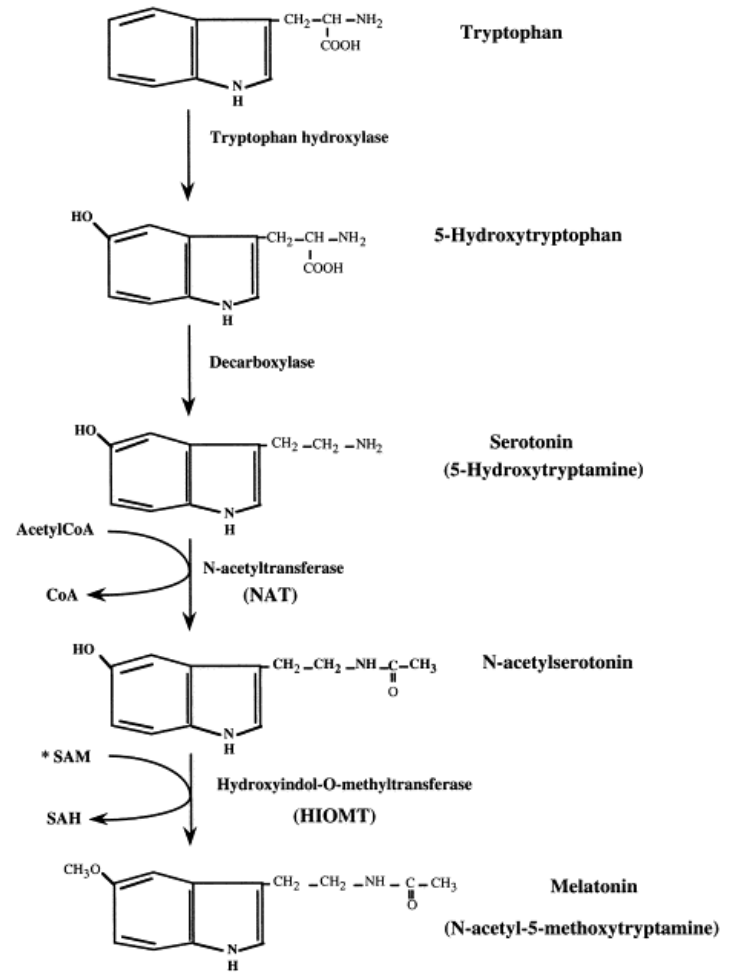
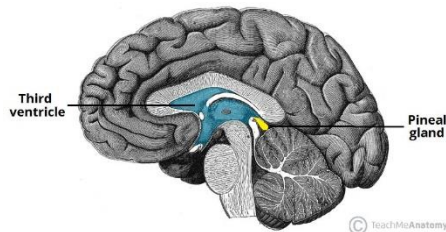


# Melatonin supplementation for metabolic disease

제주대학교병원 가정의학과 박정하

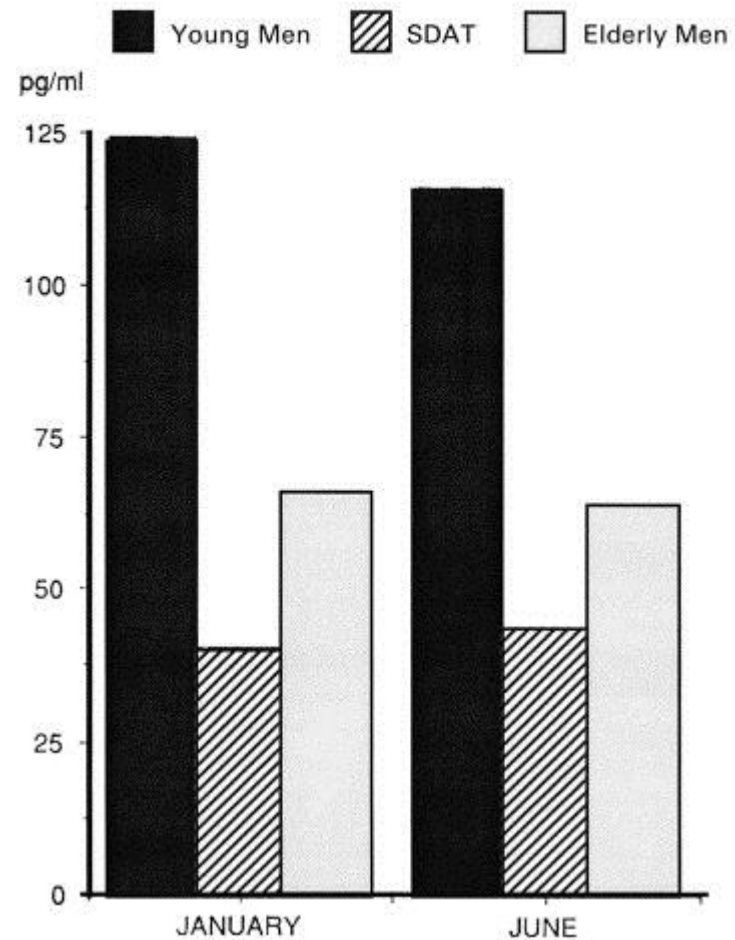
# Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine)

