

Θεραπευτικές Εφαρμογές της Μελατονίνης

ΙΦΙΓΕΝΙΑ ΚΩΣΤΟΓΛΟΥ-ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ

Ενδοκρινολογικό Τμήμα, ΓΝ Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» ΕΕΣ

Περίληψη:

Η μελατονίνη είναι ορμόνη που παράγεται από το κωνάριο ή επίφυση, αδένα που υπάρχει στον εγκέφαλο. Η ορμόνη συντίθεται χημικά και σήμερα χρησιμοποιείται στη θεραπευτική. Οι θεραπευτικές εφαρμογές της μελατονίνης είναι πολλές. Η ορμόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του ύπνου, για την αντιμετώπιση της αϋπνίας και για την αντιμετώπιση του συνδρόμου καθυστέρησης της φάσης του ύπνου - *delayed sleep phase syndrome*. Η μελατονίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του *jet lag*, δηλαδή της διαταραχής του οργανισμού που παρατηρείται μετά από υπερατλαντικές πτήσεις, κατά την άφιξη στον τόπο προορισμού για πτήσεις κατά τις οποίες διασχίζονται μέχρι 8 ζώνες χρόνου και προ και μετά την πτήση όταν διασχίζονται >8 ζώνες χρόνου. Η ορμόνη είναι ένα φυσικό ισχυρό αντιοξειδωτικό και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αντιοξειδωτικό. Φαίνεται ότι έχει αντιγηραντική δράση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιγηραντική της δράση. Η μελατονίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική του καρκίνου, προληπτικά για την πρόληψη της εμφάνισης καρκίνου και συμπληρωματικά, σαν συμπληρωματική θεραπεία σε άλλες μορφές θεραπείας του καρκίνου και για την πρόληψη της εμφάνισης επιπλοκών από τις θεραπείες αυτές. Μελλοντικά, η ορμόνη φαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική της νόσου *Alzheimer's* για την αναστολή της πρόοδου της νόσου και σαν θεραπεία για την πρόληψη της εμφάνισης σπιντικής καταπηξίας, καθώς φαίνεται ότι ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα.

Λέξεις ευρητηρίου: μελατονίνη, θεραπευτική δράση, αϋπνία, *jet lag*, καρκίνος, αντιγηρανση

1. Εισαγωγή

Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από την επίφυση ή κωνάριο, αδένα που βρίσκεται στο κέντρο του εγκεφάλου¹. Η μελατονίνη είναι μια ινδολή, ήτοι παράγωγο ενός αμινοξέος της τρυπτοφάνης. Είναι μεταβολικό παράγωγο της σεροτονίνης. Παράγεται κατά τη νύκτα, όταν υπάρχει σκοτάδι, καθώς το φως αναστέλλει την παραγωγή της². Η αναστολή της έκκρισης της μελατονίνης από το φως γίνεται μέσω δράσης του φωτός στον αμφιβλοστροειδή.

Η παραγωγή της διεγείρεται από το συμπαθητικό σύστημα και έτσι οι β αναστολείς ελαττώνουν τη νυκτερινή έκκρισή της. Έχει ισχυρό ενδογενή ρυθμό έκκρισης και η αιχμή της έκκρισής της παρατηρείται περί τις 02:00. Στους τυφλούς που δεν έχουν αντίληψη του φω-

τός, παρατηρείται ελεύθερος ρυθμός έκκρισης της μελατονίνης που δεν συμβαδίζει με τον κύκλο φωτός σκότους του περιβάλλοντος.

2. Μελατονίνη και ύπνος

Η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική του ύπνου³⁻¹². Η ορμόνη επάγει τον ύπνο και βελτιώνει την ποιότητα και τη διάρκειά του. Η βέλτιστη ώρα χορήγησης της ορμόνης είναι περί τη 1 ώρα πριν την κατάκλιση.

Πλεονεκτήματα της επαγωγικής του ύπνου δράσης της ορμόνης είναι η ήπια υπνωτική της δράση, η έλλειψη επίδρασης της ορμόνης το επόμενο πρωί, δηλαδή η έλλειψη του φαινομένου "hangover", η έλλειψη εξάρτησης και η ευκολία απόσυρσης του φαρμάκου^{5,6}. Μειονεκτήματα είναι ο βραχύς χρόνος και η ηπιότητα της δράσης του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι λίγες, κύρια από τις οποίες είναι η επαγωγή ζωντανών ονείρων.

