

## SYNERGIE SOUTIEN DU SOMMEIL

Le sommeil est un besoin fondamental qui a des rôles essentiels tant sur le plan physique que psychologique. Le manque de sommeil affecte dynamisme et énergie ainsi que la concentration et la capacité à ne pas commettre de fautes. **ERGYSLEEP melatonine** est une synergie d'actifs qui vise à favoriser un sommeil de qualité *via* une action directe sur l'endormissement avec la mélatonine ; mais également *via* une action indirecte sur la régulation du stress, facteur défavorable à l'endormissement et qui peut générer un sommeil agité et des réveils nocturnes.

**ERGYSLEEP melatonine** est particulièrement adapté :

- **Pour faciliter l'endormissement et améliorer la qualité du sommeil naturel**

La mélatonine contribue à diminuer le temps d'endormissement\*.

L'eschscholtzia favorise la qualité du sommeil naturel et la passiflore aide à maintenir un sommeil sain et réparateur.

- **Pour gérer le stress et l'anxiété :**

La passiflore et l'eschscholtzia aident à une relaxation optimale et à faire face au stress passager.

Le magnésium et les vitamines B6 et B12 concourent au fonctionnement normal du système nerveux ainsi qu'à des fonctions psychologiques normales, avec la vitamine B9.

La vitamine B5 participe à des performances intellectuelles normales.

- **Lors de décalage horaire (jet-lag) ou de travail en heures décalées :**

La mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire\*\*.

\*L'effet bénéfique est obtenu dès la consommation d'1 mg de mélatonine juste avant le coucher.

\*\*L'effet bénéfique est obtenu par la consommation d'au moins 0,5 mg juste avant le coucher le premier jour du voyage et les quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination.

## CONSEILS D'UTILISATION

**1 gélule par jour**  
avant le coucher.



Réservé à l'adulte  
(mélatonine).



Déconseillé aux femmes  
enceintes ou allaitantes  
(eschscholtzia & mélatonine).



Déconseillé aux personnes souffrant  
de maladies inflammatoires  
ou auto-immunes (mélatonine).



Risque de somnolence,  
la prise doit être ponctuelle.



L'avis d'un professionnel de  
santé est recommandé aux  
personnes épileptiques, asth-  
matiques, souffrant de troubles  
de l'humeur, de la personnalité  
ou du comportement, et suivant  
un traitement médicamenteux  
(mélatonine).

## INGRÉDIENTS

Hydroxyde et carbonate de magnésium, poudre de jus de cerise (*Prunus cerasus* L.) standardisée en mélatonine, extraits d'eschscholtzia (*Eschscholtzia californica* Cham.) et de passiflore (*Passiflora incarnata* L.), agents de charge : fibres d'acacia, mono- et diglycérides d'acides gras ; bisglycinate de magnésium, anti-agglomérant : sels de magnésium d'acides gras ; vitamines B5 (D-pantothenate de calcium), B6 (chlorhydrate de pyridoxine), B9 (L-méthylfolate de calcium) et B12 (méthylcobalamine).

Gélule végétale (hydroxypropylméthylcellulose). Extraits origine UE et non EU.

## COMPOSITION pour :

	1 gélule	AR*
Poudre de jus de cerise	29 mg	-
Dont mélatonine	290 µg	-
Extrait de passiflore	50 mg	-
Extrait d'eschscholtzia	50 mg	-
Magnésium	75 mg	20 %
Vitamine B5	3 mg	50 %
Vitamine B6	0,7 mg	50 %
Vitamine B9 méthylée	100 µg	50 %
Vitamine B12 méthylée	1,25 µg	50 %

\* Apports de Référence.



## PRÉSENTATION

Pot de 60 gélules

**Nutergia**  
LABORATOIRE



# Micronutrition et sommeil

Les conséquences du manque chronique de sommeil sur la santé sont aujourd'hui bien connues. Pourtant près d'un tiers des français déclare souffrir d'un sommeil perturbé, et ils dormiraient d'ailleurs en moyenne 1h30 de moins qu'il y a 50 ans<sup>[1]</sup>. Ainsi, aujourd'hui près d'une personne sur deux est en dette de sommeil, selon les enquêtes menées par l'Institut National de la Vigilance et du sommeil\* (INVS). En cause bien souvent, le stress ou le surmenage... mais aussi des perturbations ou des décalages du rythme circadien ainsi que des facteurs environnementaux. Or, ces paramètres agissent directement sur la production de mélatonine, hormone indispensable au sommeil.

\*Enquête opinionway réalisée pour l'Institut national du sommeil et de la vigilance (Invs) et la Mutuelle générale de l'éducation nationale (MGEN), auprès de 1.010 Français âgés de 18 à 65 ans et Synthèse de l'Invs, 15 mars 2012 : <http://www.invs.sante.fr>.

## Physiologie

Le sommeil correspond à une **baisse de l'état de conscience qui sépare deux périodes d'éveil**. Il est caractérisé par une perte de la vigilance, une diminution du tonus musculaire et une conservation partielle de la perception sensitive<sup>[1]</sup>. Il est indispensable pour la récupération physique, mais aussi intellectuelle. Il intervient en effet dans la formation de nouvelles synapses et le maintien des prolongements dendritiques. Il permet ainsi la consolidation des informations mémorisées pendant l'éveil : par exemple, une personne qui s'endort sur une tâche tout juste apprise améliore sa mémorisation de 30%. À l'inverse, une restriction de sommeil à moins de 5 heures par nuit entraîne des défauts majeurs d'apprentissage.

Le sommeil est divisé en **4 stades** qui constituent un **cycle d'une durée totale de 90 minutes** environ : endormissement, sommeil lent léger, sommeil lent profond, sommeil paradoxal. Dans l'idéal, une nuit de sommeil doit être une **succession de 3 à 5 cycles**. Au sein d'un cycle, la durée de chaque stade varie en fonction du moment de la nuit : en début de nuit le sommeil lent profond est majoritaire, tandis que le sommeil paradoxal est plus long en fin de nuit. La profondeur du sommeil diminue avec l'âge : à 10 ans le sommeil lent profond occupe 30% de la durée totale, alors qu'il est de 20% chez l'adulte et devient rare chez les personnes âgées. En conséquence, les réveils intra-sommeil augmentent avec l'âge.