- Photoperiod(광주기)와 circadian rhythms(활동일주기)를 통합
- Daily, annual(seasonal) synchronizer
- 척추동물, 무척추동물, 곰팡이, 식물 등 다양한 생물에서 발견
- 면역계, 뇌, 기도상피, 골수, 장, 난소, 고환, 피부 등 다양한 장기에서 생산
- Pineal gland에서 합성, 분비되는 neurohormone



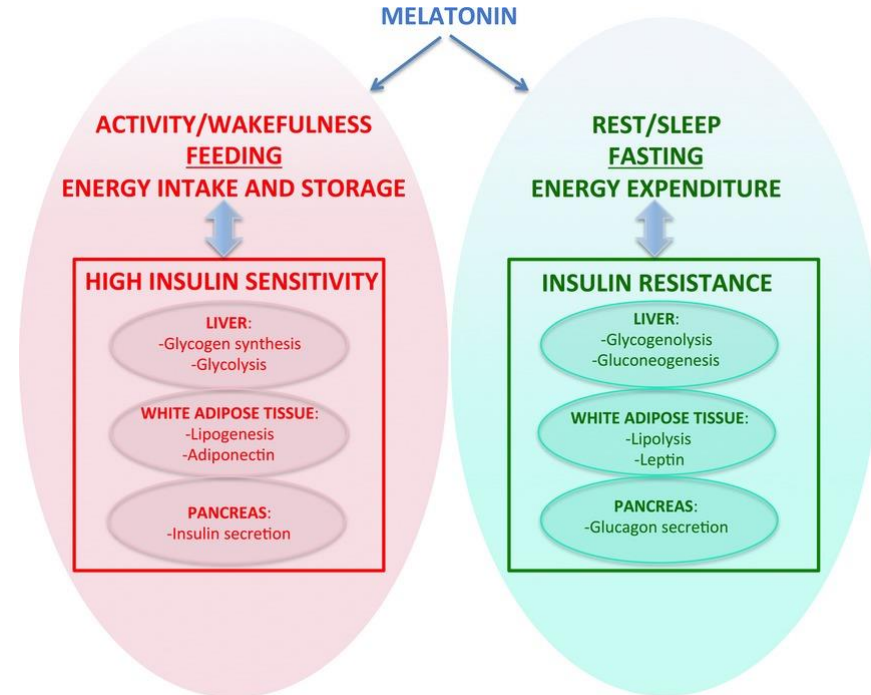
- 밤에 분비, 낮보다 밤에 10배 높음
- ↑4세 미만 어린이 → 나이가 들면서 감소
  - 20~30대에 비해 60~90대 노인의 melatonin은 평균 40~50% 수준
  - 노인 불면증에 도움
- Delayed and advanced sleep phase syndrome 에 효과적
  - Jet lag, shift workers, night workers 의 수면 리듬 조절

AGING  
DECREASE OF PLASMA MELATONIN PEAK VALUES IN THE ELDERLY



\*SDAT(senile dementia Alzheimer type)

- Free radical-scavenger
  - NO formation을 감소시키는 nitric oxide synthase (NOS) 활성을 억제
  - Antioxidative defense system 관련 enzymes 활성화 (in vitro)
  - Free radical이 동맥경화, 당뇨, 알츠하이머 등의 질환과 연관
- Energy metabolism
  - Chronobiology, circadian regulation 뿐만 아니라 각성, 수면 리듬에 따른 energy metabolism 에 기여



- Free radical-scavenger
  - NO formation을 감소시키는 nitric oxide synthase (NOS) 활성을 억제
  - Antioxidative defense system 관련 enzymes 활성화 (in vitro)
  - Free radical이 동맥경화, 당뇨, 알츠하이머 등의 질환과 연관
- Energy metabolism
  - Chronobiology, circadian regulation 뿐만 아니라 각성, 수면 리듬에 따른 energy metabolism 에 기여 (in vitro)
- Adipose tissue
  - MT1-mediated melatonin action → adipocyte 의 insulin-induced leptin synthesis and release 강화 (in vitro)

- Glucose regulation

- Insulin에 자극된 visceral white adipocytes with melatonin 의 glucose uptake 증가 (in vitro)
- MT-1 & MT-2 mediated melatonin → pancreatic islets 의 glucose-stimulated insulin secretion 감소 (rat)
- Adenylate cyclase/cAMP system 억제, cGMP 감소 → Glucose- & forskolin induced insulin secretion 억제
- 부적절한 melatonin action → morning hyperglycemia
- 반대로, Insulin이 pineal gland 의 norepinephrine(NE)-stimulated melatonin production 강화 (in vitro)