Επειδή η ορμόνη έχει βραχύ χρόνο δράσης, δημιουργήθηκαν ανάλογα του φαρμάκου που έχουν μακρότερο χρόνο δράσης και δρουν στους υποδοχείς της ορμόνης στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου αλλά και στις άλλες θέσεις δράσης της. Τα ανάλογα αυτά είναι η ουσία *ramelteon* (CAS 196597-26-9) και η ουσία *agomelatine* (CAS 138112-76-2)⁶. Τα ανάλογα αυτά της μελατονίνης θα χρησιμοποιηθούν στο μέλλον για την επαγωγική του ύπνου δράση τους. Ειδικότερα, η ουσία *agomelatine* έχει και αντικαταθλιπτική δράση και ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί και για τη δράση της αυτή.

3. Μελατονίνη και jet lag

Η μελατονίνη χρησιμοποιείται για την πρόληψη και θεραπεία του *jet lag*, ήτοι της διαταραχής του οργανισμού που παρατηρείται μετά από υπερατλαντικές πτήσεις κατά τις οποίες διασχίζονται πολλές ζώνες χρόνου^{5,13-20}. Το *jet lag* είναι βαρύτερο όσο περισσότερες ζώνες χρόνου διασχίζονται και στις πτήσεις προς ανατολάς. Όταν διασχίζονται 5 ή περισσότερες ζώνες χρόνου η ορμόνη βοηθά στην προσαρμογή του οργανισμού στη ζώνη του χρόνου που επικρατεί στον τόπο προορισμού. Η χρήση της μελατονίνης συνιστάται σε ενήλικες ταξιδιώτες που διασχίζουν ≥ 5 ζώνες χρόνου ειδικά όταν ταξιδεύουν ανατολικά και έχουν εμφανίσει *jet lag* σε προηγούμενα ταξίδια¹³. Ταξιδιώτες που διασχίζουν 2-4 ζώνες χρόνου μπορεί επίσης να τη χρησιμοποιήσουν αν τη χρειάζο-

νται. Στον τόπο προορισμού η ορμόνη πρέπει να χορηγείται πριν από την ώρα της κατάκλισης σε δόση 0,5-5 mg, με τη δόση 5 mg να έχει τα καλύτερα αποτελέσματα. Όταν διασχίζονται μέχρι και 8 ζώνες χρόνου η χορήγηση του φαρμάκου με την άφιξη στον τόπο προορισμού επαρκεί. Όταν διασχίζονται περισσότερες από 8 ζώνες χρόνου η ορμόνη χρειάζεται να χορηγείται επί 2-3 μέρες πριν από την πτήση και να αντιμετωπίζεται ανάλογα η υπνωτική και κατασταλτική της δράση⁵. Η ορμόνη έχει ισχυρότερη θεραπευτική δράση όσο περισσότερες ζώνες χρόνου διανύονται και στις προς ανατολάς πτήσεις.

4. Μελατονίνη και κιρκάδιο ρυθμοί

Η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για τον επανασυγχρονισμό των κιρκάδιων ρυθμών σε περιπτώσεις αποσυγχρονισμού τους²¹⁻³². Τέτοιες περιπτώσεις είναι οι τυφλοί που έχουν ελεύθερους ρυθμούς, δηλαδή ρυθμούς που τρέχουν ανεξάρτητα από το χρόνο του περιβάλλοντος και οι άνθρωποι που εργάζονται τη νύκτα ή με εναλλασσόμενες βάρδιες. Όταν η ορμόνη χορηγείται σε τυφλούς βοηθά στην προσαρμογή των ελεύθερων ρυθμών στον χρόνο του περιβάλλοντος³². Όταν χορηγείται σε ανθρώπους που εργάζονται τη νύκτα ή με εναλλασσόμενες βάρδιες βοηθά στον επανασυγχρονισμό των κιρκάδιων ρυθμών στον χρόνο του περιβάλλοντος.

