



Revisar

¿Es la melatonina la “próxima vitamina D”? Una revisión de la ciencia emergente, los usos clínicos, la seguridad y los suplementos dietéticos

Deanna M. Minich^{1,*}, Melanie Henning², Catherine Darley³, Mona Fahoum⁴, Corey B. Schuler^{5,6} y Marco de James^{7,8}

- ¹ Departamento de Nutrición Humana y Medicina Funcional, Universidad de Western States, Portland, OR 97213, EE. UU.
- ² Departamento de Psicología del Deporte y el Rendimiento, Universidad de las Montañas Rocosas, Denver, CO 80202, EE. UU.
- ³ Facultad de Medicina Naturopática, Universidad Nacional de Medicina Natural, Portland, OR 97201, EE. UU.
- ⁴ Facultad de Medicina Naturopática, Universidad Bastyr, Kenmore, WA 98028, EE. UU.
- ⁵ Facultad de Nutrición, Universidad de Ciencias de la Salud de Sonora, Tempe, AZ 85282, EE. UU.
- ⁶ Departamento de Educación en Línea, Facultad de Ciencias de la Salud del Noreste, Seneca Falls, NY 13148, EE. UU.
- ⁷ Natural Health International Pty., Ltd., Sydney, NSW 2000, Australia
- ⁸ Symphony Natural Health, Inc., West Valley City, UT 84119, EE. UU.
- * Correspondencia: deannaminich@hotmail.com

Abstracto: La melatonina se ha convertido en un suplemento dietético popular, más conocido como cronobiótico, y para establecer un sueño saludable. La investigación de la última década sobre el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, la fertilidad, el síndrome de ovario poliquístico y muchas otras afecciones, combinadas con la pandemia de COVID-19, ha llevado a una mayor conciencia sobre la melatonina debido a su capacidad para actuar como un potente antioxidante e inmunoactivo. agente y regulador mitocondrial. Existen claras similitudes entre la melatonina y la vitamina D en la profundidad y amplitud de su impacto en la salud. Ambos actúan como hormonas, afectan múltiples sistemas a través de sus funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias, se encuentran en la piel y responden a la luz solar y la oscuridad. De hecho, puede haber similitudes entre la preocupación generalizada sobre la deficiencia de vitamina D como una “deficiencia de luz solar” y la reducción de la secreción de melatonina como resultado de una “deficiencia de oscuridad” por la sobreexposición a la luz azul artificial. La tendencia hacia un mayor uso de suplementos de melatonina ha generado preocupación sobre su seguridad, especialmente en dosis más altas, uso a largo plazo y aplicación en ciertas poblaciones (p. ej., niños). Esta revisión tiene como objetivo evaluar los datos recientes sobre los mecanismos de la melatonina, sus usos clínicos más allá del sueño, los problemas de seguridad y un resumen exhaustivo de las consideraciones terapéuticas relacionadas con la suplementación dietética, incluidos los diferentes formatos disponibles (animal, sintético y fitomelatonina), la dosis, el momento, contraindicaciones y combinaciones de nutrientes.

Palabras clave: melatonina; fitomelatonina; vitamina D; dormir; ritmo circadiano; antioxidante; luz azul; cronobiótica; crononutrición; deficiencia de oscuridad



Citación: Minich, DM; Henning, M.; Darley, C.; Fahoum, M.; Schuler, CB; Frame, J. ¿Es la melatonina la “próxima vitamina D”? Una revisión de la ciencia emergente, los usos clínicos, la seguridad y los suplementos dietéticos. *Nutrientes* 2022, 14, 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>

Editor académico: Christian Benedict

Recibido: 1 de agosto de 2022

Aceptado: 22 de agosto de 2022

Publicado: 22 de septiembre de 2022

Nota del editor: MDPI se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.



Derechos de autor: © 2022 por los autores. Licenciario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introducción

Debido al interés en la salud inmunológica suscitado por la pandemia y sus efectos duraderos sobre la salud mental y los trastornos del sueño, la melatonina (*norte*-acetil-5-metoxitriptamina) se ha convertido en un tema popular de discusión en los medios, así como en un interés de investigación, con varias publicaciones en constante aumento cada año. Junto con la gran cantidad de descubrimientos científicos, los consumidores y los profesionales de la salud han aumentado la concienciación sobre su uso como ayuda para dormir y para la salud inmunológica, lo que probablemente ha resultado en más que duplicar las ventas de suplementos dietéticos de melatonina en los EE. UU. hasta alcanzar los 821 millones de dólares. en 2020 en comparación con 2017 [1].

Con su creciente popularidad, la preocupación por los niveles bajos y, en consecuencia, las altas ventas de suplementos dietéticos, en general se ha sugerido que la melatonina es la “próxima vitamina D”. Aparte de las tendencias, existen varias razones científicas para esta comparación.

Desde una perspectiva mecanicista básica, ambos tienen efectos generalizados en múltiples sistemas y se encuentran ampliamente en todo el cuerpo. Si bien su multifuncionalidad puede parecer beneficiosa y ampliamente aplicable a estados patológicos, el posible riesgo es identificarlos como panaceas. Como ocurre con cualquier nutriente, puede haber un espectro de deficiencia, exceso, toxicidad o desequilibrio. Al igual que la vitamina D, la melatonina podría ser tratada como un nutriente dietético necesario, ya que ciertas personas necesitan menos, más o un ajuste fino a las necesidades personalizadas de los requisitos del estilo de vida (por ejemplo, exposición a la luz azul artificial por la noche, desfase horario, trabajo por turnos), o alteraciones en la fisiología, como variantes genéticas en los receptores de melatonina o la respuesta metabólica [2,3].

Además de compararse con la vitamina D, la melatonina también ha sido denominada "la señal biológica más versátil de la naturaleza" [4] ya que su aplicación clínica supera al sueño. La clasificación de la melatonina ha sido muy amplia, desde la hormona pineal hasta el antioxidante anfifílico. Es una molécula ubicua, una indolamina, producida endógenamente en animales y plantas. Como resultado, los humanos lo ingieren continuamente de fuentes dietéticas exógenas o lo producen de forma endógena. En los seres humanos, se produce en gran medida a partir del aminoácido triptófano en la glándula pineal y en las células enterocromafines que residen en el intestino. Aunque la glándula pineal recibe mucha atención por su producción de melatonina, hay 400 veces más melatonina en la mucosa intestinal [5].

En promedio, la glándula pineal produce entre 0,1 y 0,9 mg de melatonina al día [4,6]. La producción de melatonina y los ritmos circadianos no se desarrollan en los bebés hasta alrededor de los tres meses [7]. Los bebés amamantados obtienen el beneficio de la melatonina de la leche materna [8]. Los niveles desde la infancia hasta la adolescencia aumentan y se estabilizan en asociación con las etapas de la pubertad de Tanner y luego disminuyen lentamente con la edad a partir de los veintitantos años [9,10]. Los niños suelen producir más melatonina que los adultos, lo que puede inferir que su necesidad de suplementos dietéticos puede requerir un mayor escrutinio y limitarse a estados patológicos específicos [4,11]. La producción disminuye gradualmente a medida que las personas envejecen, desde finales de los años 20 hasta los 50, nivelándose la producción en aproximadamente 30 pg/mL [4,11] (ver figura 1).

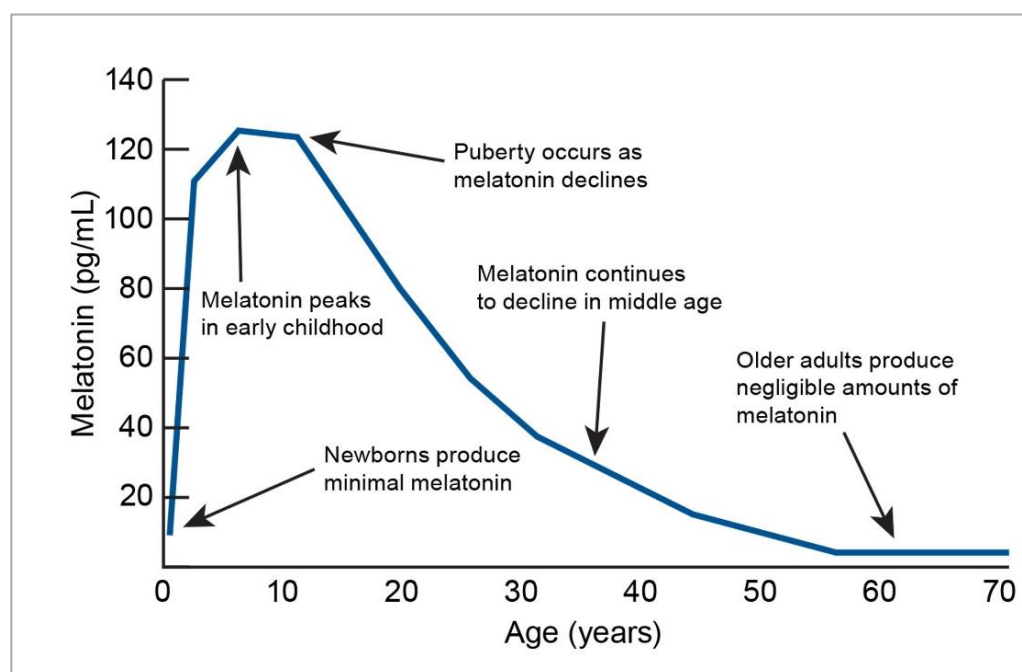


Figura 1. Disminución de la melatonina relacionada con la edad en humanos. Modificado de [10].