- Glucose regulation
  - MT1 membrane receptor → rapid tyrosine phosphorylation and activation of tyrosine kinase  $\beta$ -subunit of insulin receptor → mobilize intracellular transduction steps of the insulin-signaling pathway
  - Pinealectomy: insulin resistance, glucose intolerance 증가
  - Pinealectomized animal: insulin-sensitive tissue 의 GLUT4 mRNA 감소, microsomal & membrane protein contents 감소 → melatonin 보충으로 회복

# Melatonin 약

- 국내 적응증: 수면의 질이 저하된 55세 이상의 불면증 환자의 단기치료
- 복용법: 취침 1~2 시간 전 복용
- 부작용: 두통, 변비, 두근거림, 기립성저혈압, 유즙분비, 꿈 등
- Cytochrome P450 CYP1A 효소에 의해 대사




- 국내 melatonin: 서방정. 반감기 3.5-4시간. 전문의약품
- 미국 melatonin supplements: 속방형. 입면에 도움. 건강기능식품
  - 여러 회사의 멜라토닌 보충제 총 31가지를 분석한 결과, 멜라토닌 함량은 표시된 함량의 -83% ~ +478% 차이가 있었고, 같은 회사의 물건이라도 lot간 차이가 최대 465% 나타남
  - 8가지 보충제에서 serotonin 1~75 $\mu$ g 검출 → 부작용 위험
  - 안정성 문제, serotonin 등의 오염물질 함유 문제

# Melatonin 의 수면 외 효과

- Antioxidant
  - Antioxidant enzymes 생산 증가
  - NF-kB activity 억제
  - NLR Family Pyrin Domain Containing 3 (NLRP3) 억제
- 췌장: 인슐린, 포도당 항상성 조절
  - 일주기, 이른시간에 증가하고 밤에 감소
- 난소: Melatonin 활성화가 androgenic hormones 합성을 감소
- Melatonin을 주입한 골든햄스터의 정소 무게 감소. Melatonin이 생성된 GnRH 분비에 영향을 미쳤을 것으로 추정



# Melatonin과 갈색지방

- Melatonin 이 energy metabolism, metabolic disturbance을 개선
- Lipolysis 유도
  - pinealectomy 받은 쥐의 lipogenesis가 증가 (rat)
- Brown adipose tissue(BAT) expand (rat, sheep, hamster, rabbit)
- Mitochondria의 heat generation, BAT hypertrophy
- Melatonin 투여가 mitochondria protein 함량을 높이고 BAT proliferation 및 BAT의 thermogenic capacity를 높임 (hamster) 
- 멜라토닌이 인간 피험자의 중심체온을  $0.1\sim 0.4^{\circ}\text{C}$  낮추고 말초 체온을  $0.3\sim 1.7^{\circ}\text{C}$  높임 → 열손실 향상
  - 인간의 멜라토닌은 여름보다는 겨울에 많이 생산되고, BAT 역시 여름보다 겨울에 activity 높음