### Les fonctions du sommeil



#### Récupération physique



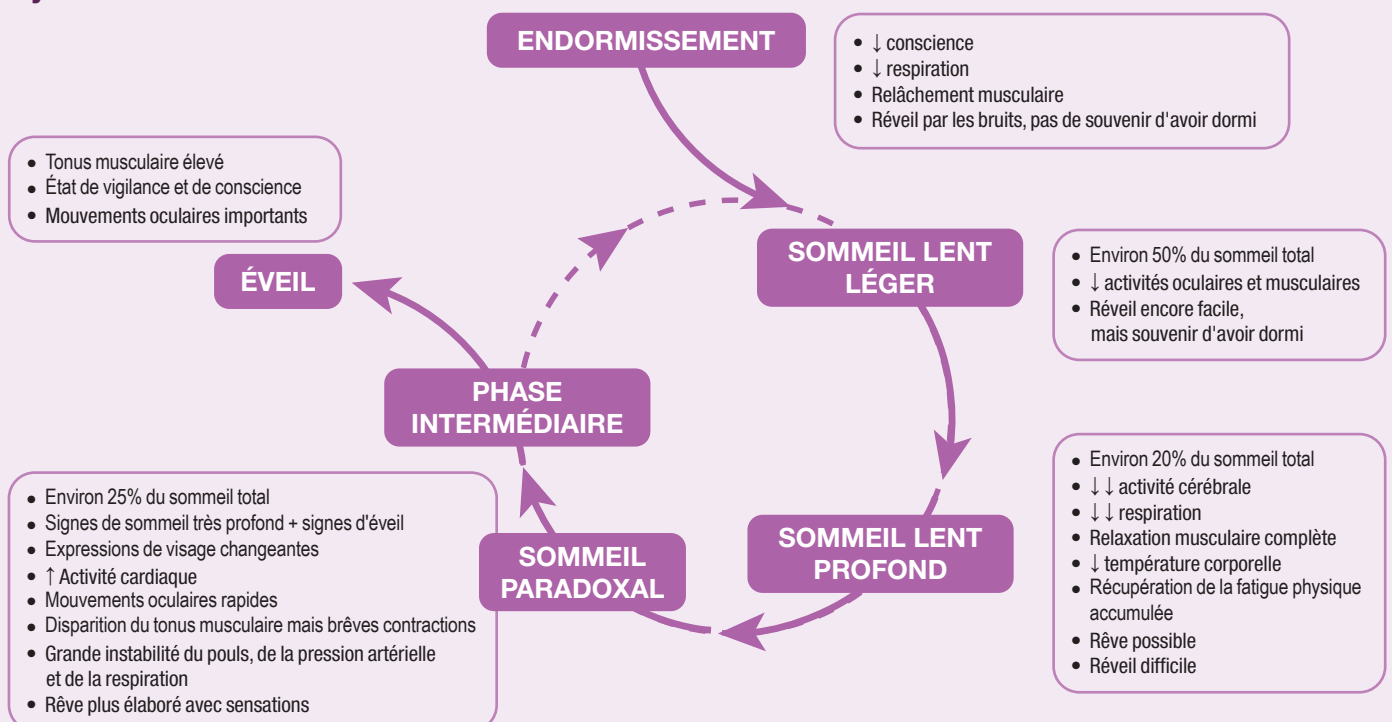
- Élimination des toxines
- Reconstitution des stocks énergétiques
- Réparation des tissus
- Équilibrage systèmes immunitaire et endocrinien
- Croissance

#### Récupération intellectuelle



- Mémorisation
- Apprentissage
- Adaptation
- Gestion des émotions
- Maturation du cerveau