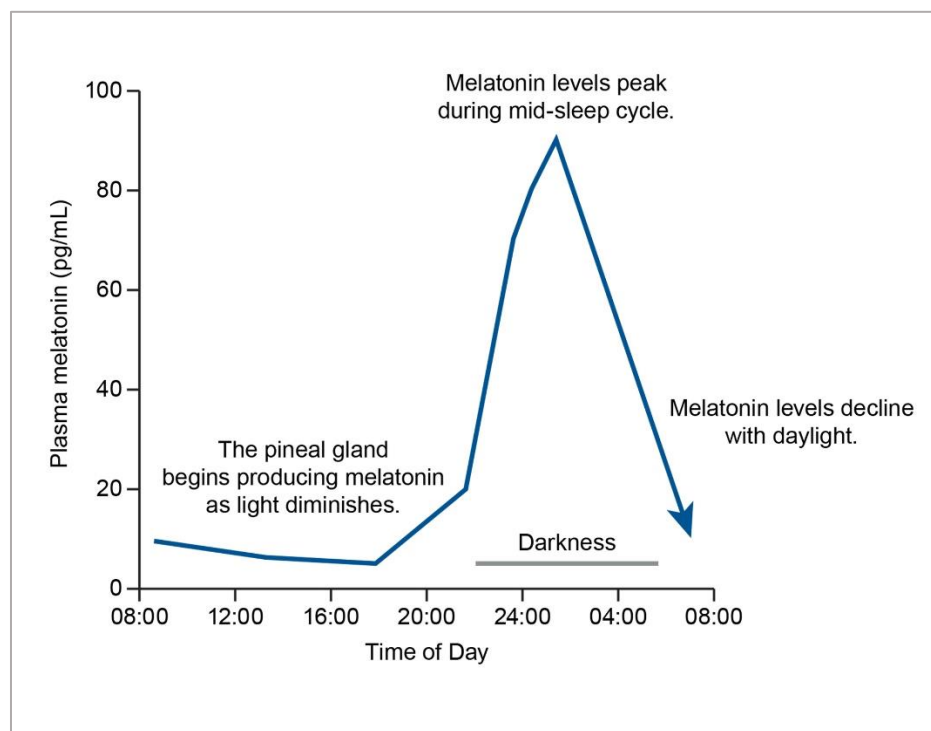


Figura 2. Producción de melatonina a lo largo del día. Modificado de [10].

Además del envejecimiento, la producción de melatonina puede verse influenciada por enfermedades [12], dieta [4], factores ambientales como la luz brillante por la noche [13], uso de medicamentos [14] y estilo de vida [15]. Es interesante destacar que las investigaciones han indicado que la gran amplitud de la melatonina plasmática puede no tener tanto que ver con la edad cronológica sino más bien con el grado de calcificación pineal y la secreción de melatonina asociada [dieciséis]. Sin embargo, esa perspectiva plantea la pregunta de por qué la glándula pineal se calcifica y cómo puede descalcificarse [dieciséis]. En nuestra era moderna, quizás el mayor contribuyente al desequilibrio de la melatonina serían aquellos sujetos al desfase horario, el trabajo por turnos, el uso excesivo de luz artificial durante la noche (p. ej., de teléfonos celulares, computadoras y luces fluorescentes/LED) o desafíos a sus ritmos circadianos. ritmo debido a cambios ambientales o estacionales.

La melatonina se conoce coloquialmente como la "hormona de la oscuridad", ya que se produce en respuesta a la oscuridad, tal como la percibe la retina del ojo [4]. Su síntesis se reduce con la exposición a la luz, y la luz artificial reduce la producción de melatonina de una persona y aumenta el riesgo de enfermedad [4,6]. Desde una perspectiva práctica e incluso clínica, la vitamina D y la melatonina pueden actuar como sensores bioquímicos para satisfacer las necesidades tanto de luz como de oscuridad, respectivamente. Por lo tanto, podría implicarse vagamente que la deficiencia de vitamina D indica una "deficiencia de luz solar" tal vez de la misma manera que la secreción de melatonina podría verse afectada por una "deficiencia de oscuridad", donde hay una sobreexposición a la luz azul artificial durante la noche, lo que desactiva la señal. a la glándula pineal para producirla para iniciar el sueño (Ver Figura 3). Incluso puede haber niveles de interferencia y superposición entre ellos que aún no se han dilucidado completamente pero que podrían tener relevancia clínica. Por ejemplo, se ha demostrado que la melatonina puede unirse a varias proteínas diana, incluidas enzimas, receptores, poros y transportadores [17]. Lo más relevante para la discusión de este artículo es que puede unirse al receptor de vitamina D (VDR), lo que resulta en una mejora de los efectos de señalización de la vitamina D y las actividades celulares posteriores [18].

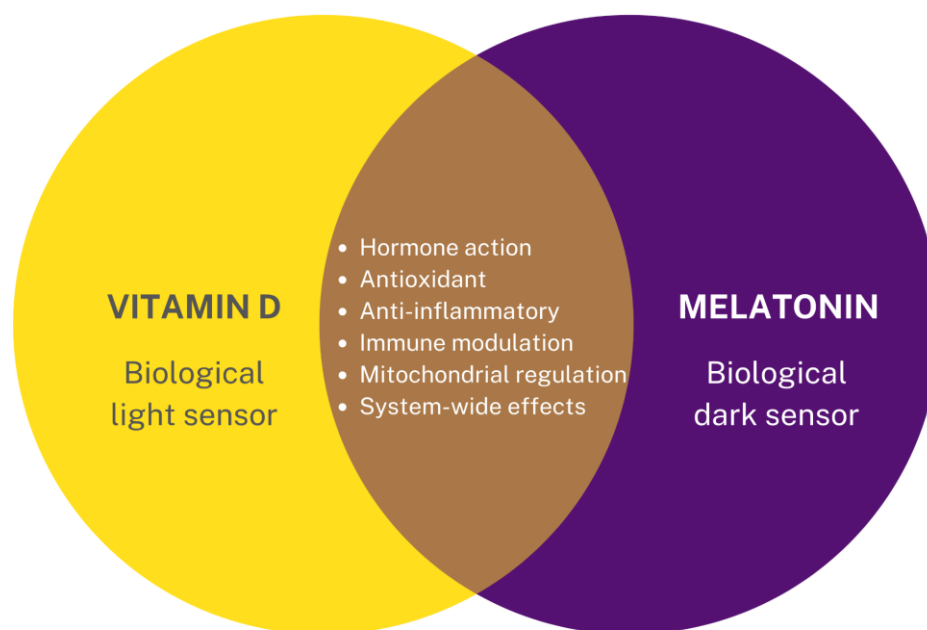


Figura 3. La vitamina D y la melatonina como sensores de luz y oscuridad con funciones compartidas. Gráfico creado usando <https://Canva.com> consultado el 27 de julio de 2022.

Al igual que la vitamina D, la melatonina se encuentra en todo el cuerpo. La melatonina se ha encontrado en muchos tejidos además de la glándula pineal y la mucosa intestinal, incluidos el cerebro, la retina, el cristalino, la cóclea, la tráquea, la piel, el hígado, los riñones, la tiroides, el páncreas, el timo, el bazo y los tejidos reproductivos.⁶ Está presente en casi todos los fluidos corporales: líquido cefalorraquídeo, saliva, bilis, líquido sinovial, líquido amniótico, orina, heces, semen y leche materna.^{dieciséis,19,20} Específicamente, la vitamina D y la melatonina pueden actuar sinérgicamente en la piel. Se requiere radiación ultravioleta (UV)-B para convertir el 7-dehidrocolesterol de la piel en vitamina D₃.²¹ Al mismo tiempo, la melatonina es un antioxidante de la piel que protege de los efectos dañinos de la luz ultravioleta. En el futuro, puede haber más innovaciones en el cuidado de la piel que involucren tanto a la vitamina D como a la melatonina debido a las actividades que comparten en la piel.²²

Como complemento a su conocido papel en el sueño, la melatonina se ha visto como una importante protección celular contra el estrés oxidativo, específicamente relacionado con el estado redox de células y tejidos. De hecho, se ha sugerido que es uno de los antioxidantes más potentes debido a su capacidad para eliminar hasta 10 especies reactivas de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS) con sus metabolitos en comparación con la mayoría de los antioxidantes, que tal vez solo puedan apagarlo. unos cuantos ROS [^{dieciséis,23,24}]. Finalmente, la melatonina participa en múltiples actividades que incluyen la homeostasis mitocondrial, la regulación genómica, la modulación de citoquinas inflamatorias e inmunes, impactando directamente las propiedades antiinflamatorias sistémicas y agudas, así como indicaciones sobre su papel potencial en la separación de fases.^{25,26} Se ha propuesto que tanto la vitamina D como la melatonina orquestan muchas de sus funciones, especialmente las relacionadas con el estado redox, a nivel de las mitocondrias.²⁷ Simultáneamente con la disminución de los niveles de vitamina D y melatonina relacionada con la edad, existe una disfunción mitocondrial, que tiene implicaciones en una variedad de condiciones clínicas que se presentan de manera diferente a lo largo de las estaciones con cambios en la exposición a la luz.²⁷