Στο σύνδρομο καθυστέρησης της φάσης του ύπνου (delayed sleep phase syndrome), σύνδρομο κατά το οποίο ο ύπνος επέρχεται, είναι φυσιολογικός αλλά καθυστερεί, η μελατονίνη μπορεί να διορθώσει την καθυστέρηση στην επέλευση του ύπνου^{22,29}.

5. Μελατονίνη και κατάθλιψη

Η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση διαταραχών του συναισθήματος, όπως η εποχική κατάθλιψη³³⁻³⁶.

6. Μελατονίνη και αντιοξειδωτική δράση

Η μελατονίνη είναι πολύ ισχυρός δέκτης των ελευθέρων ριζών και γενικός αντιοξειδωτικός παράγοντας³⁷⁻⁴². Ως αντιοξειδωτικός παράγοντας, η μελατονίνη δεσμεύει ισχυρά την πολύ τοξική ρίζα του υδροξυλίου και τη ρίζα του υπεροξειδίου. Η ιδιότητα αυτή της μελατονίνης να δρα σαν αντιοξειδωτικός παράγοντας και μέσω των μεταβολιτών της την καθιστά εξαιρετικά αποτελεσματική, ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις, στην προστασία των οργανισμών από το οξειδωτικό stress. Σε συμφωνία με την προστατευτική της αυτή λειτουργία, σημαντικές ποσότητες μελατονίνης ανευρίσκονται σε ιστούς και όργανα που εκτίθενται σε εχθρικές προσβολές από το περιβάλλον, όπως το δέρμα και το έντερο ή σε όργανα που

έχουν μεγάλη κατανάλωση οξυγόνου, όπως ο εγκέφαλος. Η παραγωγή της μελατονίνης αυξάνεται από παράγοντες που επάγουν χαμηλής έντασης stress, όπως η άσκηση στους ανθρώπους. Η μελατονίνη είναι ένα από τα ισχυρότερα αντιοξειδωτικά που υπάρχουν στη φύση. Προστατεύει τα λιπίδια στις κυτταρικές μεμβράνες, τις πρωτεΐνες στο κυτταρόπλασμα, το DNA στον πυρήνα των κυττάρων και τα μιτοχόνδρια από τη βλάβη που μπορούν να προκαλέσουν οι ελεύθερες ρίζες⁴². Η ουσία όταν χρησιμοποιείται ως αντιοξειδωτικό στον οργανισμό καταστρέφεται κατά τη διάρκεια αυτής της αντιοξειδωτικής λειτουργίας και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μόριο ξανά για τον ίδιο σκοπό (suicidal antioxidant)⁴³. Η αντιοξειδωτική δράση της μελατονίνης συμβάλλει στην αντιγηραντική της δράση. Η ουσία χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης.

7. Μελατονίνη και αντιγήρανση

Η μελατονίνη έχει αντιγηραντική δράση που επάγεται κυρίως μέσω της αντιοξειδωτικής της δράσης αλλά και μέσω της δράσης της στον επανασυγχρονισμό των κιρκάδιων ρυθμών⁴⁴⁻⁵⁰. Είναι πιθανό ότι η αντιγηραντική δράση που προέρχεται από τον επαρκή και καλό ύπνο, εξασκείται μέσω έκκρισης και δράσης της μελατονίνης.

8. Μελατονίνη και καρκίνος

Η μελατονίνη μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου⁵¹ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά στη θεραπεία του καρκίνου⁵².

Η μελατονίνη προλαμβάνει την καρκινογένεση^{51,53-59}. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική του καρκίνου συμπληρωματικά σε άλλες μορφές θεραπείας και βελτιώνει τη θεραπευτική τους δράση⁵². Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από διάφορες μορφές αντικαρκινικής θεραπείας ή για τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών από διάφορες μορφές αντικαρκινικής θεραπείας.

8.1. Μελατονίνη και πρόληψη της καρκινογένεσης

Η μελατονίνη έχει ογκοστατική δράση και μπορεί να συμμετέχει στην αντικαρκινική προστασία του οργανισμού^{51,53-59}. Σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις είναι κυτταροστατική. Σε φαρμακολογικές συγκεντρώσεις η μελατονίνη έχει κυτταροτοξική δράση στα καρκινικά κύτταρα. Δρα σαν διαφοροποιητικός παράγων⁶⁰. Μειώνει τη διηθητική και μεταστατική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων μέσω μεταβολής των μορίων προσκόλλησης και διατήρησης της διακυτταρικής επικοινωνίας. Επάγει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Η μελατονίνη προλαμβάνει την καρκινογένεση στον μαστό, στον προστάτη αλλά και σε άλλα όργανα.