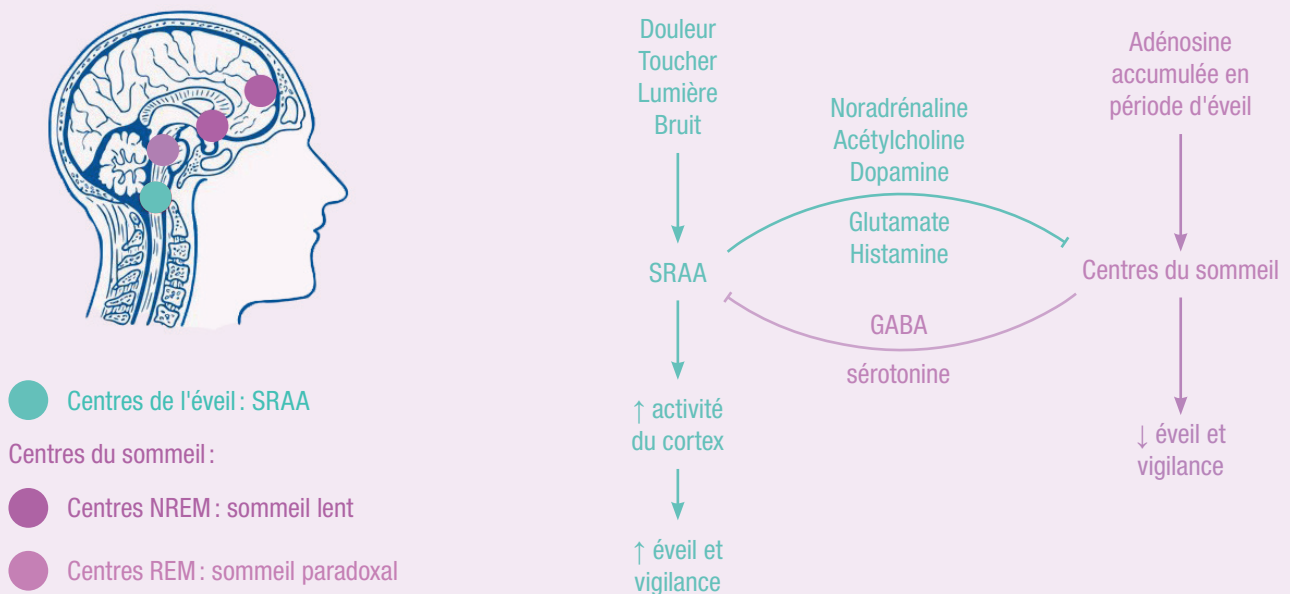
### Cycle du sommeil



Les états d'endormissement et d'éveil sont régulés au niveau nerveux, par des centres situés dans le cerveau. Les états de veille/sommeil sont définis par une inhibition réciproque entre deux systèmes situés dans l'encéphale : les centres d'éveil et les centres du sommeil. Le système (ou formation) activateur ascendant (SRAA ou FRAA) est considéré comme le centre de l'éveil. Il comprend plusieurs ensembles neuronaux dans le tronc cérébral, l'hypothalamus postérieur et le télencéphale. Ce réseau de l'éveil part du tronc cérébral pour innervier le cortex de façon diffuse. Ses neurones sécrètent différents neurotransmetteurs responsables d'une vigilance et d'un tonus musculaire accrus : noradrénaline, acétylcholine, dopamine, glutamate, et histamine [2]. Les principaux centres du sommeil, eux, se situent en avant du thalamus (noyau pré optique), dans le cortex préfrontal et dans le tronc cérébral. Ils sont constitués principalement de neurones sécrétant de GABA et de sérotonine. L'activité d'un de ces deux

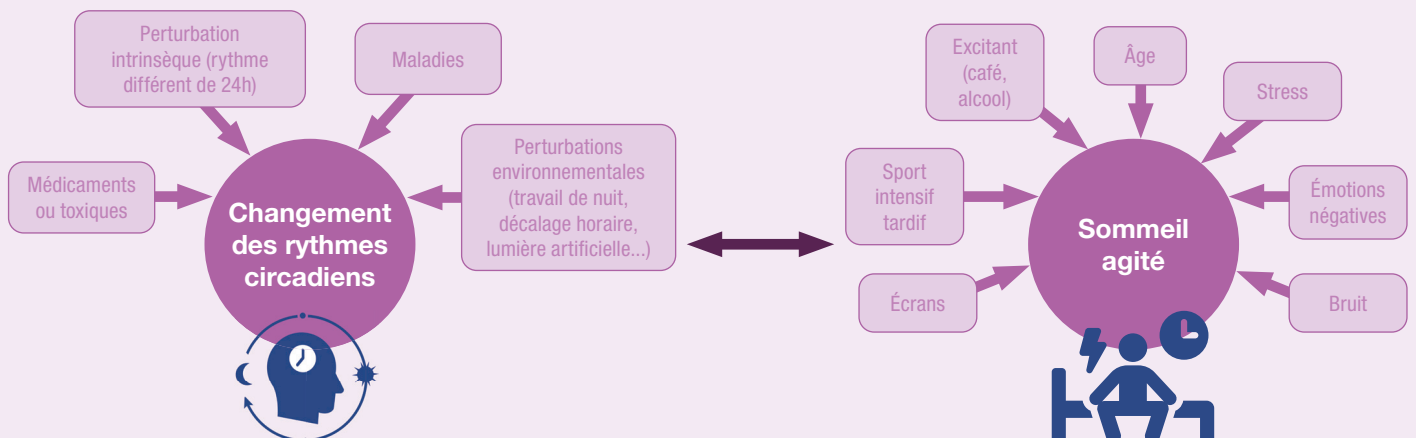
systèmes éveil/sommeil inhibe celle de l'autre, ce qui crée une balance perpétuelle : lorsque les stimuli extérieurs stimulent les centres de l'éveil, ces derniers voient leur activité augmenter : ils inhibent alors fortement les centres du sommeil et stimulent l'état d'éveil et de vigilance. L'arrêt des stimulations de l'environnement entraîne une baisse de l'activité des centres de l'éveil : l'inhibition des centres du sommeil est levée, ce qui entraîne une hausse de leur activité et une baisse de la vigilance. On qualifie donc cette alternance inhibition/désinhibition de « flip-flop switch », à l'image d'un interrupteur électrique. Cette balance évite la survenue de longs états transitionnels, intermédiaires, qui seraient dangereux pour la survie puisque inadaptés. En particulier, un demi-éveil ne permettrait pas de faire face à des situations d'urgence (présence d'un prédateur, recherche de nourriture) et un demi-sommeil ne serait pas récupérateur.

### Régulation réciproque des centres d'éveil et du sommeil



D'après Fabre et al., 2011 ; Jauzein, 2017<sup>[2, 3]</sup>. SRAA : Système Réticulé Activateur Ascendant ; NREM : Non Rapid Eye Movement ; REM : Rapid Eye Movement ; GABA : Acide Gamma-amino-butyrique.

### Les causes de changement des rythmes circadiens et de sommeil agité



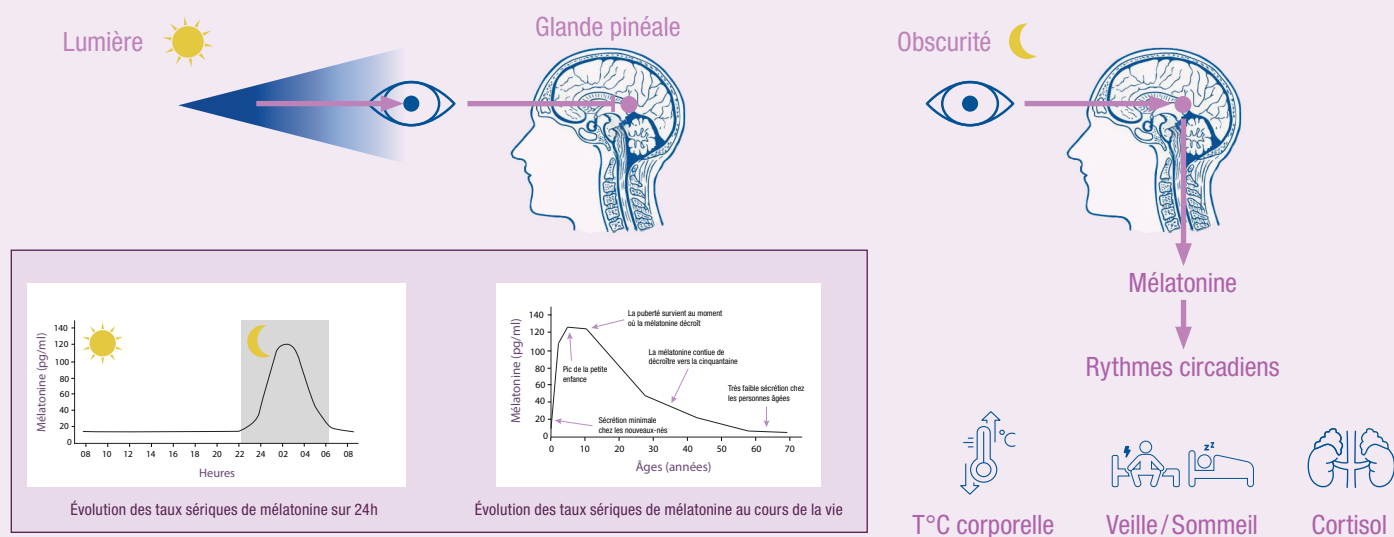
D'après Jones et al., 2013<sup>[4]</sup>.