- Melatonin이 갈색지방을 활성화 시키는 기전 가설

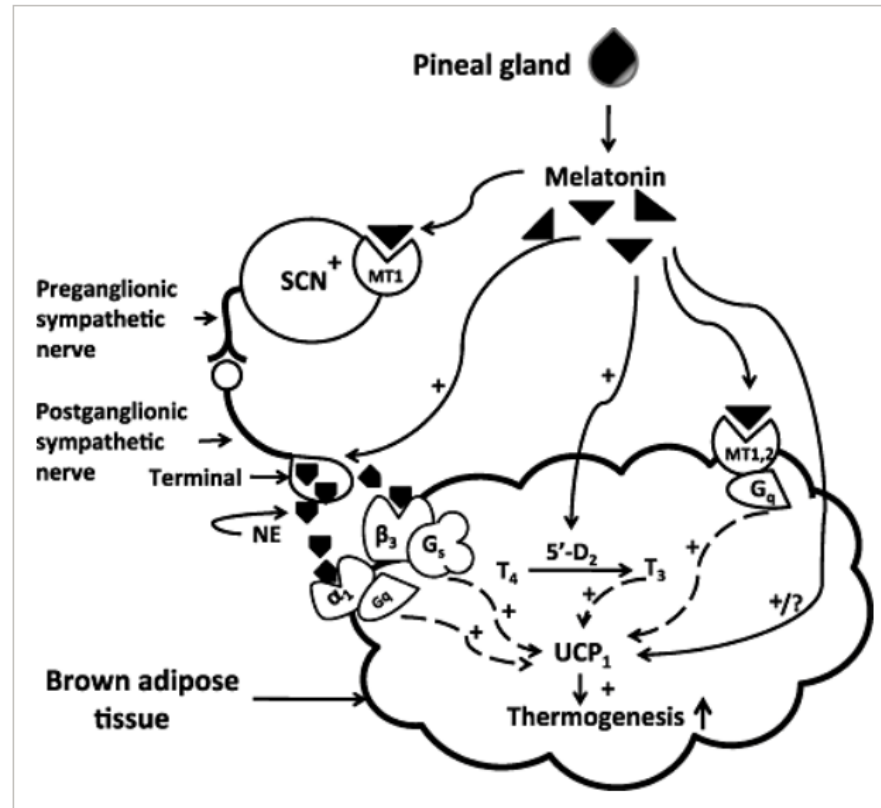


Figure 5

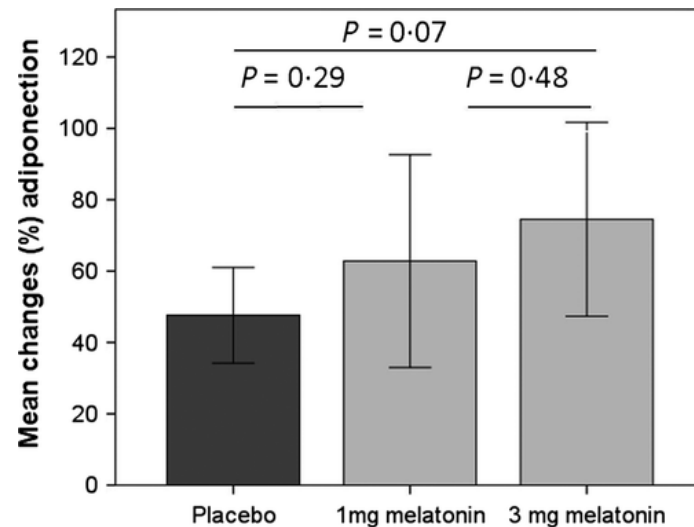
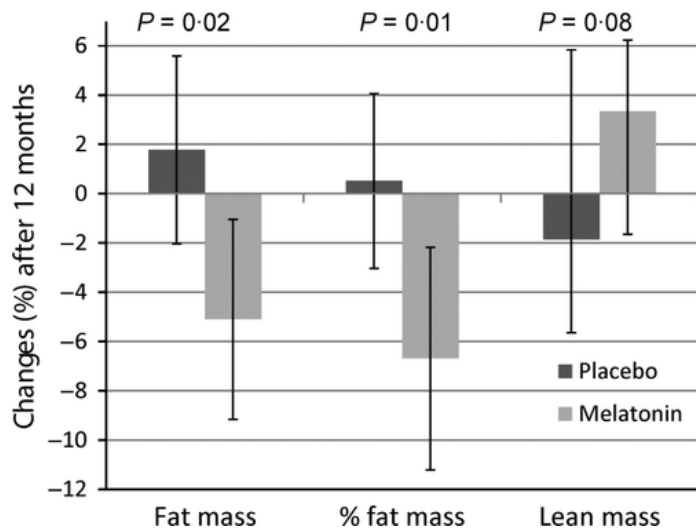
[Open in figure viewer](#) | [PowerPoint](#)

The potential mechanisms by which melatonin activates brown adipose tissue. +, stimulatory; ?, questionable; 5'-D<sub>2</sub>, type 2 thyroxine 5'-deiodinase; α<sub>1</sub>, α<sub>1</sub>-adrenergic receptor; β<sub>3</sub>, β<sub>3</sub>-adrenergic receptor; G, G protein; MT<sub>1</sub>, melatonin membrane receptor 1; NE, norepinephrine; SCN, suprachiasmatic nuclei; T<sub>4</sub>, thyroxine; T<sub>3</sub>, tri-iodothyronine; UCP<sub>1</sub>, uncoupling protein 1. Dashed arrow, multi-steps; solid triangles, melatonin; solid pointed columns, noradrenaline.

- 빛공해: 밤중 인공조명 → 일주기 교란, 멜라토닌 억제 → 비만, 대사증후군, 심혈관 질환, 당뇨병, 암 등의 질환 연관
  - 시베리안 햄스터에게 16:8시간 빛/어둠 주기를 적용한 경우 8:16시간 햄스터에 비해 체중증가, 백색지방조직 2배 증가 (식사, 물, 운동은 두 그룹간 차이 없음)
- 인간 대상 melatonin - BAT 임상시험은 아직 없음

# Melatonin 과 비만 관련 연구

- 골감소증 및 폐경 여성 81명을 대상으로 double-blind, placebo-controlled study
- 밤에 melatonin 1 or 3mg / placebo 1년간 복용
- Melatonin 군에서 fat mass -6.9%, lean mass +3.3%(BMI 보정 후 +2.6%)
- BMI, weight는 유의미한 차이 없음



- 30명의 비만환자에게 melatonin 10mg 또는 위약 30일 투여, 모두 열량제한식단
- Melatonin군 의미 있는 체중감소, adiponectin 증가, 위약군은 열량제한으로 인한 oxidative stress 의심 증거 관찰
- Melatonin이 체중감량, antioxidant defense, adipokine 분비를 촉진하였다고 추측