► 8.2. Μελατονίνη και θεραπευτική του καρκίνου

Η μελατονίνη έχει χορηγηθεί συμπληρωματικά σε άλλες μορφές θεραπείας όπως είναι η χημειοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο συμπαγούς τύπου⁶¹⁻⁷⁰. Στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς που ελάμβαναν συμπληρωματικά μελατονίνη είχαν καλύτερη ανταπόκριση στη βασική αντικαρκινική θεραπεία από αυτούς που δεν ελάμβαναν^{63,65,66,68}.

Η μελατονίνη χορηγούμενη συμπληρωματικά στη χημειοθεραπεία ελάττωσε τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χημειοθεραπεία⁶⁷. Η μελατονίνη χορηγούμενη συμπληρωματικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία ελάττωσε τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την ακτινοθεραπεία⁶⁹.

Μελετήθηκε η επίδραση της μελατονίνης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο συμπαγούς τύπου που ελάμβαναν υποστηρικτική θεραπεία με ή χωρίς μελατονίνη. Διερευνήθηκε επίσης η επίδραση της μελατονίνης στην αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μεταστάσεις που χωρίστηκαν σε ομάδα που έλαβε μελατονίνη σε δόση 20 mg κατά τη νύκτα και χημειοθεραπεία και σε ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία μόνο. Η συχνότητα της κακουχίας, καχεξίας, θρομβοπενίας και λεμφοπενίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν μελατονίνη από αυτούς που έλαβαν μόνο υποστηρικτική θεραπεία^{65,66}. Η αναλογία των ασθενών με σταθεροποίηση της νόσου και η ετήσια επιβίωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που έλαβε μελατονίνη από την ομάδα που έλαβε μόνο υποστηρικτική θεραπεία^{65,66}. Η αντικειμενική απάντηση των ασθενών στη θεραπεία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν μελατονίνη και χημειοθεραπεία από εκείνους που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία^{65,66}. Η ορμόνη ελαχιστοποιεί την οξειδωτική βλάβη που οφείλεται στην ιοντίζουσα ακτινοβολία⁶⁹. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης 122 περιπτώσεων καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς που χορηγήθηκε μελατονίνη μαζί με βιταμίνες με αντικαρκινική δράση (Di Bella Method)⁶³. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκαν ίσως χωρίς να χρειασθεί οι ασθενείς να υποβληθούν στις συνήθεις μεθόδους θεραπείας του καρκίνου του μαστού και σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση στις συνήθεις μεθόδους θεραπείας του καρκίνου όταν χορηγήθηκε μελατονίνη μαζί με βιταμίνες.

Συμπερασματικά, η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά στη θεραπεία του καρκίνου. Μπορεί να χορηγηθεί επιτυχώς στην κλινική ογκολογία ως υποστηρικτική αγωγή ασθενών με προχωρημένο καρκίνο και για την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

9. Μελατονίνη και ανοσοποιητικό σύστημα

Η μελατονίνη έχει ανοσοενισχυτική δράση⁷¹⁻⁷³. Ενεργοποιεί τα Τ λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα κύτταρα φυσικούς φονείς, τα ουδετερόφιλα, την εξαρτώμενη από τα κύτταρα κυτταροτοξικότητα και επάγει τις εξαρτώμενες από τα αντισώματα απαντήσεις in vivo. Σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα in vivo και in vitro και σε μελέτες σε ανθρώπους επάγει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και μονοξειδίου του αζώτου. Σε μελέτες φάνηκε ότι η μελατονίνη μπορεί να προστατεύει τα ποντίκια από ιογενή εγκεφαλίτιδα, βακτηριακές νόσους και σπυλική καταπληξία. Η μελατονίνη έχει ενδιαφέρον ανοσοθεραπευτικό δυναμικό στην πρόληψη και θεραπεία ιογενών και βακτηριακών λοιμώξεων. Η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διέγερση της άνοσης απόκρισης κατά τη διάρκεια ιογενών και βακτηριακών λοιμώξεων και για την ενίσχυση της άνοσης αντίδρασης προφυλακτικά⁷⁴.