## ■ Mélatonine

La **mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine)** est une hormone endogène produite par la glande pinéale (ou épiphyse), dont la synthèse et la sécrétion sont renforcées par l'obscurité et inhibées par la lumière. Il a été démontré qu'elle participe à la synchronicité des rythmes circadiens et qu'elle améliore le début, la durée et la qualité du sommeil<sup>[5]</sup>. Sa synthèse est réalisée à partir de l'acide aminé tryptophane, qui est transformé en sérotonine, elle-même transformée en mélatonine. Une fois synthétisée, celle-ci est rapidement libérée dans la circulation systémique pour atteindre les tissus cibles centraux et périphériques<sup>[6]</sup>. Chez l'homme adulte, sa sécrétion débute peu après le coucher du soleil, atteint un pic au milieu de la nuit (entre 2 et 4 heures du

matin) et diminue progressivement pendant la seconde moitié de la nuit<sup>[7]</sup>. Près de 80 % de la mélatonine est ainsi synthétisée, en moyenne, la nuit<sup>[8]</sup>. A la naissance, les taux de mélatonine sont quasi-indétectables. La seule source de mélatonine chez le fœtus est la mélatonine maternelle qui traverse la barrière placentaire. Les concentrations de mélatonine augmentent ensuite de façon exponentielle : elles peuvent être corrélées au rythme circadien vers 2-3 mois, jusqu'à atteindre un pic chez les enfants prépubères. Par la suite, une diminution constante se produit pour atteindre les concentrations moyennes adultes à la fin de l'adolescence. Avec l'âge, la sécrétion s'amortit encore, progressivement, avec une tendance à l'avance de phase, ou une disparition totale chez la personne âgée<sup>[9,10]</sup>.

### Synthèse et sécrétion de mélatonine



D'après Claustrat, 2009 ; Tordjman et al., 2017<sup>[6, 10]</sup>.

Une fois synthétisée, la mélatonine franchit facilement la barrière hématoencéphalique et passe dans le sang pour être distribuée en systémique<sup>[10]</sup>. Des récepteurs de la mélatonine (récepteurs MT) ont ainsi été trouvés dans plusieurs tissus centraux mais aussi périphériques, notamment le cœur et les artères, la glande surrénale, les reins, les poumons, le foie, la vésicule biliaire, l'intestin grêle, les adipocytes, les ovaires, l'utérus, le sein, la prostate et la peau<sup>[11]</sup>. Ces observations suggèrent un large spectre d'actions. 90% de la mélatonine circulante est métabolisée dans le foie : elle est hydroxylée en 6-hydroxymélatonine par les enzymes CYP. La 6-hydroxymélatonine est ensuite principalement sulfoconjuguée en un métabolite complètement excrété dans les urines dans les 12 heures<sup>[6]</sup>.

De nombreux facteurs exogènes peuvent altérer sa production et ainsi le sommeil : lumière artificielle et lumière bleue des écrans, certains médicaments ou drogues, les excitants comme la caféine, l'alcool<sup>[10]</sup>. Les études s'accordent pour indiquer que la supplémentation en mélatonine permet, au bout d'une semaine, de réduire significativement les perturbations du sommeil, en diminuant le temps d'endormissement, ainsi que les phases de réveil au cours de la nuit. Ces effets ont été observés dès les doses physiologiques, c'est-à-dire 0.3 mg<sup>[12-16]</sup>. D'après les auteurs, l'administration de mélatonine serait capable d'influencer son rythme endogène, sans phénomène

de rétrocontrôle négatif habituel<sup>[10]</sup>. Les effets de l'utilisation de mélatonine exogène passeraient donc par un mécanisme de « recalibrage » de ses phases<sup>[17]</sup>, ce qui permettrait de réajuster les rythmes circadiens<sup>[18]</sup>. La biodisponibilité de la mélatonine dépend non seulement de la concentration initiale de mélatonine dans les aliments, mais également de la teneur en tryptophane qui pourrait être converti en mélatonine et faire partie de la charge plasmatique en de celle-ci<sup>[19]</sup>. En cas d'administration orale, le pic de concentration plasmatique apparaît dans les 60 minutes. La diminution des concentrations plasmatiques est ensuite biphasique, avec une demi-vie de 20 minutes<sup>[6,20]</sup>.

## ■ Passiflore

La passiflore, aussi connue sous le nom de fleur du fruit de la passion, est une plante à grosses fleurs violettes qui pousse dans les zones tropicales d'Amérique du Sud. Les aztèques l'intégraient à de nombreuses préparations pour exploiter ses propriétés relaxantes. Elle est utilisée traditionnellement pour le soulagement des signes légers de stress mental et pour favoriser le sommeil. Ses effets apaisants et relaxants aideraient ainsi contre les difficultés à l'endormissement. De plus, elle constitue un soutien dans les périodes de tension mentale et d'anxiété. La majorité des études cliniques suggèrent en effet que la prise de passiflore améliore plusieurs paramètres émotionnels,