En este artículo de revisión, se evaluarán los usos clínicos actuales de la melatonina basados en los sistemas y funciones del cuerpo. Las consideraciones terapéuticas, las fuentes dietéticas, los tipos de suplementos dietéticos y la dosificación y el momento de la suplementación son aspectos clave de la discusión clínica. Los datos *in vitro* más recientes sobre la fitomelatonina sugerirían efectos antioxidantes, antirradicales y antiinflamatorios superiores a los de la melatonina sintética. Además, en el presente documento se detallarán cualquier inquietud sobre la seguridad, como las asociadas con la síntesis de melatonina o formatos suplementarios. En varios sentidos, según los mecanismos de acción y las aplicaciones clínicas de la melatonina, existen algunas similitudes relativas y aspectos complementarios.

actividades entre la vitamina D y la melatonina que vale la pena señalar a lo largo de la discusión (ver Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de vitamina D y melatonina.

Característica	Vitamina D	melatonina
Funciones básicas	Se considera que actúa como una hormona; Antioxidante; Compuesto antiinflamatorio; Regulador mitocondrial	Hormona; Antioxidante; Antiinflamatorio compuesto; Regulador mitocondrial
Sistemas corporales	Todo	Todo
Relación con la luz	Se necesita luz (UV) para la síntesis.	La oscuridad es necesaria para la síntesis.
Síntesis	Sintetizado en la piel, activado por el hígado y riñón	Sintetizado en la piel y muchos otros tejidos; Producido por la glándula pineal y el intestino. (células enterocromafines)
La variación estacional	Sí	Sí [28]
Naturaleza química	Soluble en lípidos	anfifílico
Transporte	Cruza la barrera hematoencefálica	Cruza la barrera hematoencefálica
Estados nutricionales	Mayor riesgo de insuficiencia y/o deficiencia con el aumento de la edad	Mayor riesgo de insuficiencia y/o deficiencia con el aumento de la edad
Obtenido de fuentes dietéticas.	Sí	Sí
La necesidad biológica puede cambiar dependiendo del estilo de vida	Sí	Sí

2. Mecanismos científicos

La melatonina es una molécula versátil producida en múltiples partes del cuerpo. Se sabe desde hace mucho tiempo que es un potente agente antioxidante y antiinflamatorio, y varios artículos de revisión publicados ya han detallado estos aspectos de la melatonina. Por lo tanto, en esta sección se analizarán investigaciones más recientes sobre su mecanismo de acción, proporcionando la información fundamental necesaria para comprender su (potencial) aplicación a las condiciones clínicas.

2.1. Mecanismos relacionados con el envejecimiento y las enfermedades: defensa antioxidante, reducción del estrés oxidativo y propiedades antiinflamatorias

Numerosos estudios han identificado a la melatonina como un poderoso eliminador de radicales libres con posibles propiedades protectoras contra los trastornos neurodegenerativos, la epilepsia y ciertos tipos de cáncer. Estudios recientes *in vitro* e *in vivo* han seguido fortaleciendo los aspectos fundamentales establecidos durante las últimas décadas que atestiguarían el papel de la melatonina en la defensa antioxidante, la reducción del estrés oxidativo y los procesos antiinflamatorios.^{29,30} En particular, como se indicó anteriormente, es un antioxidante altamente eficiente ya que una molécula de melatonina puede eliminar múltiples (~10) especies reactivas de oxígeno y nitrógeno a través de un mecanismo en cascada relacionado con sus metabolitos secundarios, terciarios e incluso cuaternarios.^{24,31} Además, la melatonina tiene la doble capacidad de apuntar a procesos independientes y dependientes del receptor. Estos estudios informan además que la melatonina tiene capacidades significativas para bloquear los procesos proinflamatorios que actúan sobre la ciclooxigenasa (COX-2) y mejorar la muerte celular programada (apoptosis) en células aberrantes.^{29,32} lo que teóricamente lo convertiría en un terapéutico deseable en enfermedades propias del envejecimiento ("inflamatorias"), como el cáncer. Las acciones duales de la melatonina pueden inhibir las enzimas prooxidativas (p. ej., xantina oxidasa) y al mismo tiempo actuar para potenciar las enzimas antioxidantes críticas como la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa y la catalasa, ayudando en la primera línea de defensa inmune del cuerpo y en la desintoxicación metabólica. [31,32]. En general, las disminuciones relacionadas con la edad en la producción endógena de melatonina se correlacionan con enfermedades y disfunciones. Los estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran la capacidad protectora de la melatonina contra las lesiones mediadas por las mitocondrias en la hipertensión y la obesidad, lo que sugiere que la suplementación dietética con melatonina exógena en los últimos años puede ser una intervención terapéutica eficaz para estas afecciones relacionadas con la edad.³³

Kukula-Koch et al. [34] realizaron ensayos celulares para determinar si existen efectos superiores en las actividades antirradicales, antioxidantes y antiinflamatorias en la fitomelatonina en comparación con la forma sintética. Con base en estos resultados in vitro utilizando líneas celulares humanas, informaron beneficios significativos con la fitomelatonina en comparación con la melatonina sintética. [34]. Se encontró que la fitomelatonina tiene una inhibición de la COX-2 un 646% más fuerte (ver Figura 4), capacidad de eliminación de radicales libres entre un 267% y un 470% más potente (consulte la Figura 5), y una eficacia 100% mayor en la reducción de ROS celulares en una línea celular de piel humana (ver Figura 6) en comparación con la melatonina sintética, probablemente debido a otros componentes que se encuentran en la fitomelatonina, como la clorofila, el betacaroteno, la luteína y otros fitonutrientes protectores y antioxidantes [valores derivado de los datos originales presentados en [34].

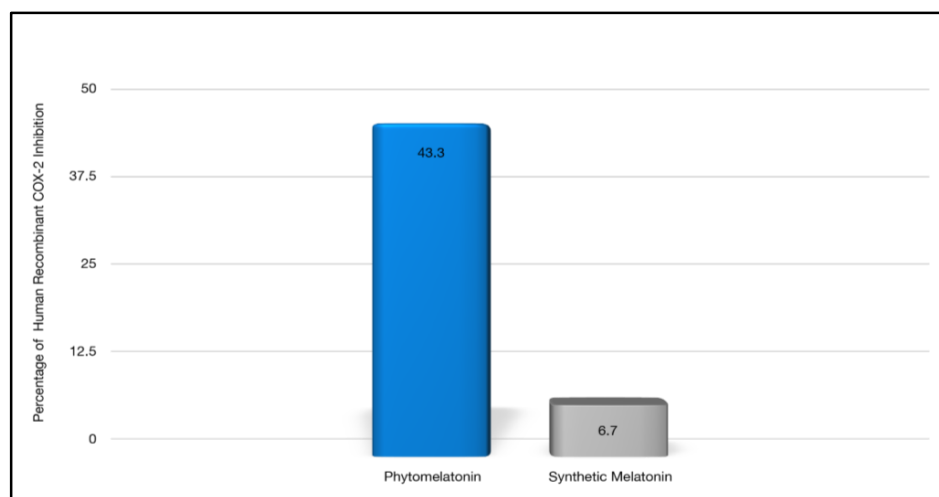


Figura 4. Inhibición de la inflamación por fitomelatonina (barra azul) y melatonina sintética (barra gris). Los datos se expresan como porcentaje de inhibición de la COX-2 recombinante humana. Las cantidades utilizadas para cada uno fueron 0,030 ml (5 mg/ml). Los valores se derivan de los datos originales presentados en [34].

