent studies have shown the benefits of supplementing melatonin, emphasizing its importance in maintaining health and delaying the progression of certain diseases including sleep disorders, Alzheimer's Disease (AD) and Parkinson's Disease (PD).^[1]

INSOMNIA

The pineal gland secretes melatonin, and circulating levels of this hormone are responsible for setting the body's circadian rhythm. In a 24-hour cycle, melatonin production levels peak during sleep when it is dark, and are downregulated by light. This rhythm may be disrupted with exposure to excessive light during dark hours, and/or insufficient amounts of light during the day.

One of the major indications for melatonin is insomnia due to disrupted circadian rhythms or deficient melatonin levels, which naturally decline with age. Studies in those suffering from insomnia show that melatonin supplementation decreases the time it takes to fall asleep (sleep latency), increases the amount of time slept, and improves sleep quality compared to those given placebo.^[2,3,4] Melatonin supplementation has been shown to be effective for insomnia in children suffering from autism^[5] or ADHD^[6] and in the elderly.^[5] Long-term melatonin treatment was judged to be effective against sleep onset problems in 88% of the cases, but cessation of melatonin led to a relapse of chronic sleep onset disorder.^[4] Supplementation of melatonin has also been used to regulate disrupted circadian rhythms in those with jet lag and people who work night shifts.^[1]

COMBATING PARKINSON'S, ALZHEIMER'S, AND ISCHEMIC INJURY

Antioxidant and Anti-Inflammatory

Melatonin has a free-radical scavenging ability that produces a cascade effect. Melatonin is oxidized when it reacts with hydrogen peroxide (H₂O₂), reactive oxygen species (ROS), or UV radiation to form a metabolite called *N*-acetyl-*N*-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK). ROS stress consumes melatonin at a higher rate than other sources of oxidative stress, leading to higher levels of AFMK. Studies have shown that through the AFMK pathway, one molecule of melatonin can quench 10 molecules of ROS.^[6] Various studies have found AFMK formation in cerebrospinal fluid, leukocytes, red blood cells, epithelial cells and keratinocytes.^[6] AFMK has further been shown to inhibit lipid peroxidation and oxidative DNA damage, and prevents neuronal cell injury caused by H₂O₂ and amyloid β -peptide.^[7]

AFMK inhibits tumour necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-8 (IL8) in neutrophils and peripheral blood mononuclear cells, and inhibits gene expression of cyclo-oxygenase 2 (COX-2).^[6] AFMK and its metabolite AMK are effective at inhibiting the synthesis of prostaglandins.^[6] When given melatonin, animal models of AD show a decrease in the expression of inflammatory cytokines (TNF- α) in the hippocampus, as well as decreased β -amyloid aggregation.^[9] Humans trials also show an increase level of β -amyloid aggregations and CNS inflammation when insulin levels are high.^[10]

Melatonin interacts with nitric oxide (NO), a compound important in the regulation of cellular signals in both physiological and pathological processes. NO promotes vasodilation. However, it also has a high affinity for superoxide anion radical (O₂⁻), forming peroxynitrite (ONOO⁻). ONOO⁻ is generated in times of chronic oxidative stress such as chronic hyperglycemia, hyperlipidemia, tobacco smoking, and prolonged drug use.^[11] Pathological effects include endothelial dysfunction leading to vasoconstriction, lipid peroxidation, protein oxidation, and DNA damage. Furthermore, ONOO⁻ inhibits superoxide dismutase and other antioxidants, which further exacerbates free-radical damage. Melatonin is the only documented antioxidant able to quench ONOO⁻ in addition to both oxygen- and nitrogen-based reactants, thereby inhibiting the proinflammatory and blocking transcription factors such as nuclear factor kappa B and activator protein 111.