Parameter	MEL group (n = 15)			PL group (n = 15)			
	Baseline	After treatment	P value	Baseline	After treatment	P value	
Serum	Melatonin (ng/L)	30.7 ± 6.37	33.7 ± 4.96	0.44	34.0 ± 2.55	25.0 ± 1.79	0.014
	HNE (μg/L)	8.19 ± 1.36	8.48 ± 1.20	0.51	7.86 ± 0.68	18.4 ± 6.1	0.044
	Adiponectin (mg/L)	2.82 ± 0.17	3.46 ± 0.18	0.029	3.17 ± 0.36	3.05 ± 0.56	0.70
	Omentin-1 (μg/L)	380.1 ± 16.2	468.9 ± 16.7	0.0044	383.2 ± 20.8	396.4 ± 30.4	0.82
	Leptin (μg/L)	33.1 ± 4.85	36.6 ± 5.76	0.70	36.9 ± 3.36	32.1 ± 6.86	0.58
	Resistin (μg/L)	4.70 ± 0.42	4.45 ± 0.54	0.97	5.36 ± 0.41	5.16 ± 0.60	0.86
Erythrocyte	MDA (nmol/g Hb)	34.3 ± 2.44	24.5 ± 2.16	0.042	30.1 ± 2.89	27.4 ± 2.19	0.65
	SOD-1 (IU/g Hb)	747.7 ± 19.4	762.0 ± 54.4	0.29	697.0 ± 16.7	687.9 ± 32.0	0.94
	CAT (10 <sup>4</sup> × IU/g Hb)	68.5 ± 2.94	64.7 ± 4.23	0.66	63.1 ± 2.89	65.0 ± 4.52	0.61
	GPx (IU/g Hb)	5.49 ± 0.48	7.92 ± 0.56	0.0049	6.19 ± 0.58	7.19 ± 0.34	0.29

Parameter	MEL group (n = 15)	The percentage change	P value*	PL group (n = 15)	The percentage change	P value*
Body weight (kg)	105.9 ± 6.43	7%	0.039	109.8 ± 8.57	4%	0.69
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35.5 ± 1.52	6%	0.42	36.3 ± 2.22	5%	0.54
Waist circumference (cm)	107.1 ± 4.60	5%	0.38	107.2 ± 4.74	5%	0.41

- 폐경 후 여성(평균 56.9세)에게 melatonin 5mg을 투약한 군에서 수면의 질이 향상되고 BMI가 의미 있게 감소
- 폐경 후 여성에서 낮은 6-sulfatoxymelatonin 과 높은 BMI가 상관 관계가 있다는 연구
- 폐경 후 여성에게 melatonin 5mg과 fluoxetine 20mg 24주 투약한 결과 수면의 질 향상, 식욕 감소, BMI 감소 (30.9 → 26.3kg/m<sup>2</sup>)
- Melatonin 과 신체계측 메타분석
  - 유의미한 체중감소 있음 (SMD -0.48; 95% CI: -0.94 ~ -0.02, P = <0.01, I<sup>2</sup> = 92%)
  - BMI, 허리둘레 감소에는 효과 없음
  - 8mg 이하 투약 결과가 더 좋았음
- Melatonin 보충이 체중감소 효과가 없다는 메타분석도 있음