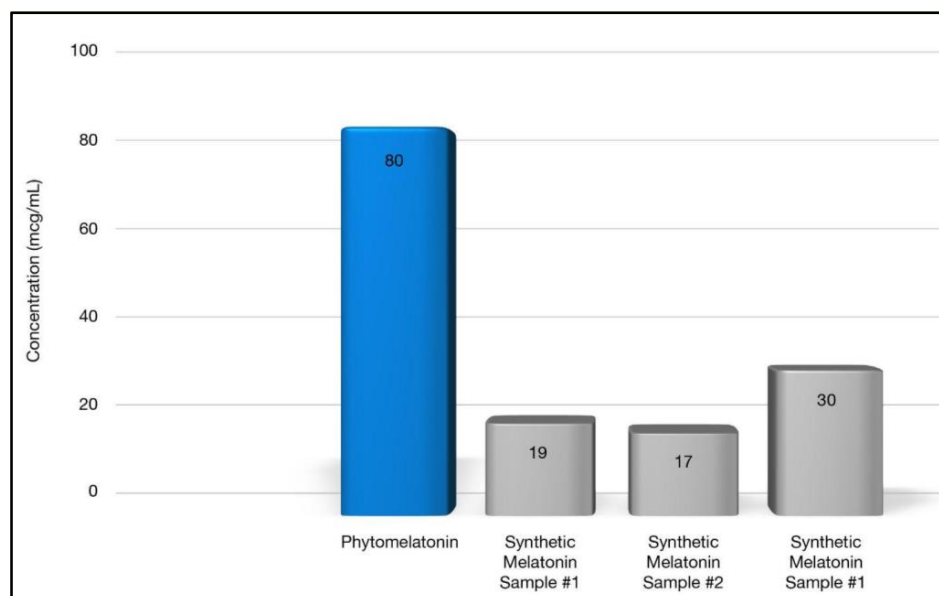


Figura 5. Porcentaje de eliminación de radicales libres (DPPH%) por fitomelatonina (barra azul) y tres melatoninas sintéticas (barras grises). Los datos se expresan como mcg/ml. Los valores se derivan de los datos originales presentados en [34].

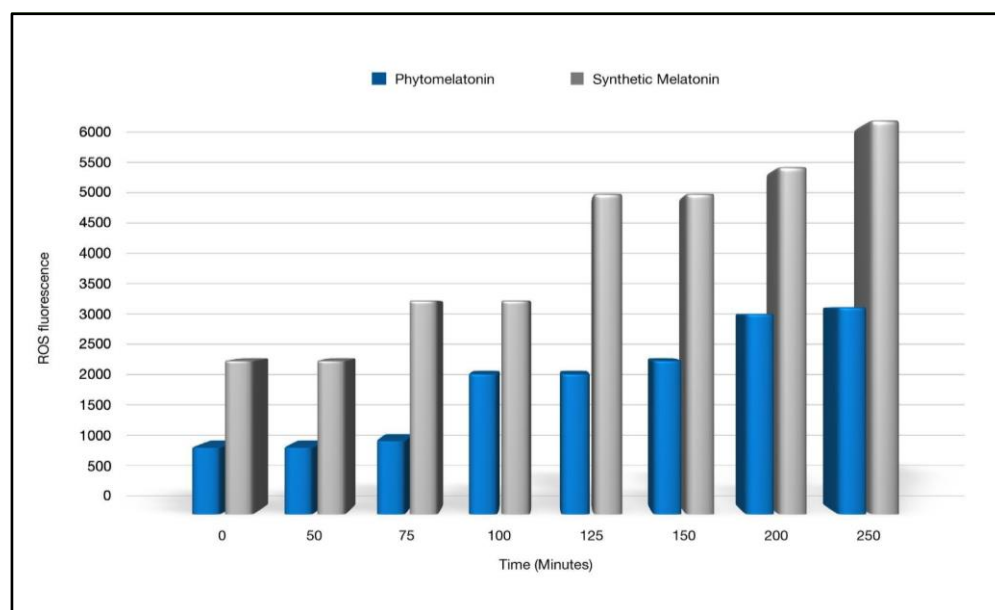


Figura 6. Fluorescencia de ROS en línea celular de piel humana mediante fitomelatonina (barras azules) y melatonina sintética (barras grises). Los datos se expresan como fluorescencia de ROS utilizando 50 mcg/ml tanto para la fitomelatonina como para la melatonina sintética. Los valores se derivan de los datos originales presentados en [34].

2.2. El papel central de las mitocondrias

Datos más recientes indican que las mitocondrias son fundamentales para varios aspectos de la melatonina: su producción, metabolismo y actividad a través de receptores.³⁵ En lugar de responder a las señales del ciclo de luz/oscuridad o de la glándula pineal, las mitocondrias pueden inducir la producción de melatonina en función de las necesidades intracelulares. Se sabe que los niveles de melatonina son más altos en las mitocondrias en comparación con los niveles sanguíneos, probablemente debido a los mayores requerimientos de antioxidantes con las copiosas cantidades de radicales libres generados a través de la cadena de transporte de electrones.²⁵ La melatonina ayuda al equilibrio redox mitocondrial a través de su capacidad para reducir la molécula de anión superóxido de la cadena de transporte de electrones y eliminar directamente los radicales libres.³⁶ Además de estas funciones, la melatonina facilita la función mitocondrial al fomentar niveles endógenos saludables de enzimas de defensa antioxidante como la superóxido dismutasa.

La disfunción mitocondrial es uno de los mecanismos relacionados con las enfermedades del envejecimiento.³⁶ Puede ser que la disminución de los niveles de melatonina con la edad y, por lo tanto, una menor protección de las mitocondrias contra el estrés oxidativo puedan contribuir a los cambios preclínicos y, en última instancia, a los síntomas clínicos. Puede existir la capacidad de compensar parte del deterioro que acompaña al proceso de envejecimiento mediante la regeneración fisiológica con suplementos de melatonina, como se ha documentado en estudios en animales y humanos.³⁶

2.3. Melatonina sintetizada en el intestino y el microbioma intestinal

Dos tipos de células son responsables de la producción de melatonina: los pinealocitos y las células enterocromafines. Los pinealocitos se encuentran en la glándula pineal dentro del cerebro. Las células enterocromafines se encuentran en la superficie de todo el tracto gastrointestinal (GI), con altas concentraciones en el revestimiento mucoso del tracto GI. Los pinealocitos se ven afectados por la luz y la oscuridad; la exposición a la luz suprime la producción y liberación de melatonina por parte de los pinealocitos, mientras que la oscuridad (cuando es registrada por la retina) aumenta la producción y liberación de melatonina en el torrente sanguíneo comenzando por los vasos del cerebro. Desde los vasos sanguíneos del cerebro, la melatonina se transporta a otros tejidos del cuerpo. Se estima que las células enterocromafines del intestino contienen más de 400 veces la cantidad de melatonina que producen los pinealocitos. Los niveles de melatonina intestinal pueden ser entre 10 y 100 veces mayores que los niveles de melatonina en el suero sanguíneo.^{37,38}

A diferencia de los pinealocitos, las células enterocromafines no están reguladas por la luz y la oscuridad, pero parecen afectadas por la ingesta de alimentos y la digestión.[39,40](#). Es de destacar que sigue siendo especulativo cómo se interrelacionan la melatonina producida por la glándula pineal y la derivada del intestino, si existe alguna interferencia en el eje gut-pineal y cómo diferentes patrones dietéticos o incluso alimentos específicos, regímenes de ayuno o horarios de las comidas (crononutrición) pueden alterar la salud sistémica, niveles de melatonina o la relevancia fisiológica de cualquier cambio. Esta área de la dieta y la melatonina producida por el intestino está llena de preguntas que deben responderse mediante la investigación.

La liberación de melatonina en el intestino actúa de forma paracrina para aumentar la actividad y la circulación en la mucosa gástrica y mejora la motilidad gastrointestinal.[5,41](#). Con el aumento de la producción de gastrina, también se ha atribuido a la melatonina un aumento del tono del esfínter esofágico inferior.[42](#). Además, la melatonina tiene propiedades antiexcitatorias en el intestino. Puede estimular la regeneración de las células epiteliales [\[43\]](#) y también se ha demostrado que tiene efectos antioxidantes protectores en el revestimiento del tracto gastrointestinal [\[43\]](#).

Una investigación sobre la microbiota intestinal ha identificado influencias microbianas en los sistemas serotoninérgicos y melatonérgicos.[25](#). Los sistemas serotoninérgicos y melatonérgicos establecidos pueden ser vulnerables antes de establecer una biota global estable en la infancia. Las personas de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a errores de los sistemas serotoninérgicos y melatonérgicos debido a la menor diversidad de biota conocida. Tanto el sistema serotoninérgico como el melatonérgico también son propensos a respuestas inmunes e inflamatorias, lo que aumenta las complejidades del eje intestino-cerebro.[44](#).

Se sospecha que el eje intestino-cerebro es una red de interacciones complejas entre los sistemas nervioso y gastrointestinal con importantes contribuciones de la microbiota intestinal. En última instancia, la microbiota intestinal puede influir en la función del SNC y, con el tiempo, podría causar enfermedades neurológicas, incluida la enfermedad de Alzheimer, trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Parkinson y migrañas. La investigación preliminar en animales indica una relación entre la disbiosis intestinal, la producción endógena de melatonina y los cambios patológicos asociados con la enfermedad de Alzheimer.[37](#). En esta línea de investigación, la administración de melatonina en animales ayudó a reducir la disbiosis por restricción del sueño [\[45,46\]](#). En uno de los estudios, *Akkermansia muciniphila* y *Lactobacillus* Las especies aumentaron en los animales tratados con melatonina [\[46\]](#).