Melatonin regulates the glutathione redox status in isolated brain and hepatic mitochondria, correcting it when it is disrupted by oxidative stress.^[11] The antioxidant properties of melatonin make it an appropriate consideration in the treatment of AD and PD. In vitro models of AD have demonstrated the neuroprotective effects of melatonin and it has been shown to limit auto-oxidation of dopamine.^[11]

NEURODEGENERATION AND ISCHEMIC INJURY/APOPTOSIS

Neurodegeneration occurs with aging, but is highly exacerbated in diseases such as AD and PD. Excessive apoptosis of cells contributes to the disease process. Melatonin was found to inhibit apoptosis in immune cells and peripheral cells, and in neuronal models of PD and AD. It also was proven to be effective at inhibiting apoptosis in ischemia-reperfusion injury.^[12]

Melatonin can also be found in the mitochondria. Melatonin may improve ATP output efficiency via mitigation of oxidative stress, by acting directly on complexes I and IV in the electron transport chain (ETC).^[12] while also limiting protein and DNA damage. Glutathione status is of great importance when considering neurodegeneration; melatonin may play a role in the restoration of glutathione levels and the reactivation of the enzymes glutathione peroxidase and superoxide dismutase. The effect of melatonin on GSH homeostasis have also been demonstrated in brain tissue^[13] and in gastric mucosa and male testes.^[14]

EXCITOTOXICITY

Also impacted by melatonin is the GABA-benzodiazepine receptor complex and NMDA receptor.^[12] Excitotoxicity contributes to the pathogenesis of PD and AD. Both in vivo and in vitro studies have found melatonin to have significant antiexcitotoxic effects. Melatonin reduces lipid peroxidation and stabilizes mitochondrial inner membranes, an effect that may improve ETC activity.

TAU PROTEIN AND ALZHEIMER'S DISEASE

Tau-protein regulation plays a vital role in the pathogenesis of AD. Studies suggest that melatonin alters the function of certain protein kinase and phosphatase enzymes, thereby decreasing hyperphosphorylation of the tau protein found in neurofibrillary tangles.^[15] Implications of this include neurodegenerative decline. Recent studies have shown melatonin to be effective at inhibiting the hyperphosphorylation of the tau protein.^[15]

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND ALZHEIMER'S DISEASE

Hyperhomocysteinemia is a part of the pathogenesis of many disorders involving inflammation and oxidative stress. It is believed to contribute to cardiovascular disease and lipid peroxidation. Increased levels of homocysteine have been found to increase apoptosis in nerve cells, and have been linked to AD.^[16] Melatonin has protective actions against hyperhomocysteinemia by reducing oxidative stress, preventing reactive gliosis, inhibiting apoptosis and contributing to the improvement of learning and memory performance.^[16]

HYPERINSULINEMIA AND ALZHEIMER'S DISEASE

Results of melatonin as an adjuvant treatment of diabetes mellitus showed benefits in controlling complications of the diabetes mellitus (DM) and lipid profile improvement.^[17] Insulin resistance also affects the brain and has been found to increase the risk of age-related impairment and AD. Hyperinsulinemia has an effect on memory, CNS inflammation, and regulation of the β -amyloid peptide, and has also been found to be correlated with hyperphosphorylation of the tau protein.^[17,18]

CANCER

In cancer models, melatonin has been shown to have proapoptotic effects.^[12] Alterations in melatonin receptor expression as well as changes in endogenous melatonin production have been shown in breast and prostate cancer, hepatoma and melanoma models.^[19]

HORMONES

Melatonin affects the release of gonadotrophins, which suggests its role in fertility treatment. High levels of oxidative stress and low levels of melatonin have been linked to infertility and delayed sexual maturation.^[20] Furthermore, evidence of a relationship between light exposure and melatonin secretion and irregular menstrual cycles, menstrual cycle symptoms, and disordered ovarian function have been found.^[21] Women with polycystic ovary syndrome seem to be more vulnerable to the influence of light/dark exposure.^[20]

Melatonin has been shown to protect against sperm apoptosis via ROS scavenging activities.^[22]

A recent study has shown that melatonin crosses the placenta and may be required for a successful pregnancy.^[23] It also seems to be involved in correcting the pathophysiology of complications during pregnancy, including those due to abortion, preeclampsia and fetal brain damage.^[23]