notamment l'anxiété<sup>[21]</sup> et la gestion du stress<sup>[22-24]</sup>. D'autres résultats indiquent qu'elle pourrait améliorer la qualité du sommeil<sup>[25]</sup>, ainsi que le temps de sommeil total (TST)<sup>[22,26]</sup>. Ces effets ont été retrouvés également chez les femmes ménopausées<sup>[27]</sup>. *In vivo*, le temps d'immobilité et le temps de fermeture des paupières ont été significativement augmentés après une administration orale unique ou répétée de passiflore. De plus, les taux sanguins de mélatonine étaient accrus, ce qui constitue une explication potentielle de son influence sur le sommeil<sup>[28]</sup>. Son effet tranquilisant a été retrouvé chez le porc, avec un comportement moins agressif associé à des niveaux de cortisol plus faibles<sup>[29]</sup>. Deux molécules ont été isolées et identifiées pour expliquer les mécanismes d'action de *Passiflora Incarnata* : les flavonoïdes apigénine et chrysine<sup>[23]</sup>. Elles interagiraient avec des systèmes de neurotransmetteurs spécifiques, principalement les systèmes GABAergique et sérotoninergique, et activeraient d'autres facteurs neurotrophiques<sup>[30]</sup>. D'ailleurs, *in vitro*, les extraits de *Passiflora incarnata* ont significativement augmenté l'expression des récepteurs GABA 6 heures après le traitement<sup>[28]</sup>.

## ■ Eschscholtzia

Le pavot de Californie ou eschscholtzia est une plante aux pétales jaunes, de la même famille que le coquelicot, dont les parties aériennes sont historiquement utilisées en cas de sommeil difficile, difficultés d'endormissement ou cauchemars. Son action sur le sommeil est double puisqu'il favorise la relaxation et améliore la qualité du sommeil naturel. Il est également utilisé en cas de surmenage ou de stress émotionnel, car il aiderait à diminuer l'anxiété<sup>[31]</sup>.

Les études suggèrent que ses mécanismes d'action soient liés à une famille de ses composants, appelés alcaloïdes. Ces molécules agiraient principalement sur les récepteurs GABA et le système opioïde<sup>[32]</sup>. Les pistes actuelles proposent des effets directs par liaison au récepteur ; ou indirects par modulation des canaux ioniques ou de la membrane cellulaire les environnant<sup>[31]</sup>. L'eschscholtzia comprend une quarantaine d'alcaloïdes différents, mais certains ont particulièrement suscité l'intérêt. Par exemple, la protopine, la cryptopine et l'allocryptopine amélioreraient la liaison du GABA aux récepteurs de la membrane synaptique du cerveau *in vivo*<sup>[33]</sup>. La réticuline s'est comportée comme un stimulateur léger de certains isoformes des récepteurs GABA en modulant le courant chlorure qui leur est associé. Mais son action sédatrice s'expliquerait principalement par sa transformation en alcaloïdes plus puissants comme la morphine dans l'organisme<sup>[34]</sup>. Enfin, une autre équipe a observé *in vitro* que l'aporphine pouvait elle se lier avec une bonne affinité aux récepteurs (5-HT<sub>1A</sub>), un type de récepteur de la sérotonine, exprimé dans le cerveau et la rate. Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> montrent une efficacité dans le soulagement de l'anxiété<sup>[35]</sup>.

## ■ Magnésium

Le stress chronique est associé à une augmentation de l'excrétion urinaire du magnésium et à une baisse de la concentration en magnésium aux niveaux plasmatique, intracellulaire, et du liquide péritonéal<sup>[36,37]</sup>. Une étude a montré que près de la moitié d'une cohorte d'individus examinés pour le stress présentaient une insuffisance latente en magnésium<sup>[38]</sup>. Chez des adultes de plus de 50 ans, le statut en magnésium est souvent bas, associé à

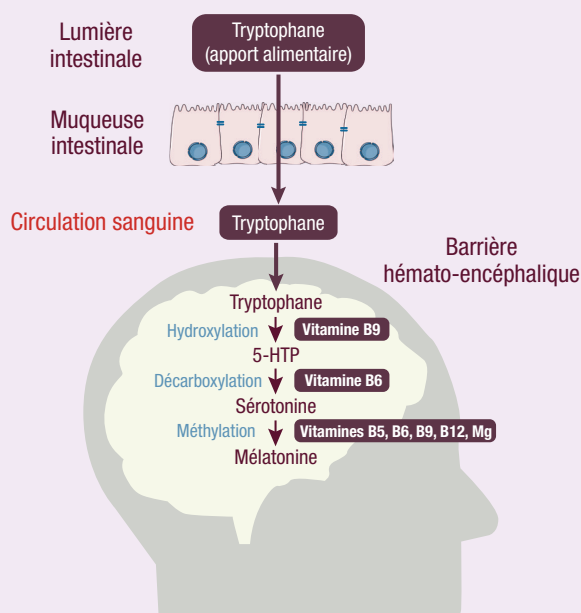
un stress incluant des problèmes de sommeil qui pourraient être améliorés par une supplémentation<sup>[39]</sup>. Ainsi, l'anxiété, l'irritabilité, les perturbations du sommeil ou l'hyperexcitabilité nerveuse ont été associés à un déficit en magnésium. Cela s'expliquerait par moins d'action modulatrice du magnésium sur le calcium intracellulaire, une peroxydation accrue, une hyperactivation de certains neurotransmetteurs excitateurs (acétylcholine, catécholamines), et une activité réduite des neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA, adénosine)<sup>[40]</sup>. Pourrait s'ajouter un emballement hippocampique (siège des émotions) et une altération de la fonction de certaines protéines de transport au niveau de la barrière hémato-encéphalique, influençant peut-être l'accès des corticostéroïdes au cerveau<sup>[41]</sup>. Le magnésium pourrait également augmenter les niveaux de mélatonine, car il participe à sa voie de synthèse<sup>[40,42]</sup>.

Les personnes âgées présentent une diminution de l'apport en magnésium, une altération de son absorption intestinale et une perte rénale accrue. Les perturbations du sommeil, l'hyperémotivité et les altérations cognitives sont fréquents chez ces personnes<sup>[40]</sup>. La supplémentation en magnésium (seul ou en présence de mélatonine/zinc) permettrait de réduire les perturbations du sommeil, d'accroître le sommeil lent et de diminuer le cortisol<sup>[43-45]</sup>.