Salud intestinal, polifenoles dietéticos y melatonina

Aunque aún se encuentra en fases exploratorias, puede haber una eventual acción complementaria entre la melatonina y los polifenoles. Aunque no se absorben en gran medida en el tracto gastrointestinal, los polifenoles se han destacado por sus impactos en la salud intestinal, particularmente debido a los metabolitos secundarios que se forman a partir de su interacción con la microbiota.[47](#). Hay indicios iniciales de que las acciones antioxidantes y antiinflamatorias de la melatonina pueden funcionar junto con polifenoles seleccionados (p. ej., resveratrol, epigallocatequina 3-galato) para indicaciones terapéuticas.[48–54](#).

2.4. Vía de la quinurenina, regulación energética y respuesta al estrés

El panorama más amplio de la salud mental, específicamente la depresión, se ha correlacionado con los niveles de melatonina. Si bien se sabe que los niveles bajos de serotonina son consistentes con la depresión clínica, los niveles bajos de melatonina también parecen tener una conexión significativa. Los niveles bajos de melatonina pueden desencadenar una regulación positiva en la vía de la quinurenina y la producción de quinurenina, así como desencadenar el receptor de aril hidrocarburo (AhR) ubicado en la membrana externa de la mitocondria.[32,55–58](#). El AhR es responsable de modular el metabolismo mitocondrial, las vías melatonérgicas, la acetilcoenzima A y la prostaglandina COX-2. Cuando se activa AhR, se suprime la producción general de melatonina pineal endógena.[32,55–58](#).

La melatonina se deriva de la serotonina utilizando 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y triptófano.[32,55](#). El triptófano participa principalmente en la vía melatonina-serotonina y en la vía quinurénica. La vía melatonina-serotonina representa aproximadamente el cinco por ciento de la degradación del triptófano en la dieta, mientras que la vía quinurénica representa aproximadamente el 95 por ciento de la degradación del triptófano en la dieta.[32,56](#). El quinurénico

La vía es un proceso esencial necesario para convertir el triptófano en nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+) para obtener energía celular. Aunque las vías de bisección del triptófano están involucradas en procesos separados, se cree que una vía afecta a la otra. Se ha descubierto que el ejercicio aumenta el rendimiento en la vía serotonina-melatonina, aumentando eventualmente los niveles de serotonina y melatonina y afectando el estado de ánimo y la cognición.⁵⁵. Por el contrario, se ha descubierto que la inflamación aguda o crónica y el estrés aumentan el rendimiento de la vía de la quinurenina, lo que lleva a un aumento en la conversión del triptófano en quinurenina.^{32,55}. La quinurenina es un subproducto o metabolito que se produce cuando el triptófano se convierte en niacina. En casos de depresión están presentes niveles elevados de concentración de quinurenina en el cerebro.^{32,55}. Luego, la quinurenina se convierte en ácido quinurénico o ácido quinolínico. El ácido quinolínico es una neurotoxina, mientras que el ácido quinurénico tiene propiedades neuroprotectoras.^{32,55-58}.

Además de la vía de la quinurenina, Fila et al. [59] informó que el tracto gastrointestinal también es un sitio importante para el metabolismo del triptófano. Estas vías están interconectadas y cuando hay desregulación en una, lo más probable es que haya desregulación en la otra. Muchos trastornos neurológicos presentan elementos de la vía quinurenina del triptófano, específicamente la desregulación del metabolismo del triptófano y la posterior producción de melatonina.

3. Usos clínicos

En esta sección se presentarán las últimas investigaciones clínicas sobre diversos aspectos de salud y las implicaciones de las enfermedades crónicas (ver Tabla 2 para un resumen).

Tabla 2. Resumen de usos clínicos posibles y personalizados (selectos) de la melatonina. Tenga en cuenta que esta lista no es exhaustiva; y que existen distintos niveles de evidencia para cada condición.

Sistema corporal	Posibles usos clínicos
Central Nervioso Sistema	Modulación del ritmo circadiano Trastornos del sueño-vigilia Alteración del sueño Condiciones cognitivas como la demencia. Migrañas y dolor de cabeza Tinnitus Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) Autismo Trastornos oculares (p. ej., glaucoma)
Cardiovascular Sistema	hipercolesterolemia Hipertensión/presión arterial sistólica alta Síndrome metabólico Disfunción endotélica Equilibrio glucémico (efectos variables debido a la diferente respuesta en MTNR1B Portadores del alelo de riesgo G)
Reproductivo Sistema	Preeclampsia Fertilidad Como complemento al cuidado de la endometriosis y del síndrome de ovario poliquístico (SOP)
Gastrointestinal Sistema	Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) Úlceras Síndrome del intestino irritable (SII)
Inmune Sistema	Condiciones autoinmunes (esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto) Enfermedad por coronavirus (COVID-19) Estrés oxidativo por estrés por rendimiento deportivo Estrés oxidativo por carga excesiva de toxinas ambientales Cáncer; quimiopreventivo y como complemento del tratamiento dependiendo de el tipo de cáncer y el individuo
musculoesquelético Sistema	osteopenia

3.1. Sistema nervioso central

La melatonina endógena se produce a partir del triptófano mediante el 5-HTP y la serotonina. Los procesos neuronales bidireccionales del intestino y el cerebro dependen de reacciones metabólicas específicas. Estas reacciones metabólicas dependen de la conversión de triptófano en serotonina. En muchos sentidos, la serotonina proporciona la base para la conexión entre el eje intestino-cerebro, ya que afecta e influye directamente en la respuesta neurológica y la transmisión del sistema nervioso central. El metabolismo del triptófano está directamente influenciado por las respuestas inflamatorias e inmunes, que desencadenan el rendimiento en la vía de la quinurenina antes mencionada.

La melatonina es soluble en agua y en lípidos ("anfifílica"); por lo tanto, puede fluir libremente entre todos los tejidos corporales, especialmente a través de la barrera hematoencefálica selectiva, lo que lo convierte probablemente en uno de los antioxidantes más formidables del sistema nervioso central.⁶⁰ La investigación preliminar también indica que puede ser un componente activo en el líquido glifático, ayudando a eliminar los desechos metabólicos como la acumulación de amiloide.⁶¹ En teoría, basándose en este hallazgo, desde una perspectiva terapéutica puede valer la pena dosificar melatonina para que los adultos mayores con enfermedades neurodegenerativas puedan aumentar los niveles de líquido cefalorraquídeo y glifático. Sin embargo, este concepto aún está en sus inicios.

Las enfermedades neurodegenerativas comparten la disfunción mitocondrial en su patogénesis. Las mitocondrias, la fuente de energía celular, también son el objetivo del daño oxidativo. La naturaleza sensible de las membranas mitocondriales, que pueden verse dañadas por muchos factores, puede encontrar protección con la administración oral de melatonina.⁶² Las membranas mitocondriales absorben selectivamente melatonina, una función que no comparten otros antioxidantes.⁶³

3.1.1. Modulación del ritmo circadiano

Los ritmos circadianos humanos son arrastrados al día ambiental principalmente por la exposición a la luz, particularmente al amanecer y al anochecer.⁶⁴ La suplementación con melatonina también puede modular el ritmo circadiano provocando un avance o retraso, dependiendo del momento de administración. De esta forma, la melatonina actúa como cronobiótico. La curva de respuesta de fase de la melatonina específica cómo la melatonina exógena cambiará el reloj biológico de los individuos cuando se administra en varios momentos en relación con su punto medio de sueño.^{sesenta y cinco} Por ejemplo, 0,5 mg y 3,0 mg de melatonina tomados once horas antes del punto medio del sueño provocarán un avance de fase, por lo que el individuo siente sueño más temprano y se despierta más temprano. Ambas dosis de melatonina tomadas por la mañana, aproximadamente 6 h después del punto medio del sueño, provocarán un retraso de fase. Es de destacar que cuando la melatonina se toma 4 h antes del punto medio del sueño, es decir, antes de acostarse, la dosis baja de 0,5 mg no cambia el ritmo circadiano, mientras que la dosis de 3,0 mg provocará un retraso de fase. Este régimen de dosificación puede contribuir a las quejas ocasionales de un efecto paradójico de los suplementos de melatonina sobre el sueño.

Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia

Los trastornos del ritmo circadiano del sueño-vigilia son intrínsecos o extrínsecos. Los trastornos intrínsecos del ritmo circadiano aparecen cuando el reloj biológico del individuo está desviado de la norma, como en el trastorno de la fase de sueño-vigilia retrasada o avanzada, o es irregular, como en el trastorno del ritmo de sueño-vigilia no 24. Los factores del estilo de vida pueden provocar trastornos extrínsecos del ritmo circadiano, como el trastorno del trabajo por turnos o el trastorno del desfase horario.⁶⁶ Los suplementos de melatonina se pueden utilizar terapéuticamente para ambas afecciones.⁶⁷

Los estudios que utilizan melatonina han explorado cómo el trabajo por turnos, particularmente el trabajo nocturno con su exposición a la luz durante la noche, puede aumentar el riesgo de cáncer, agravar las enfermedades gastrointestinales y cardiovasculares, complicar el embarazo e interferir con la terapia farmacológica.⁶⁸ Múltiples estudios, opiniones y directrices han sugerido la melatonina como terapia primaria para mejorar la salud y el sueño de los trabajadores por turnos.^{69–71} Por lo tanto, a un nivel más amplio y macroscópico, como se mencionó anteriormente, los desequilibrios en la melatonina pueden estar asociados con lo que podría denominarse una "deficiencia de oscuridad", o una falta de oscuridad nocturna adecuada para iniciar la secreción de melatonina por la glándula pineal. .