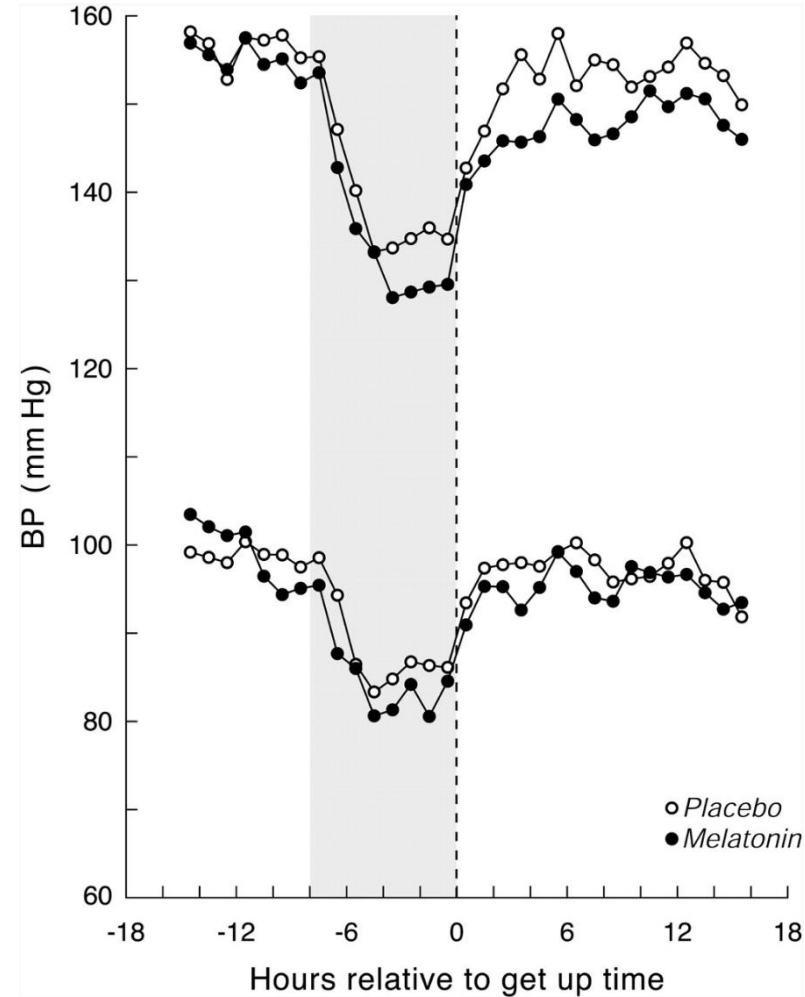
# Melatonin과 근골격계

- Sarcopenic obesity → oxidative stress, skeletal muscle inflammation
- Melatonin → prevention of muscle atrophy (animal model), attenuate TNF- $\alpha$ -induced ROS generation and apoptosis, lower the oxidized/reduced glutathione ratio
- Sarcopenia, 65세 이상 대상으로 위약, 멜라토닌 1mg, 필수아미노산 4g, 멜라노닌 1mg + 필수아미노산 4g 총 4군으로 나누어 실험한 연구에서 멜라토닌과 필수아미노산을 함께 섭취한 군의 fat-free mass 증가
- 추가 연구 필요

# Melatonin과 혈압

- modulator of oxidative stress at vascular endothelium
  - Myeloperoxidase activity reduction → may vasoprotective, BP lowering effect
- 야간혈압과의 상관관계
  - 말초혈관 이완 → 말초 저항 감소 및 야간 혈압 강하

- 본태성 고혈압 남성 16명에게 3주간 melatonin 2.5mg 섭취 시킨 RCT
  - 수면 중 sBP 6mmHg, dBP 4mmHg 감소
  - day-night amplitude sBP 15%, dBP 25% 증가
  - Heart rate 영향 없음
  - Melatonin 1회 섭취는 혈압에 영향을 미치지 않음



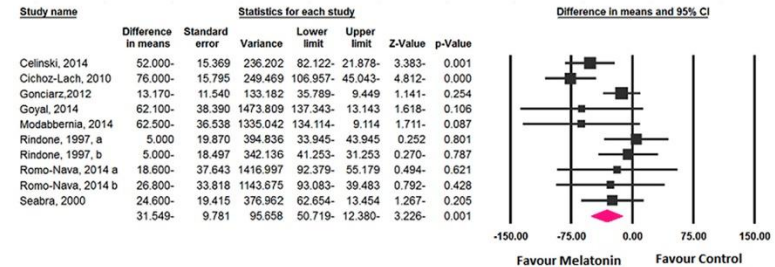
- Melatonin 은 야간혈압 강하 효과 없다는 메타분석
  - Subgroup analysis에서 controlled-release melatonin 은 야간혈압강하 효과가 있고 (-6.1 mmHg; 95% CI: -10.7 - -1.5), 속방형 melatonin은 효과가 없었음
  - Severely hypertensive patient, nondipper hypertensive patient, coronary heart disease patient에서 야간 melatonin 생산 저하가 관찰됨

# Melatonin과 지질

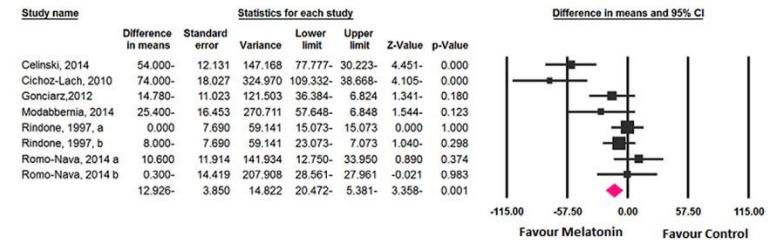
- 메타분석에서 melatonin 보충이 중성지방을 유의미하게 감소 (-18.48 mg/dL)