10. Μελατονίνη και νόσος Alzheimer's

Μελέτες σε ποντικούς δείχνουν ότι η χορήγηση της μελατονίνης μπορεί να αναστείλει την εμφάνιση των αλλοιώσεων των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου και τις συνακόλουθες διαταραχές της μνήμης που παρατηρούνται στη νόσο Alzheimer's⁷⁵. Ακόμη, η συνεχής έκθεση σε φως σε επίμυς προκαλεί αλλοιώσεις ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται στη νόσο Alzheimer's, ενώ η χορήγηση μελατονίνης προστατεύει από την εμφάνισή τους⁷⁶.

Σε ανθρώπους με νόσο Alzheimer's παρατηρείται διαταραχή της έκκρισης της μελατονίνης και των βιολογικών ρυθμών, μεταβολές που μπορεί να οφείλονται σε εκφύλιση του άξονα αμφιβληστροειδής, υπερχιασματικός πυρήνας, κωνάριο και διαταραχή της ρύθμισης της έκκρισης της μελατονίνης από το συμπαθητικό σύστημα. Η μελατονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για την επαναρρύθμιση των βιολογικών ρυθμών και την πρόληψη των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων στη νόσο Alzheimer's.

12. Μελατονίνη και σακχαρώδης διαβήτης

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει σχέση μεταξύ ανεπαρκούς νυκτερινού ύπνου και του μεταβολικού συνδρόμου. Τρεις ανεξάρτητες μελέτες που βασίστηκαν σε μελέτη σχέσης με ανάλυση του συνολικού γονιδιώματος έδειξαν σχέση μεταξύ ποικιλιών του γονιδίου MTNR1B του υποδοχέα της μελατονίνης και της υπεργλυκαιμίας, της διαταραχής της πρώτης φάσης της έκκρισης της ινσουλίνης και της λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος⁷⁷. Ο γονότυπος αυξημένου κινδύνου προλέγει τη μελλοντική εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Οι φορείς του γονοτύπου αυξημένου κινδύνου έχουν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα της μελατονίνης.

νης MTNR1B στα νησίδια του παγκρέατος. Αυτό υποδεικνύει ότι τα άτομα αυτά μπορεί να είναι πιο ευαίσθητα στις δράσεις της μελατονίνης με αποτέλεσμα ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης, καθώς φαίνεται ότι η ορμόνη ελαττώνει την έκκριση της ινσουλίνης. Ο αποκλεισμός της αναστολής της έκκρισης της ινσουλίνης από τη μελατονίνη μπορεί να είναι μια νέα θεραπευτική οδός για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁷⁸. Σε μελέτη χορηγήθηκε μελατονίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁷⁹. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η εξωγενής χορήγηση της μελατονίνης σε ασθενείς με ΣΔ 2 και αϋπνία βελτιώνει τον ύπνο και σε μακρόχρονη χορήγηση τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, δείκτη της γλυκαιμικής ρύθμισης.

13. Σκευάσματα μελατονίνης

Υπάρχουν πολλά σκευάσματα μελατονίνης. Δεν είναι όλα εγκεκριμένα. Δεν έχουν όλα την αναγραφόμενη ποσότητα μελατονίνης. Υπάρχει σκευάσμα μελατονίνης βραδείας αποδέσμευσης που κυκλοφορεί στην αγορά ως Circadin και είναι εγκεκριμένο από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων⁸⁰⁻⁸³. Χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση και χρήση μελατονίνης επειδή πολλά από τα κυκλοφορούντα σκευάσματα δεν περιέχουν μόνο μελατονίνη, ενώ άλλα δεν είναι τυποποιημένα όσον αφορά την ποσότητα της μελατονίνης που περιέχουν.