El trastorno de la fase tardía de sueño-vigilia es un cambio persistente en los tiempos de sueño-vigilia más tarde que las normas sociales, lo que causa síntomas similares al insomnio, dificultad para despertarse por la mañana y

somnolencia diurna excesiva. Esta afección se trata mejor con melatonina en el momento preciso, teniendo en cuenta la hora deseada de acostarse y despertarse. Un estudio aleatorizado de personas con trastorno de la fase retardada del sueño-vigilia encontró que una dosis baja de melatonina (0,5 mg) una hora antes de la hora de acostarse deseada, junto con estrategias de comportamiento durante cuatro semanas, dieron como resultado un inicio más temprano del sueño y mejoraron la eficiencia del sueño durante las primeras tercio de la noche, y reducción de quejas subjetivas [72].

Descompensación horaria

Con el aumento de los viajes y la conectividad global, más personas necesitan recuperarse del desfase horario antes y más rápido. Muchos estudios respaldan el uso de la melatonina para reducir los efectos nocivos del desfase horario y acelerar la normalización de los ritmos circadianos [73]. En una revisión Cochrane, nueve de cada diez ensayos encontraron que la melatonina reducía eficazmente los síntomas del desfase horario en los viajeros, especialmente si viajaban hacia el este o a través de cinco zonas horarias [74]. Los protocolos de cambio de fase específicos respaldan la fase de sueño durante los viajes a través de zonas horarias. Las terapias incluyen melatonina, luz y oscuridad en momentos precisos. Estos protocolos son mejor conocidos por los especialistas del sueño [75].

Disfunción del sueño

Aunque la melatonina se ha convertido, de alguna manera, en sinónimo de sueño, otros enfoques clínicos servirían como intervenciones de primera línea antes de usar melatonina. El sueño disfuncional no tiene un solo mecanismo, como la reducción de la melatonina, pero potencialmente varias causas, algunas o todas, pueden estar afectando los niveles de melatonina. Con más de ochenta trastornos del sueño [76], la evaluación y el diagnóstico completos son importantes para un tratamiento eficaz. Es posible que sea necesario abordar enfermedades subyacentes relacionadas con la inflamación, como el síndrome metabólico, la apnea del sueño y cualquier tipo de dolor articular o muscular [77,78]. Incluso los flujos hormonales relacionados con el estrógeno, el cortisol y la insulina son esenciales para evaluar el desequilibrio y corregirlo en consecuencia [79–81]. Además, puede haber una asociación entre toxinas ambientales como los metales pesados (p. ej., arsénico) y los trastornos del sueño [82,83]. La higiene del sueño, como la temperatura ambiente, la oscuridad adecuada, el ruido y la comodidad de la cama y las almohadas, serían acciones sencillas para garantizar un ambiente saludable [84,85]. Además del dormitorio, es necesario considerar la posibilidad de adoptar prácticas de estilo de vida saludables, como abstenerse de consumir estimulantes, comer o utilizar dispositivos demasiado cerca de la hora de acostarse, y relajarse del estrés del día con prácticas de relajación como un baño caliente o actividad física [86,87]. Desde un punto de vista nutricional, la evaluación de la ingesta dietética de macronutrientes, especialmente las fuentes de proteínas que contienen triptófano [87], junto con micronutrientes como el magnesio [88], la vitamina D y el calcio serían esenciales para garantizar una base bioquímica que fomente un sueño saludable [89]. Por lo tanto, la melatonina se utilizaría preferentemente cuando se hayan implementado los demás cambios si hubiera una indicación.

La melatonina tiene una acción hipotérmica. Una disminución de la temperatura corporal central es soporífera [90]. De esta forma, la melatonina exógena puede tener un efecto directo sobre el sueño. Un metaanálisis de la melatonina para el tratamiento de los trastornos primarios del sueño analizó diecinueve estudios en los que participaron 1.683 personas. La melatonina tuvo un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la latencia del sueño y en el aumento del tiempo total de sueño. Los ensayos que utilizaron dosis más altas de melatonina y se llevaron a cabo durante un período más prolongado demostraron efectos aún mayores en estos dos problemas del sueño, y la calidad general del sueño también mejoró significativamente en los usuarios de melatonina [1,91].

Una revisión sistemática de 2017 [92] identificó 5.030 estudios sobre melatonina y sueño, pero solo se incluyeron doce para cumplir con los criterios de estudios aleatorios, controlados y simple o doble ciego. El resumen concluyó que la melatonina está indicada para lo siguiente [92]:

- Insomnio: liberación inmediata 1 a 3 mg, <30 min antes de acostarse; La liberación lenta se puede utilizar para problemas de mantenimiento del sueño.
- Regular el sueño en personas ciegas que a menudo experimentan un trastorno del ritmo de sueño-vigilia fuera de las 24 h;
- Replicar el patrón endógeno normal;
- Fase de sueño retrasada.

En 2022, investigadores de la Facultad de Medicina de Harvard y el Hospital Brigham and Women's exploraron dosis bajas (0,3 mg) y altas (5 mg) de melatonina en una muestra relativamente pequeña de adultos mayores sanos. Ambas dosis mejoraron la eficiencia del sueño, pero la dosis más alta afectó los patrones biológicos del sueño diurno y nocturno, la duración del sueño no REM y el tiempo de despertar.[93](#)].

La suplementación con melatonina se ha mostrado prometedora en un raro trastorno del sueño, el trastorno de conducta REM idiopático (iRBD). Los pacientes con iRBD conservarán el tono muscular durante el sueño REM y pueden representar sus sueños, lo que representa un peligro para ellos mismos y para los demás. Es importante destacar que iRBD es un biomarcador pródromo de la enfermedad de Parkinson. En un estudio, seis meses de suplementación con dosis bajas de 2 mg de melatonina tomados a la misma hora (entre las 10 y las 11 p. m., personalizado según el cronotipo del individuo) dieron como resultado una disminución en la gravedad de los síntomas de iRBD durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. Esta mejora se mantuvo durante el período de seguimiento de 4,2±3,1 años [[94](#)].

3.1.2. Salud ocular

Con la retina como tejido objetivo que percibe la luz y envía señales a la glándula pineal, es de interés determinar el papel de la melatonina en el eje retina-glándula pineal y las disfunciones relacionadas. De hecho, las personas ciegas tienden a tener mayores anomalías en el ritmo circadiano en comparación con las personas que tienen vista.[95](#)]. En la retina se producen cantidades relativamente menores de melatonina en comparación con la glándula pineal.[96](#)]. A pesar de la interrelación lógica entre los fotorreceptores de la retina y la sensibilidad a la luz, todavía no se ha explorado en profundidad la utilización de la melatonina para los trastornos oculares. Sin embargo, se ha expresado interés por afecciones inflamatorias como la neuritis ocular y la uveítis.[97](#)]. Algunos investigadores sugieren que el glaucoma puede ser un objetivo terapéutico para la melatonina.[98,99](#)]. La degeneración macular relacionada con la edad es otra afección oftálmica grave que, en teoría, podría beneficiarse de la administración de melatonina, aunque actualmente faltan investigaciones clínicas importantes.[100,101](#)].

3.1.3. Condiciones cognitivas (demencia)

En general, los datos clínicos sugieren que la suplementación con melatonina mejora el sueño y la neurotransmisión y reduce la puesta de sol en personas con enfermedad de Alzheimer. A nivel mecanicista, puede disminuir la progresión de la enfermedad a través de la protección de las células neuronales del beta-amiloide, posiblemente debido a la facilitación de su degradación y transporte desde la materia cerebral a través del líquido glifático.[102–104](#)]. En un pequeño estudio piloto de pacientes de edad avanzada con un déficit cognitivo leve, la capacidad de recordar elementos aprendidos previamente mejoró y la depresión disminuyó con la melatonina.[105](#)]. Un estudio más extenso y a más largo plazo encontró que los pacientes con deterioro cognitivo leve obtuvieron mejores puntuaciones en el minexamen del estado mental y en el índice de trastornos del sueño cuando tomaban melatonina.[106](#)]. El estrés oxidativo es una de las principales causas de disfunción cerebral relacionada con la edad al alterar la neurogénesis. Por lo tanto, los investigadores están explorando las influencias sobre la síntesis de monoaminas, un objetivo común para las enfermedades del cerebro que envejece [[107,108](#)], así como el potencial de la melatonina como terapéutico en la demencia.