## ■ Vitamines B

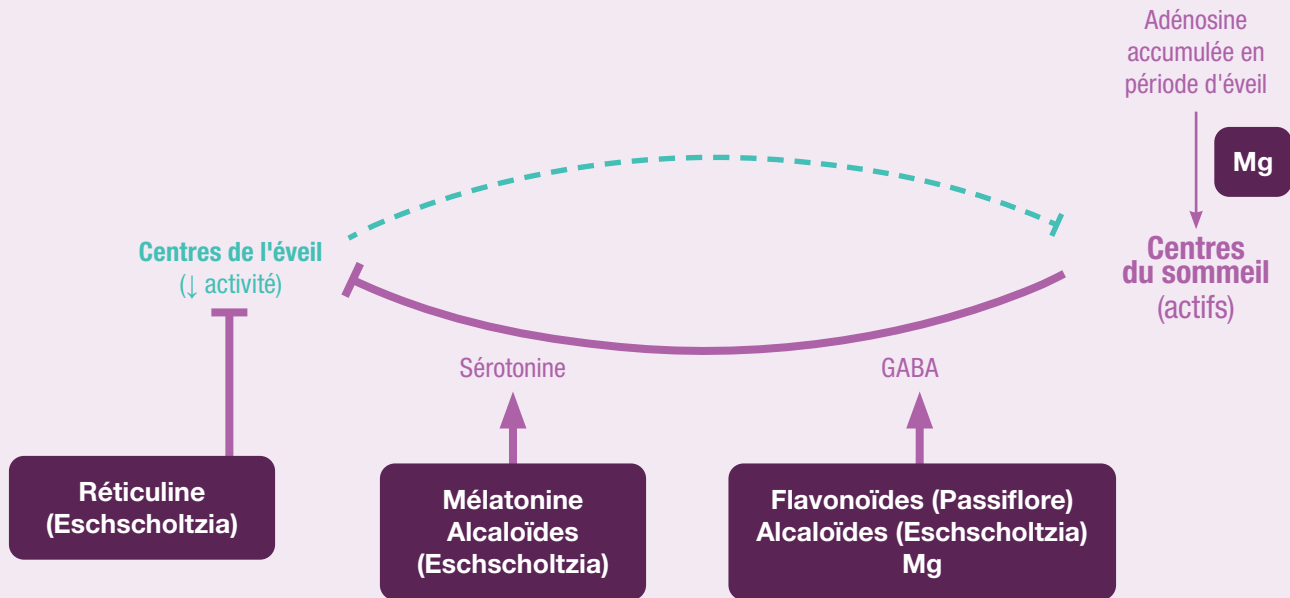
Les vitamines B5, B6, B9 et B12 sont des cofacteurs indispensables à la formation endogène de mélatonine<sup>[46,47]</sup>. Elles sont surconsommées par le métabolisme en situation de stress et leur apport présente donc un intérêt. Il a également été montré que les personnes ayant des taux sériques d'acide folique (B9) élevés présentent une résistance accrue au raccourcissement des télomères, induit par le manque de sommeil. La supplémentation en acide folique pourrait être utilisée pour contrer efficacement le dysfonctionnement des télomères induit par la privation de sommeil et le phénotype de vieillissement associé, ce qui pourrait potentiellement améliorer le pronostic des individus souffrant d'un sommeil perturbé<sup>[48-50]</sup>.

### Du tryptophane à la mélatonine: rôles des composants



D'après Peuhkuri et al., 2012<sup>[51]</sup>. 5-HTP : 5-hydroxytryptophane.