14. Συμπεράσματα

Η μελατονίνη είναι ορμόνη που έχει πολλαπλές και ποικίλες δράσεις. Συμμετέχει στη ρύθμιση των βιολογικών ρυθμών, συμβάλλει στη ρύθμιση του ύπνου, έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, προστατεύει τον οργανισμό από την καρκινογένεση, προστατεύει τον οργανισμό από νόσους φθοράς, όπως είναι η νόσος Alzheimer's και έχει ανοσοενισχυτική δράση. Θεραπευτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της αϋπνίας, για την αντιμετώπιση του jet lag, για την επαναρύθμιση των κερκιδίων ρυθμών σε περιπτώσεις απορρύθμισής τους, σαν αντιγηραντική θεραπεία, σαν αντιοξειδωτικό, συμπληρωματικά στην αντιμετώπιση του καρκίνου και μελλοντικά ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί για την καθυστέρηση της προόδου της νόσου Alzheimer's.

ABSTRACT

Melatonin is a hormone produced by the pineal, a gland situated within the brain. The hormone is chemically synthesized and is currently used in therapeutics. There are many therapeutic applications of melatonin. The hormone is used in the management of sleep disorders, such as insomnia and delayed sleep phase syndrome. Melatonin is used in the management of jet lag, which is the disorder observed after transatlantic flights, on arrival at the destina-

tion area when 8 or less time zones are crossed and before and after the flight when >8 time zones are crossed. Melatonin can also be used in cancer therapy, for the prevention of cancer, as an adjuvant in cancer therapy and for the prevention of adverse reactions from other forms of cancer therapy. The hormone is a strong natural antioxidant and can be used as such. It appears that it has anti-aging action and may be used for its anti-aging capacity. In the future, it seems that the hormone may also be used in the therapeutics of Alzheimer's disease to inhibit disease progress and as therapy for the prevention of septic shock, as it appears that it enhances immune system function.

Keywords: melatonin, therapeutic action, insomnia, jet lag, cancer, anti-aging action

Βιβλιογραφία

1. Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Βιοηολογικοί ρυθμοί και μελατονίνη. Ιατρική 1995, 67:579-584
2. Reiter RJ. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: Antioxidant protection and neuroendocrine regulation. Front Neuroendocrinol 1995, 16:383-415
3. Skene DJ, Arendt J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. Ann Clin Biochem 2006, 43: 344-353
4. Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. Pharmacotherapy 2007, 27: 89-110
5. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR et al. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. Travel Med Infect Dis 2008, 6: 17-28
6. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V et al. Melatonergic drugs in clinical practice. Arzneimittelforschung 2008, 58:1-10
7. Ochoa-Sanchez R, Comai S, Lacoste B et al. Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand. J Neurosci 2011, 31: 18439-18452
8. Cardinali DP, Pagano ES, Scacchi Bernasconi PA et al. Disrupted chronobiology of sleep and cytoprotection in obesity: possible therapeutic value of melatonin. Neuro Endocrinol Lett 2011, 32: 588-606
9. Malow B, Adkins KW, McGrew SG et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. J Autism Dev Disord 2011 [Epub ahead of print]
10. Khan S, Heussler H, McGuire T et al. Melatonin for non-respiratory sleep disorders in visually impaired children. Cochrane Database Syst Rev 2011, 11:CD008473
11. Fares A. Night-time exogenous melatonin administration may be a beneficial treatment for sleeping disorders in beta blocker patients. J Cardiovasc Dis Res 2011, 2: 153-5
12. Srinivasan V, Cardinali DP, Srinivasan US et al. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection. Ther Adv Neurol Disord 2011, 4: 297-317
13. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. Cochrane Database Syst Rev 2002, 2: CD001520
14. Zee PC, Wang-Weigand S, Wright KP Jr et al. Effects of ramelteon on insomnia symptoms induced by rapid, eastward travel. Sleep Med 2010, 11: 525-33
15. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX et al. Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials. Curr Med Chem 2010, 17: 2070-95
16. Sack RL. Clinical practice. Jet lag. N Engl J Med 2010, 362: 440-7
17. Michalik A, Bobiński R. "Jet-lag"--pathophysiology and methods of prevention and treatment. Przegl Epidemiol 2009, 63: 589-95
18. Jackson G. Come fly with me: jet lag and melatonin. Int J Clin Pract 2010, 64: 135
19. Paul MA, Miller JC, Gray GW et al. Melatonin treatment for eastward and westward travel preparation. Psychopharmacology (Berl) 2010, 208: 377-86
20. Zee PC, Goldstein CA. Treatment of shift work disorder and jet lag. Curr Treat Options Neurol 2010, 12: 396-411
21. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW et al. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. Nat Clin Pract Neurol 2008, 4: 436-47
22. Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management. CNS Drugs 2001, 15:311-28
23. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C et al. Practice parameters for the clinical