3.1.4. Migrañas y dolores de cabeza

Las migrañas tienen una sólida correlación con la microbiota intestinal alterada que involucra aminas e indoles. La melatonina intestinal agotada puede estar implicada en la aparición de migraña debido al aumento relativo de *norte*-Proporciones de acetilserotonina a melatonina, lo que resulta en una transmisión excitadora glutamatérgica hiperactiva en las migrañas. Las migrañas también pueden correlacionarse con muchos trastornos autoinmunes relacionados con la falla en la regulación de la melatonina. Estas condiciones incluyen tiroiditis de Hashimoto con hipotiroidismo asociado, enfermedades reumáticas y síndrome antifosfolípido.[109](#)]. En última instancia, la microbiota intestinal puede influir en la función del SNC y, con el tiempo, podría causar enfermedades neurológicas, incluida la enfermedad de Alzheimer, trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Parkinson y migrañas.

Las migrañas son comórbidas con varias afecciones de salud, incluidas las neurológicas, psiquiátricas, cardiovasculares, cerebrovasculares, gastrointestinales, metaboloendocrinas e inmunológicas.

trastornos inmunológicos. Se sospecha que el eje intestino-cerebro es una red de interacciones complejas entre los sistemas nervioso y gastrointestinal con contribuciones significativas de la microbiota intestinal. Muchos trastornos neurológicos presentan elementos de la vía quinurenina del triptófano, específicamente la desregulación del metabolismo del triptófano y la posterior producción de melatonina.[109](#)].

Se llevó a cabo un diseño aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos en el que se comparó la melatonina con amitriptilina y placebo durante doce semanas. Una dosis de 3 mg de melatonina redujo la frecuencia de las migrañas, demostrando la misma eficacia que la amitriptilina en el criterio de valoración principal de la frecuencia de las migrañas por mes.[109](#)]. La melatonina fue superior a la amitriptilina en el porcentaje de pacientes con una reducción superior al 50% en la frecuencia de la migraña, y la melatonina fue mejor tolerada que la amitriptilina. También se ha informado que es un tratamiento eficaz para los trastornos de cefalea primaria.[109](#)].

Un estudio de vigilancia adicional observó a sesenta y un pacientes diagnosticados con cefaleas tensionales crónicas.[110,111](#)]. Los pacientes recibieron 3 mg de melatonina durante treinta días después de un período inicial y se les realizó un seguimiento después de sesenta días. Las puntuaciones de calidad se obtuvieron utilizando la intensidad del dolor VAS, la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) y la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (HAM-D) al inicio del estudio, después de los treinta días de tratamiento y después de los sesenta días de tratamiento. En general, se observaron disminuciones significativas en el dolor y los síntomas asociados con la cefalea tensional después del uso de melatonina. La calidad del sueño también mejoró significativamente durante y después del estudio [[110,111](#)].

3.1.5. Tinnitus

La melatonina se ha utilizado para tratar el tinnitus crónico en adultos. Un estudio observó una disminución significativamente mayor en las puntuaciones de tinnitus en una prueba audiométrica y en el tinnitus autoevaluado después del tratamiento con melatonina en comparación con el placebo.[112](#)]. Las influencias hormonales como la pubertad, el ciclo menstrual, el embarazo, los anticonceptivos hormonales, la terapia de reemplazo hormonal y la menopausia son posibles explicaciones de por qué las mujeres pueden experimentar tinnitus. Otros cambios que podrían influir y empeorar el tinnitus durante estos momentos podrían ser la falta de sueño, la fatiga y el estrés.

3.1.6. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y autismo

Cuando se trata de trastornos de la atención y del espectro autista, los profundos efectos de la melatonina pueden ser de gran alcance. Grupos de investigación han evaluado los genes que codifican el metabolismo de la melatonina en pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en comparación con controles. Los resultados genéticos sugieren una deficiencia de señalización de melatonina en el TDAH.[113](#)]. Los trastornos del sueño son comórbidos en personas con TDAH y afectan el desarrollo cognitivo, conductual y físico. En la mayoría de las personas con TDAH, hay una fase circadiana retrasada (preferencia nocturna) y problemas posteriores con la función diurna. En estos individuos, la melatonina pineal endógena se reduce significativamente durante las horas de la noche (desencadenada por la luz tenue).

La evidencia sugiere respuestas algo variables a los suplementos de melatonina en el TDAH clínico. Esta variabilidad podría deberse a etiologías diferentes o superpuestas del TDAH, ya sea una manifestación de SNP genéticos relacionados con la alteración del sueño y la disfunción del ritmo circadiano o atribuidos a la deficiencia de señalización de melatonina. Se necesita más investigación para determinar protocolos de dosificación apropiados específicos para la fisiopatología del TDAH bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado.[114,115](#)].

Los trastornos del sueño en el autismo han llevado a los investigadores a investigar el papel de la melatonina en este espectro de trastornos. Se encontró que los pacientes autistas tienen niveles bajos de melatonina causados por un déficit primario en la actividad del gen ASMT.[116](#)]. En un estudio doble ciego controlado con placebo, los investigadores evaluaron a niños diagnosticados con trastorno del espectro autista (TEA) (*norte*=103) y niños sanos (*norte*=73) para la melatonina sérica, los oxidantes del óxido nítrico y los niveles de malondialdehído. En general, los niños diagnosticados con TEA y antecedentes familiares positivos tenían niveles séricos más altos de melatonina y óxido nítrico, con una tasa significativamente mayor.

Proporciones más bajas de malondialdehído/melatonina, lo que sugiere un mayor deterioro del metabolismo y equilibrio oxidante-antioxidante en niños con TEA.117].

Un artículo de revisión encontró que los pacientes con autismo habían mejorado los parámetros del sueño, un mejor comportamiento durante el día y efectos secundarios mínimos con el uso de melatonina.118]. Las investigaciones han sugerido que la melatonina es eficaz como inductor del sueño; Se pueden utilizar dosis de entre 1 y 5 mg treinta minutos antes de acostarse. Para el síndrome de la fase retrasada del sueño, las dosis entre 0,2 y 0,5 mg han sido más efectivas cuando se administran de seis a ocho horas antes del sueño deseado.72].

3.2. Salud cardiometabólica

Se han demostrado mejoras en el colesterol LDL y la presión arterial en tan solo dos meses de uso de melatonina (5 mg/día, dos horas antes de acostarse) en treinta pacientes con síndrome metabólico documentado que no habían respondido a una intervención de tres meses de estilo de vida terapéutico. modificaciones [119]. Además, se ha demostrado que la melatonina disminuye la hipertensión nocturna, mejora la presión arterial sistólica y diastólica, reduce el índice de pulsatilidad en la arteria carótida interna, disminuye la agregación plaquetaria y reduce los niveles séricos de catecolaminas.120–123]. Un metanálisis y una revisión sistemática recientes realizados por investigadores de la Universidad China de Hong Kong concluyeron que un suplemento oral de melatonina de liberación controlada redujo la presión arterial sistólica durante el sueño en 3,57 mm Hg.120].

Cai et al. [124] correlacionaron los niveles bajos de melatonina endógena con una menor supervivencia a largo plazo en pacientes con hipertensión pulmonar. Como se ilustra, múltiples mecanismos están involucrados con las capacidades pleiotrópicas de la melatonina que no solo han demostrado tener efectos antioxidantes, de inhibición del estrés oxidativo y antiinflamatorios, sino también para inducir vasodilatación, cardioprotección, protección contra el cáncer y beneficios en la salud. enfermedades respiratorias. Los niveles de melatonina se atribuyeron a la hiperactivación del sistema simpático y/o del sistema renina-angiotensina en pacientes con hipertensión pulmonar.124].

Otros estudios han demostrado que la melatonina mejora los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca y se considera una medida curativa preventiva y complementaria en estos pacientes.123]. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con dos brazos paralelos que utilizaron placebo o suplementos orales de 10 mg de melatonina por día durante veinticuatro semanas en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida observaron mejoras en la función endotelial en aquellos que tampoco lo hicieron. tiene diabetes [125].

Ha habido cierta discusión sobre si la melatonina puede ser útil en condiciones que involucran el control de la glucemia, como en la diabetes tipo 2 no dependiente de insulina. Un estudio reciente, relativamente pequeño, controlado con placebo en hombres diabéticos mostró una reducción de la sensibilidad a la insulina en un 12% después de 10 mg de melatonina durante tres meses.126]. La diferencia en los efectos de la melatonina sobre la tolerancia oral a la glucosa en la población diabética puede implicar polimorfismos en el alelo G asociado a la diabetes tipo 2 en el gen del receptor de melatonina 1B (MTNR1B).3,127,128]. En un ensayo clínico con diabéticos tipo 2 españoles [129], se investigó la relación entre la melatonina endógena, los carbohidratos de la dieta y los efectos de comer tarde en la noche. Se descubrió que la tolerancia a la glucosa se alteraba en las condiciones de alimentación tardía versus temprana, especialmente en los portadores del alelo de riesgo G MTNR1B, que se sabe que tienen defectos en la secreción de insulina. Si bien este tipo de genotipo no se puede evaluar fácilmente mediante evaluaciones de laboratorio clínico actuales, es mejor controlar la suplementación con melatonina y cualquier cambio en la respuesta del azúcar en sangre en pacientes con problemas de control glucémico.