## Actions des composants : synthèse



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] INSERM. (2017, août 7). Sommeil, faire la lumière sur notre activité nocturne. <https://www.inserm.fr/dossier/sommeil/>.
- [2] FABRE, V., ADRIEN, J., BONNAVION, P., & HAMON, M. (2011, octobre 11). Régulation de la veille et du sommeil : Les acteurs moléculaires. *Académie Nationale de Médecine*.
- [3] JAUZEIN. (2017, septembre 29). Structures et molécules du sommeil lent. Institut Français de l'Éducation (Ifé). <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/memoire-attention-et-apprentissage/sommeil/DossierScientifSommeil/SommeilLent/StructurMoleculSommeilLent>.
- [4] JONES, C.R., HUANG, A.L., PTACEK, L.J., & FU, Y.-H. (2013). Genetic basis of human circadian rhythm disorders. *Experimental Neurology*, 243, 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.07.012>.
- [5] XIE, Z., CHEN, F., LI, W.A., GENG, X., LI, C., MENG, X., FENG, Y., LIU, W., & YU, F. (2017). A review of sleep disorders and melatonin. *Neurological Research*, 39(6), 559-565. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>.
- [6] TORDJMAN, S., CHOKRON, S., DELORME, R., CHARRIER, A., BELLISANT, E., JAAFARI, N., & FOUGEROU, C. (2017). Melatonin : Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current Neuropharmacology*, 15(3), 434-443. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>.
- [7] BRZEZINSKI, A. (1997). Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*, 336(3), 186-195. <https://doi.org/10.1056/NEJM1997.01163360306>.
- [8] KARASEK, M., & WINCZYK, K. (2006). Melatonin in humans. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 57 Suppl 5, 19-39.
- [9] ARENDT, J., AULINAS, A. (2000). Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. In K. R. FEINGOLG, B., ANAWALT, M.R., BLACKMAN, A., BOYCE, G., CHROUSOS, E., CORPAS, W.W., DE HERDER, K., DHATARIYA, K., DUNGAN, J., HOFLAND, S., KALRA, G., KALTSAS, N., KAPOOR, C., KOCH, P., KOPP, M., KORBONITS, C.S., KOVACS, W., KUOHUNG, B., LAFERRÈRE, ... D.P., WILSON (Éds.), *Endotext*. BDTtext.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972/>.
- [10] CLAUSTRAT, B. (2009). Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du Sommeil*, 6(1), 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2009.02.001>.
- [11] EKMEKCIOGLU, C. (2006). Melatonin receptors in humans : Biological role and clinical relevance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 60(3), 97-108. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.01.002>.
- [12] SLETTEN, T.L., MAGEE, M., MURRAY, J.M., GORDON, C.J., LOVATO, N., KENNAWAY, D.J., GWINI, S.M., BARTLETT, D.J., LOCKLEY, S.W., LACK, L.C., GRUNSTEIN, R.R., RAJARATNAM, S.M.W., & DELAYED SLEEP ON MELATONIN (DeISOm) STUDY GROUP. (2018). Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder : A double-blind, randomised clinical trial. *PLoS Medicine*, 15(6), e1002587. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002587>.
- [13] ATTENBURROW, M.E., DOWLING, B.A., SHARPLEY, A.L., & COWEN, P.J. (1996). Case-control study of evening melatonin concentration in primary insomnia. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 312(7041), 1263-1264. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1263>.
- [14] FATEMEH, G., SAJJAD, M., NILOUFAR, R., NEDA, S., LEILA, S., & KHADIJEH, M. (2022). Effect of melatonin supplementation on sleep quality : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Neurology*, 269(1), 205-216. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10381-w>.
- [15] VURAL, E.M.S., VAN MUNSTER, B.C., & DE ROOIJ, S.E. (2014). Optimal Dosages for Melatonin Supplementation Therapy in Older Adults : A systematic Review of Current Literature. *Drugs & Aging*, 31(6), 441-451. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0178-0>.
- [16] ZHDANOVA, I.V., WURTMAN, R.J., LYNCH, H.J., IVES, J.R., DOLLINS, A.B., MORABITO, C., MATHESON, J.K., & SCHOMER, D.L. (1995). Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 57(5), 552-558. [https://doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90040-3](https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90040-3).
- [17] PANDI-PERUMAL, S.R., TRAKHT, I., SPENCE, D.W., SRINIVASAN, V., DAGAN, Y., & CARDINALI, D.P. (2008). The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nature Clinical Practice. Neurology*, 4(8), 436-447. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0847>.
- [18] Melatonin. Monograph. (2005). *Alternative Medicine Review : A Journal of Clinical Therapeutic*, 10(4), 326-336.
- [19] REBOLLO-HERNANZ, M., AGUILERA, Y., HERRERA, T., CAYUELAS, L.T., DUENAS, M., RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, P., RAMIRO-CORTIJO, D., ARRIBAS, S.M., & MARTIN-CABREJAS, M.A. (2020). Bioavailability of Melatonin from Lentil Sprouts and Its Role in the Plasmatic Antioxidant Status in Rats. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(3), 330. <https://doi.org/10.3390/foods9030330>.
- [20] FERRACIOLI-ODA, E., QAWASMI, A., & BLOCH, M.H. (2013). Meta-analysis : Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS One*, 8(5), e63773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>.
- [21] J JANDA, K., WOJTKOWSKA, K., ANTONIEWICZ, J., & SKONIECZNA-ZYDECKA, K. (2020). Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders—A Systematic Review. *Nutrients*, 12(12), 3894. <https://doi.org/10.3390/nu12123894>.
- [22] HARIT, M.K., MUNDHE, N., TAMOLI, S., PAWAR, V., BHAPKAR, V., KOLHE, G., MAHADIK, S., KULKARNI, A., & AGARWAL, A. (2024). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Study of passiflora incarnata in Participants With Stress and Sleep Problems. *Cureus*, 16(3), e56530. <https://doi.org/10.7759/cureus.56530>.
- [23] NIKOLOVA, K., VELIKOVA, M., GENTSHEVA, G., GERASIMOVA, A., SLAVOV, P., HARBALIEV, N., MAKEDONSKI, L., BUHALOVA, D., PETKOVA, N., & GAVRILOVA, A. (2024). Chemical Compositions, Pharmacological