- cal evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007, 30: 1445-59
24. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2009, 13: 47-60
 25. Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP et al. The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. *Cancer Causes Control* 2006, 17: 601-9
 26. Claustrat B, Brun J, Borson-Chazot F. Melatonin and circadian rhythm. *Rev Neurol (Paris)* 2001, 157: S121-5
 27. Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Med Rev* 2007, 11: 59-70
 28. Levy AJ, Ahmed S, Sack RL. Phase shifting the human circadian clock using melatonin. *Behav Brain Res* 1996, 73: 131-4
 29. Skene DJ, Lockley SW, Arendt J. Use of melatonin in the treatment of phase shift and sleep disorders. *Adv Exp Med Biol* 1999, 467: 79-84
 30. Pevet P, Challet E. Melatonin: Both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris* 2011, 105: 170-82
 31. Thorpy M. Understanding and diagnosing shift work disorder. *Postgrad Med* 2011, 123: 96-105
 32. Warman GR, Pawley MD, Bolton C et al. Circadian-related sleep disorders and sleep medication use in the New Zealand blind population: an observational prevalence survey. *PLoS One* 2011, 6: e22073
 33. Coogan AN, Thome J. Chronotherapeutics and psychiatry: setting the clock to relieve the symptoms. *World J Biol Psychiatry* 2011, 12 (Suppl 1): 40-3
 34. Dallassepeia S, Benedetti F. Chronobiological therapy for mood disorders. *Expert Rev Neurother* 2011, 11: 961-70
 35. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011, 378: 621-31
 36. Catena-Dell'Osso M, Marazziti D, Rotella F et al. Emerging targets for the pharmacological treatment of depression: focus on melatonergic system. *Curr Med Chem* 2012, 19: 428-37
 37. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. *J Pineal Res* 2011, 51: 1-16
 38. Reiter RJ, Coto-Montes A, Boga JA et al. Melatonin: new applications in clinical and veterinary medicine, plant physiology and industry. *Neuro Endocrinol Lett* 2011, 32: 575-587
 39. Gitto E, Aversa S, Salpietro CD et al. Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant. *J Pineal Res* 2012, 52: 291-5
 40. Aversa S, Pellegrino S, Barberi I et al. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012, 25:207-21
 41. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A et al. The disaster in Japan: utility of melatonin in providing protection against ionizing radiation. *J Pineal Res* 2011, 50: 357-8
 42. Acuña-Castroviejo D, López LC, Escames G et al. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. *Curr Top Med Chem* 2011, 11: 221-40
 43. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ et al. Significance of melatonin in antioxidative defense system: reactions and products. *Biol Signals Recept* 2000, 9: 137-59
 44. Gutierrez-Cuesta J, Tajés M, Jimenez A et al. Effects of melatonin in the brain of the senescence-accelerated mice-prone 8 (SAMP8) model. *Rev Neurol* 2011, 52: 618-22
 45. Tajés M, Gutierrez-Cuesta J, Ortuño-Sahagun D et al. Anti-aging properties of melatonin in an in vitro murine senescence model: involvement of the sirtuin 1 pathway. *J Pineal Res* 2009, 47: 228-37
 46. Sanchez-Hidalgo M, de la Lastra CA, Carrascosa-Salmoral MP et al. Age-related changes in melatonin synthesis in rat extrapineal tissues. *Exp Gerontol* 2009, 44: 328-34
 47. Bushell WC. From molecular biology to anti-aging cognitive-behavioral practices: the pioneering research of Walter Pierpaoli on the pineal and bone marrow foreshadows the contemporary revolution in stem cell and regenerative biology. *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1057: 28-49
 48. Magri F, Sarra S, Cinchetti W et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians. *J Pineal Res* 2004, 36: 256-61
 49. Manda K, Bhatia AL. Melatonin-induced reduction in age-related accumulation of oxidative damage in mice. *Biogerontology* 2003, 4: 133-9
 50. Armstrong SM, Redman JR. Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties? *Med Hypotheses* 1991, 34: 300-9
 51. Bukowska A. Anticarcinogenic role of melatonin--potential mechanisms. *Med Pr* 2011, 62: 425-34
 52. Vijayalaxmi, Thomas CR Jr, Reiter RJ et al. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol* 2002, 20: 2575-2601
 53. Santoro R, Marani M, Blandino G et al. Melatonin triggers p53(Ser) phosphorylation and prevents DNA damage accumulation. *Oncogene* 2011 [Epub ahead of print]