- Subgroup 분석에서 8mg이상, 8주 이상 투약 시 중성지방에 더 큰 영향

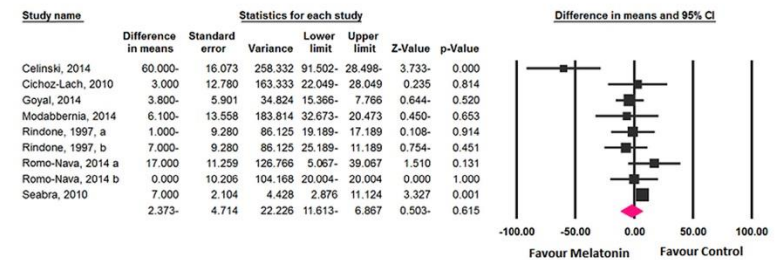
## A. Triglycerides



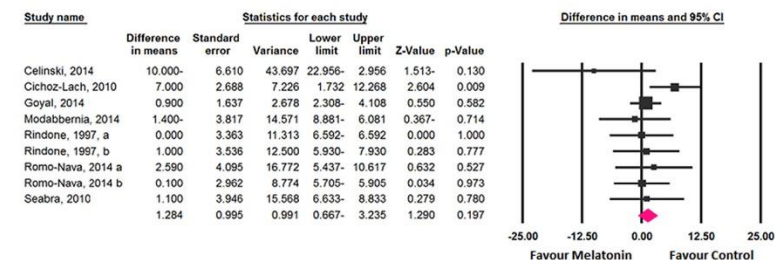
## B. Total cholesterol



## C. LDL-C

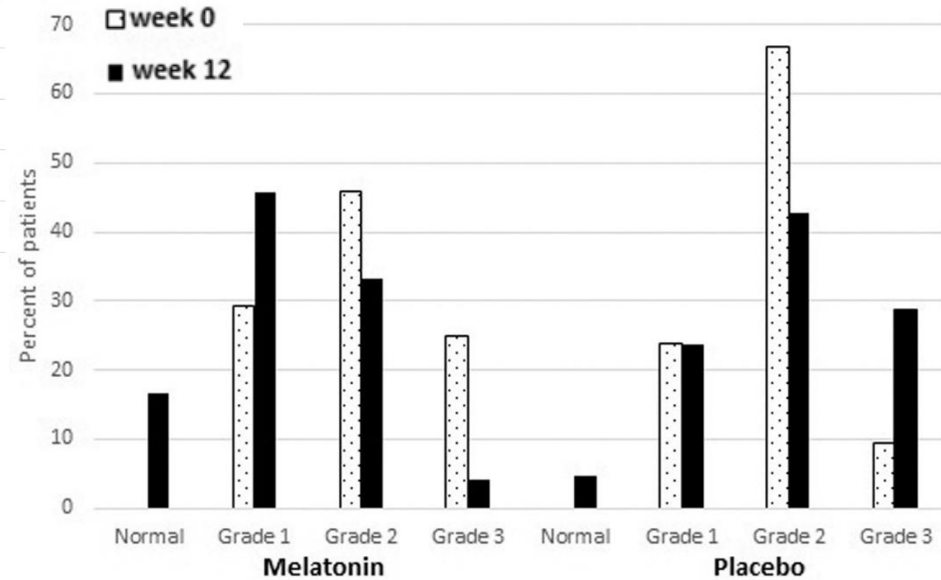
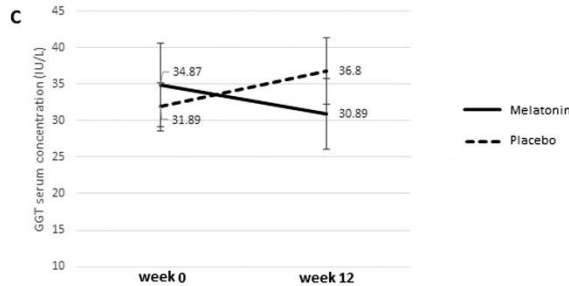
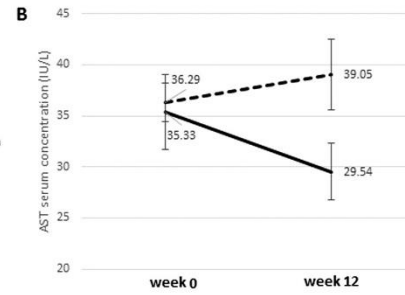
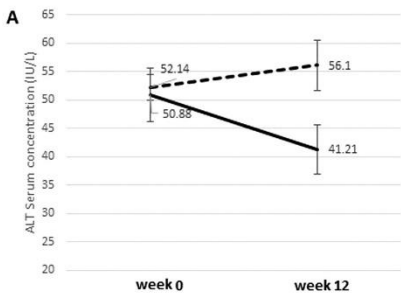


## D. HDL-C



# Melatonin과 NAFLD

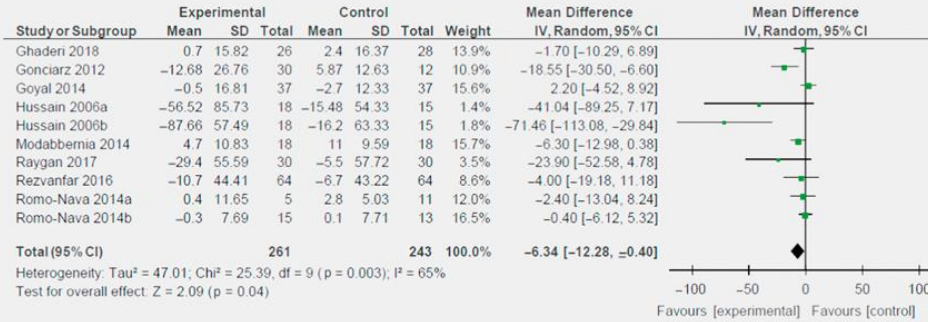
- NAFLD 환자 50명을 대상으로 12주 동안 6mg melatonin 투약, 지방간 호전 관찰
- 간경변에 melatonin 이 도움이 된다는 증거는 없음