- Properties and Medicinal Effects of Genus *Passiflora* L.: A Review. *Plants* (Basel, Switzerland), 13(2), 228. <https://doi.org/10.3390/plants13020228>.
- [24] TAKARA, T., YAMAMOTO, K., SUZUKI, N., HIRANO, M., SHIMIZU, N., & SHIMODA, H. (2019). Passionflower Extract Improves Diurnal Quality of Life in Japanese Subjects with Anxiety: A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Trial. *Functional Foods in Health and Disease*, 9(5), 312. <https://doi.org/10.31989/ffhd.v9i5.593>.
- [25] NGAN, A., & CONDUIT, R. (2011). A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytotherapy Research: PTR*, 25(8), 1153-1159. <https://doi.org/10.1002/ptr.3400>.
- [26] LEE, J., JUNG, H.-Y., LEE, S.I., CHOI, J.H., & KIM, S.G. (2020). Effects of *Passiflora incarnata* Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: A double-blind randomized placebo-controlled study. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(1), 29-35. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000291>.
- [27] KIM, M., LIM, H.-S., LEE, H.-H., & KIM, T.-H. (2017). Role Identification of *Passiflora Incarnata* Linnaeus: A Mini Review. *Journal of Menopausal Medicine*, 23(3), 156-159. <https://doi.org/10.6118/jmm.2017.23.3.156>.
- [28] KIM, G.-H., KIM, Y., YOON, S., KIM, S.-J., & YI, S.S. (2020). Sleep-inducing effect of *Passiflora incarnata* L. extract by single and repeated oral administration in rodent animals. *Food Science & Nutrition*, 8(1), 557-566. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1341>.
- [29] PASTORELLI, G., SERRA, V., TURIN, L., REDAELLI, V., LUZI, F., & BARBIERI, S. (2022). Tranquillizing Effect of *Passiflora incarnata* Extract: Outcome on Behavioral and Physiological Indicators in Weaning Pigs with Intact Tails. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*, 12(2), 203. <https://doi.org/10.3390/ani12020203>.
- [30] RODRIGUEZ-LANDA, J.F., GERMAN-PONCIANO, L.J., PUGA-OLGUIN, A., & OLMOS-VAZQUEZ, O.J. (2022). Pharmacological, Neurochemical, and Behavioral Mechanisms Underlying the Anxiolytic- and Antidepressant-like Effects of Flavonoid Chrysin. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(11), 3551. <https://doi.org/10.3390/molecules27113551>.
- [31] SARRIS, J., MCINTYRE, E., & CAMFIELD, D.A. (2013). Plant-based medicines for anxiety disorders, Part 1: A review of preclinical studies. *CNS Drugs*, 27(3), 207-219. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0044-3>.
- [32] BRUNI, O., FERINI-STRAMBI, L., GIACOMONI, E., & PELLEGRINO, P. (2021). Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. *Nutrients*, 13(2), 530. <https://doi.org/10.3390/nu13020530>.
- [33] KARDOS, J., BLASKO, G., & SIMONYI, M. (1986). Enhancement of gamma-aminobutyric acid receptor binding by protopine-type alkaloids. *Arzneimittel-Forschung*, 36(6), 939-940.
- [34] FEDURCO, M., GREGOROVA, J., SEBRLOVA, K., KANTOROVA, J., PES, O., BAUR, R., SIGEL, E., & TABORSKA, E. (2015). Modulatory Effects of *Eschscholtzia californica* Alkaloids on Recombinant GABAA Receptors. *Biochemistry Research International*, 2015, 617620. <https://doi.org/10.1155/2015/617620>.
- [35] GAFNER, S., DIETZ, B.M., MCPHAIL, K.L., SCOTT, I.M., GLINSKI, J. A., RUSSEL, F.E., MCCOLLOM, M. M., BUDZINSKI, J.W., FOSTER, B.C., BERGERO, C., RHYU, M.-R., & BOLTON, J.L. (2006). Alkaloids from *Eschscholtzia californica* and their capacity to inhibit binding of [<sup>3</sup>H]8-Hydroxy-2-(di-N-propylamino)tetralin to 5-HT<sub>1A</sub> receptors in Vitro. *Journal of Natural Products*, 69(3), 432-435. <https://doi.org/10.1021/np058114h>.
- [36] GRASES, G., PEREZ-CASTELLO, J.A., SANCHIS, P., CASERO, A., PERELLO, J., ISERN, B., RIGO, E., & GRASES, F. (2006). Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnesium Research*, 19(2), 102-106.
- [37] TAKASE, B., AKIMA, T., UEHATA, A., OHSUZU, F., & KURITA, A. (2004). Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clinical Cardiology*, 27(4), 223-227. <https://doi.org/10.1002/clc.4960270411>.
- [38] NOAH, L., PICKERING, G., MAZUR, A., DUBRAY, C., HITIER, S., DUALÉ, C., & POUTEAU, E. (2020). Impact of magnesium supplementation, in combination with vitamin B6, on stress and magnesium status: Secondary data from a randomized controlled trial. *Magnesium Research*, 33(3), 45-47. <https://doi.org/10.1684/mrh.2020.0468>.
- [39] NIELSEN, F.H., JOHNSON, L.K., & ZENG, H. (2010). Magnesium supplementation improves indicators of low magnesium status and inflammatory stress in adults older than 51 years with poor quality sleep. *Magnesium Research*, 23(4), 158-168.
- [40] BARBAGALLO, M., VERONESE, N., & DOMINGUEZ, L.J. (2021). Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients*, 13(2), 463. <https://doi.org/10.3390/nu13020463>.
- [41] MURCK, H. (2002). Magnesium and affective disorders. *Nutritional Neuroscience*, 5(6), 375-389. <https://doi.org/10.1080/1028415021000039194>.
- [42] RAWJI, A., PELTIER, M.R., MOURTZANAKIS, K., AWAN, S., RANA, J., POTHEN, N.J., & AFZAL, S. (2024). Examining the Effect of Supplemental Magnesium on Self-Reported Anxiety and Sleep Quality: A Systematic Review. *Cureus*, 16(4), e59317. <https://doi.org/10.7759/cureus.59317>.
- [43] ABBASI, B., KIMIAGAR, M., SADEGHNIAT, K., SHIRAZI, M.M., HEDAYATI, M., & RASHIDKHANI, B. (2012). The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 17(12), 1161-1169.
- [44] HELD, K., ANTONIJEVIC, I.A., KUNZEL, H., UHR, M., WETTER, T.C., GOLLY, I.C., STEIGER, A., & MURCK, H. (2002). Oral Mg(2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. *Pharmacopsychiatry*, 35(4), 135-143. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33195>.
- [45] RONDANELLI, M., OPIZZI, A., MONTEFERRARIO, F., ANTONIELLO, N., MANNI, R., & KLERSY, C. (2011). The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(1), 82-90. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03232.x>.
- [46] FREESE, R., AARSLAND, T.E., & BJORKEVOLL, M. (2023). Pantothenic acid—A scoping review for Nordic Nutrition Recommendations 2023. *Food & Nutrition Research*, 67. <https://doi.org/10.29219/fnr.v67.10255>.
- [47] TARDY, A.-L., POUTEAU, E., MARQUEZ, D., YILMAZ, C., & SCHOLEY, A. (2020). Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(1), 228. <https://doi.org/10.3390/nu12010228>.
- [48] ZHANG, X., WANG, Y., ZHAO, R., HU, X., ZHANG, B., LV, X., GUO, Z., ZHANG, Z., YUAN, J., CHU, X., WANG, F., LI, G., GENG, X., LIU, Y., SUI, L., & WANG, F. (2019). Folic Acid Supplementation Suppresses Sleep Deprivation-Induced Telomere Dysfunction and Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 4569614. <https://doi.org/10.1155/2019/4569614>.
- [49] ZURAIKAT, F.M., WOOD, R.A., BARRAGAN, R., & ST-ONGE, M.-P. (2021). Sleep and Diet: Mounting Evidence of a Cyclical Relationship. *Annual Review of Nutrition*, 41, 309-332. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-120420-021719>.
- [50] KAMFAR, W.W., KHRAIWESH, H.M., IBRAHIM, M.O., QADHI, A.H., AZHAR, W.F., GHAFOURI, K.J., ALHUSSAIN, M.H., ALDAIRI, A.F., ALSHAHRANI, A.M., ALGHANNAM, A.F., ADBULAL, R.H., AL-SLAHAT, A.H., QUTOB, M.S., ELRGAAL, M.E., GHATH, M.M., & AZZEH, F.S. (2024). Comprehensive review of melatonin as a promising nutritional and nutraceutical supplement. *Heliyon*, 10(2), e24266. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24266>.
- [51] PEUHKURI, K., SIHVOLA, N., & KORPELA, R. (2012). Diet promotes sleep duration and quality. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 32(5), 309-319. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.03.009>.