 54. Dopfel RP, Schulmeister K, Schernhammer ES. Nutritional and lifestyle correlates of the cancer-protective hormone melatonin. *Cancer Detect Prev* 2007, 31: 140-148
 55. Schernhammer ES, Razavi P, Li TY et al. Rotating night shifts and risk of skin cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103: 602-6
 56. McCune LM, Kubota C, Stendell-Hollis NR et al. Cherries and health: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011, 51:1-12
 57. Mao L, Yuan L, Slakey LM et al. Inhibition of breast cancer cell invasion by melatonin is mediated through regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Breast Cancer Res* 2010, 12: R107
 58. Mediavilla MD, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX et al. Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr Med Chem* 2010; 17: 4462-81
 59. Hrushesky WJ, Grutsch J, Wood P et al. Circadian clock manipulation for cancer prevention and control and the relief of cancer symptoms. *Integr Cancer Ther* 2009, 8: 387-97
 60. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002, 2:113-132
 61. Ravindra T, Lakshmi NK, Ahuja YR. Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. *Indian J Med Sci* 2006, 60: 523-535
 62. Hansen MV, Madsen MT, Hageman I et al. The effect of MELAtOnin on Depression, anxiety, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer. The MELODY trial: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. *BMJ Open* 2012, 2: e000647
 63. Di Bella G. The Di Bella Method (DBM) improved survival, objective response and performance status in a retrospective observational clinical study on 122 cases of breast cancer. *Neuro Endocrinol Lett* 2011, 32: 751-62
 64. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A et al. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011, 5: 109-23
 65. Seely D, Wu P, Fritz H et al. Melatonin as Adjuvant Cancer Care with and without Chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther* 2011 [Epub ahead of print]
 66. Lissoni P, Barni S, Meregalli S et al. Modulation of cancer endocrine therapy by melatonin: a phase II study of tamoxifen plus melatonin in metastatic breast cancer patients progressing under tamoxifen alone. *B J Cancer* 1995, 71:854-856
 67. Lissoni P, Bucovec R, Bonfanti A et al. Thrombopoietic properties of 5-methoxytryptamine plus melatonin versus melatonin alone in the treatment of cancer-related thrombocytopenia. *J Pineal Res* 2001, 30:123-126
 68. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? *Support Care Cancer* 2002, 10: 110-116
 69. Shirazi A, Ghabadi G, Ghazi-Khansari M. A radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector. *J Radiat Res* 2007, 48: 263-272
 70. Jung B, Ahmad N. Melatonin in cancer management: progress and promise. *Cancer Res* 2006, 66: 9789-9793
 71. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005, 27: 189-200
 72. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs* 2006, 7: 423-31
 73. Lissoni P. The pineal gland as a central regulator of cytokine network. *Neuro Endocrinol Lett* 1999, 20: 343-349
 74. Maestroni GJ. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer. *Adv Exp Med Biol* 1999, 467: 217-26
 75. Olcese JM, Cao C, Mori T et al. Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. *J Pineal Res* 2009, 47: 82-96
 76. Ling ZQ, Tian Q, Wang L et al. Constant illumination induces Alzheimer-like damages with endoplasmic reticulum involvement and the protection of melatonin. *J Alzheimers Dis* 2009, 16: 287-300
 77. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res* 2008, 44: 26-40
 78. Mulder H, Nagorny CL, Lyssenko V et al. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia* 2009, 52: 1240-9
 79. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011, 4: 307-13
 80. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2012, 13: 895-905
 81. Baandrup L, Fagerlund B, Jennum P et al. Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia: a randomized clinical trial - the SMART trial protocol. *BMC Psychiatry* 2011, 11: 160
 82. De Leersnyder H, Zisapel N, Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders. *Pediatr Neurol* 2011, 45: 23-6
 83. Wade AG, Crawford G, Ford I et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* 2011, 27:87-98