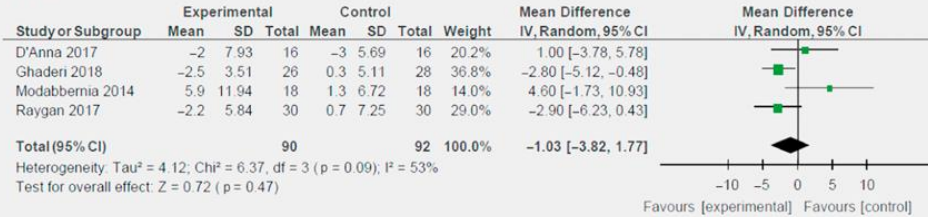
# Melatonin과 인슐린 감수성

- Melatonin → 췌장 beta cell 의 MT1- MT2- receptor 결합 → insulin secretion, glucose homeostasis 개선
- Coronary heart disease가 있는 T2DM 환자에게 12주 melatonin 투약 → 위약군에 비해 fasting glucose 감소(-29 vs -5.6mg/dL), plasma insulin 감소 (-2.2 vs +0.7 $\mu$ IU/mL), HOMA-IR 개선 (-1.0 vs +0.01)
- 메타분석에서 melatonin (3~10mg, 4~24주) 섭취 후 fasting glucose 감소 (-6.34), QUICKI 증가 (0.01), insulin 과 HOMA-IR 은 의미 있는 변화 없었음
- 건강한 여성에게 아침, 저녁에 5mg melatonin 1회 섭취 시킨 경우 glucose tolerance 감소시킨 연구 등, melatonin 이 혈당을 증가시킨 연구들이 있음

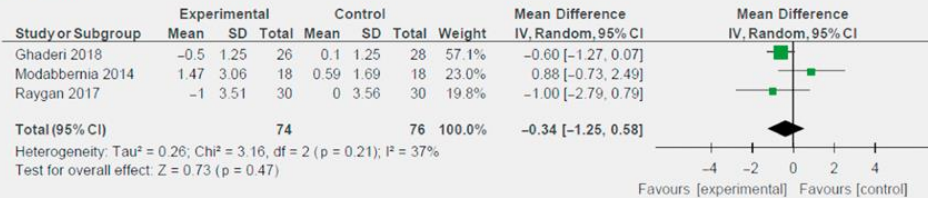
## 2.1 FPG



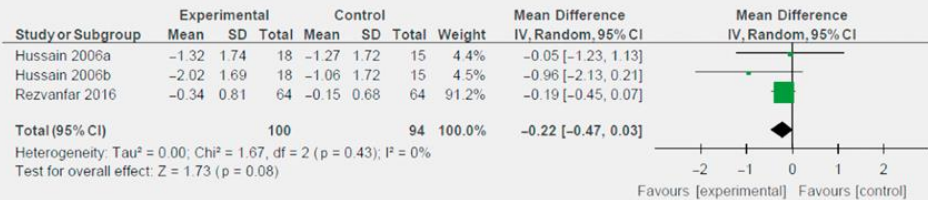
## 2.2 Insulin



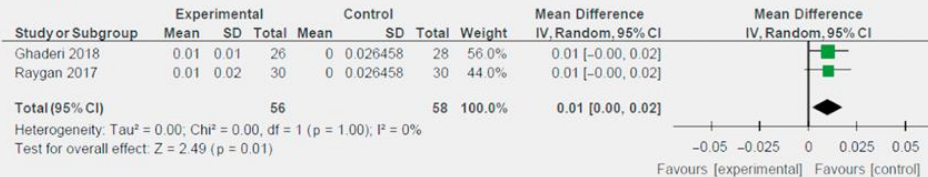
## 2.3 HOMA-IR



## 2.4 HbA1c



## 2.5 QUICKI





# Melatonin과 Mitochondria

- Melatonin이 oxidative stress를 감소시키고 mitochondria 주변의 antioxidant/oxidant molecule 균형을 맞춤
- Metabolic dysregulation을 부분적으로 완화시킬 것이라는 추측
- T2DM 노인에게 30일간 melatonin 5mg 섭취 → erythrocytic activity of superoxide dismutase-1 증가, erythrocytic concentration of MDA 등의 oxidative biomarker 감소
- Coronary disease 환자에게 melatonin 10mg를 12주 공급 → glutathione 증가, MDA, protein carbonyl concentrations 등의 oxidative biomarker 감소
- Melatonin 섭취 군에서 nitric oxide 증가, vascular tone 에 긍정적인 영향

# Summary

- Melatonin의 적응증은 고령 불면증에 단기 사용
- Melatonin의 항산화작용, 다양한 장기에 위치한 수용체
- 아직까지는 동물연구, 실험실 연구 수준, 잘 수행된 RCT 많지 않으며 상충되는 연구 다수
- 일부 연구에서 열손실 증가, 체지방 감소, 체중감소가 보고
- 일부 연구에서 야간혈압 감소, 혈당 및 인슐린 감수성 개선, 중성지방 감소, 간수치 감소 보고
- 항산화작용에 대해서는 비교적 일관되게 긍정적
- 심각한 이상반응이 없다는 장점

감사합니다.