REFERENCES

- Pandi-Perumal, S.R., et al. "Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways." *Progress in Neurobiology* Vol. 85, Issue 3 (2008): 335-353.
- Andersen, I.M., et al. "Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders." *Journal of Child Neurology* Vol. 23, No. 5 (2008): 482-485.
- Deriaz, N., G. Galli-Carminati, and G. Bertschy. "P03-224 Melatonin in treatment of chronic sleep disorders in adults with pervasive development disorders: A retrospective study." *European Psychiatry* Vol. 24, Supplement 1 (2009): S1223.
- Hoebert, M., et al. "Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia." *Journal of Pineal Research* Vol. 47, Issue 1 (2009): 1-7.
- Lemoine, P., et al. "Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects." *Journal of Sleep Research* Vol. 16, Issue 4 (2007): 372-380.
- Tan, D.X., et al. "One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species?." *Journal of Pineal Research* Vol. 42, Issue 1 (2007): 28-42.
- Tan, D.X., et al. "*N*-acetyl-*N*-formyl-5-methoxykynuramine, a biogenic amine and melatonin metabolite, functions as a potent antioxidant." *The FASEB Journal* Vol. 15, No. 12 (2001): 2294-2296.
- Kelly, R.W., F. Amato, and R.F. Seamark. "*N*-acetyl-5-methoxy kynurenamine, a brain metabolite of melatonin, is a potent inhibitor of prostaglandin biosynthesis." *Biochemical and Biophysical Research Communications* Vol. 121, Issue 1 (1984): 372-379.
- Olcese, J.M., et al. "Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease." *Journal of Pineal Research* Vol. 47, Issue 1 (2009): 82-96.
- Craft, S. "Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment." *Current Alzheimer Research* Vol. 4, No. 2 (2007): 147-152.
- Korkmaz, A., et al. "Melatonin: An established antioxidant worthy of use in clinical trials." *Molecular Medicine* Vol. 15, No. 1-2 (2009): 43-50.
- León, J., et al. "Melatonin mitigates mitochondrial malfunction." *Journal of Pineal Research* Vol. 38, Issue 1 (2005): 1-9.
- Floreani, M., et al. "Melatonin maintains glutathione homeostasis in kainic acid-exposed rat brain tissues." *The FASEB Journal* Vol. 11, No. 14 (1997): 1309-1315.
- Othman, A.L., M.A. El-Missiry, and M.A. Amer. "The protective action of melatonin on indomethacin-induced gastric and testicular oxidative stress in rats." *Redox Report* Vol. 6, No. 3 (2001): 173-177.
- Gong, C.X., and K. Iqbal. "Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease." *Current Medicinal Chemistry* Vol. 15, No. 23 (2008): 2321-2328.
- Baydas, G. "Protective effects of melatonin against hyperhomocysteinemia" in *Melatonin: Molecules to Therapy*. Nova Science Publishers, Inc., Happpage, NY, 2007.
- Peschke, E. "Melatonin, endocrine pancreas and diabetes." *Journal of Pineal Research* Vol. 44, Issue 1 (2008): 26-40.
- Neumann, K.F., et al. "Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications." *Current Alzheimer Research* Vol. 5, No. 5 (2008): 438-447.
- Srinivasan, V., et al. "Therapeutic actions of melatonin in cancer: Possible mechanisms." *Integrative Cancer Therapies* Vol. 7, No. 3 (2008): 189-203.
- Boczek-Leszczyn, E. and M. Juszczak. "[The influence of melatonin on human reproduction]." *Polski Merkuriusz Lekarski* Vol. 23, No. 134 (2007): 128-130.
- Ruder, E.H., T.J. Hartman, and M.B. Goldman. "Impact of oxidative stress on female fertility." *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* Vol. 21, No. 3 (2009): 219-222.
- Espino, J., I. et al. "Melatonin as a potential tool against oxidative damage and apoptosis in ejaculated human spermatozoa." *Fertility and Sterility* Vol. 94, Issue 5 (2010): 1915-1917.
- Tamura, H., et al. "Melatonin and pregnancy in the human." *Reproductive Toxicology* Vol. 25, Issue 3 (2008): 291-303.