3.3. Salud reproductiva

El eje hipotalámico-pituitario-gónadal se controla mediante hormonas. Aunque los datos necesitan una mayor delimitación, existe una relación bidireccional entre la melatonina y los esteroides sexuales, especialmente el estrógeno, que está determinada por muchos factores.130]. Por ejemplo, el papel de la melatonina adquiere cada vez más importancia en la transición menopáusica con alteraciones del sueño y cambios en el metabolismo. Por lo tanto, sus efectos en aspectos de la salud femenina como el embarazo, la fertilidad y las disfunciones ováricas y uterinas merecen ser reseñados en las siguientes secciones, destacando investigaciones relevantes en estas áreas.

3.3.1. Embarazo y fertilidad

Una revisión de la literatura disponible realizada por investigadores obstétricos encontró que debido a que el embarazo aumenta las demandas de oxígeno en el cuerpo y, por lo tanto, aumenta el daño de los radicales libres, la suplementación con melatonina puede ser una consideración crítica tanto para los embarazos complicados como para los normales, en contra de la postura tradicional de evitar esto durante el embarazo [131]. Según algunas investigaciones, el uso de suplementos de melatonina durante el embarazo, que se ha demostrado que es seguro tanto para la madre como para el feto, podría ayudar a limitar las complicaciones durante los períodos críticos antes y poco después del parto. [132,133]. Un estudio sugirió que la preeclampsia no tiene variación estacional, aunque se observó que los niveles reducidos de melatonina se asociaron con el desarrollo de preeclampsia. [133]. Por lo tanto, se ha sugerido que la melatonina puede ayudar a lograr un embarazo exitoso.

El embarazo es un momento crítico para la programación fetal de la hipertensión. Como terapia antioxidante, la melatonina puede ayudar a prevenir la hipertensión en los hijos de pacientes con antecedentes familiares de hipertensión. [134]. Se ha planteado la hipótesis de que el estrés oxidativo afecta negativamente a la fertilidad. Dado que la melatonina es un fuerte eliminador de factores oxidativos, podría mejorar la fertilidad masculina y femenina y la calidad del esperma y los ovocitos, lo que resultaría en una mayor fertilización. [135–138]. La melatonina es prometedora para la infertilidad en edades avanzadas y para mejorar los resultados de la FIV [139–143].

El parto por cesárea también puede estar asociado con niveles más altos de citoquinas proinflamatorias en comparación con el parto vaginal. [144], desviando así la producción de la síntesis de melatonina de la glándula pineal y regulando positivamente la conversión de triptófano en la vía quinurénica, compensando la vía serotonina-melatonina [145]. Las mujeres que tuvieron un parto vaginal versus cesárea tuvieron niveles más altos de melatonina en el calostro. [144,146]. Finalmente, se demostró que la administración de 10 mg de melatonina, en comparación con 5 mg o placebo, a mujeres antes de la cesárea con anestesia espinal, redujo la gravedad de su dolor, la duración del uso de analgésicos postoperatoriamente y facilitó su capacidad para ser más activas físicamente en menos tiempo después de la cirugía [147].

3.3.2. endometriosis

Los resultados de los suplementos de melatonina en mujeres con endometriosis son mixtos. En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, Schwertner et al. encontró que la melatonina a 10 mg por noche redujo el dolor de la endometriosis en aproximadamente un 40% y redujo el uso de medicamentos para aliviar el dolor en un 80% durante dos meses. [148]. Sin embargo, más recientemente, un pequeño ensayo clínico [149] con mujeres que tomaron un placebo o 10 mg de melatonina durante la semana menstrual no encontraron ninguna diferencia en la reducción del dolor entre los dos grupos. Según la diferencia en los hallazgos entre los dos estudios, podría valer la pena explorar una duración más prolongada de la suplementación en mujeres con endometriosis.

Este nutriente por sí solo no es suficiente para controlar el dolor de la endometriosis. [150,151], pero cuando se trata de aliviar el dolor, puede ser un punto de partida clínico más seguro que los analgésicos farmacéuticos, que pueden tener efectos secundarios importantes.

3.3.3. Síndrome de ovario poliquístico (SOP)

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino ginecológico que afecta entre el 5 y el 10% de las mujeres. Es una enfermedad multifactorial con aumento de andrógenos, hirsutismo, acné, resistencia a la insulina, obesidad central, amenorrea u oligomenorrea, falta de sueño, anovulación y disminución de la fertilidad. [152]. La melatonina es relevante para el síndrome de ovario poliquístico dado que no sólo hay receptores de melatonina en las células como en otros tejidos, sino que la melatonina se sintetiza en los ovocitos, las células foliculares de los ovarios y los citotrofblastos de la placenta. [153]. Como se mencionó anteriormente, la melatonina y sus metabolitos son poderosos antioxidantes que pueden preservar la calidad de los ovocitos.

Tanto el patrón circadiano como los niveles de melatonina están alterados en el síndrome de ovario poliquístico. En los adolescentes con síndrome de ovario poliquístico en comparación con los participantes de control, la compensación de la melatonina es más tardía tanto en términos de tiempo de reloj como de vigilia, mientras que la duración de la melatonina es más larga. En adolescentes con y sin síndrome de ovario poliquístico, la reducción tardía de la melatonina se asocia con mayores niveles de testosterona libre en suero

y peor sensibilidad a la insulina. Este hallazgo sugiere que la desalineación circadiana matutina puede ser parte de la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. [154]. Otros estudios han encontrado que los patrones de melatonina están alterados en el síndrome de ovario poliquístico con niveles séricos más altos pero niveles de líquido folicular disminuidos, generalmente más altos que los niveles séricos. [155]. Un metaanálisis que incluyó a 2553 mujeres con SOP y 3152 mujeres de control encontró que dos polimorfismos de nucleótidos en los genes del receptor de melatonina 1A y 1B están significativamente asociados con el SOP. [156].

Seis meses de tratamiento con melatonina en cuarenta mujeres de peso normal con síndrome de ovario poliquístico provocan cambios hormonales significativos. Los andrógenos, la testosterona libre, la hidroxiprogesterona, la hormona antimülleriana y las lipoproteínas de baja densidad disminuyeron significativamente, mientras que no hubo cambios en otros parámetros lipídicos ni en las medidas glucoinsulinémicas. Las irregularidades menstruales disminuyeron en el 95% de las mujeres [157]. Este resultado se debe a un efecto directo de la melatonina sobre los ovarios que es independiente de la insulina. En un ensayo de ocho semanas, ochenta y cuatro participantes con síndrome de ovario poliquístico recibieron melatonina, magnesio, melatonina más magnesio o un placebo. La melatonina sola mejoró significativamente el sueño subjetivo según lo medido por el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) y el colesterol sérico de lipoproteínas de alta densidad. Cuando se tomaron juntos melatonina y magnesio, se produjo una disminución significativa en los niveles de insulina, colesterol, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y testosterona. [158]. En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron cincuenta y ocho mujeres (de entre 18 y 40 años), tomaron 10 mg de melatonina o un placebo una hora antes de acostarse durante doce semanas. Los resultados al final de la intervención encontraron mejoras en el grupo de melatonina en comparación con el placebo para la salud mental en los Inventarios de Depresión y Ansiedad de Beck. La calidad subjetiva del sueño mejoró en el PSQI. Los análisis de laboratorio mostraron mejoras para el grupo de melatonina, incluida una disminución del modelo de evaluación de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR), insulina sérica, colesterol total y LDL, y un mayor índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina. Además, aquellos que tomaron melatonina tuvieron una regulación positiva de los genes del receptor de lipoproteínas de baja densidad y del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas. [155].

3.4. Salud Gastrointestinal

Los amplios beneficios terapéuticos incluyen el papel de la melatonina en el cuidado bucal y la función digestiva, la inflamación periodontal, la cirugía posdental y la protección antioxidante contra los materiales dentales. [159,160]. Los estudios han investigado su uso en *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infecciones, úlceras gástricas y duodenales, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y enfermedad inflamatoria intestinal [161–163]. La melatonina y su precursor triptófano tienen efectos protectores sobre el tejido mucoso. Un estudio en el que *H. pylori*Es de interés que los individuos infectados recibieron melatonina, placebo o triptófano con omeprazol. Cada uno de los tres grupos tenía siete sujetos con úlceras gástricas y siete con úlceras duodenales. Al cabo de veintiún días, los tratados con triptófano (250 mg dos veces al día) o melatonina (5 mg dos veces al día) no tenían úlceras, mientras que el grupo de placebo tenía tres úlceras gástricas y tres úlceras duodenales. Además, es de destacar que en un estudio sobre ERGE, la melatonina administrada a 3 mg diarios durante ocho semanas mostró una mejoría similar en los síntomas que el omeprazol. [163].

Un estudio indicó que las bacterias intestinales tienen un reloj circadiano y responden a la melatonina, lo que permite que las bacterias se sincronicen con el ritmo circadiano humano. [163]. La melatonina producida en el tracto gastrointestinal puede, a su vez, ayudar con la motilidad intestinal y la integridad de la mucosa a través de su actividad antioxidante y el apoyo del microbioma. Finalmente, estudios de menor tamaño muestran que la melatonina puede mejorar los síntomas de dolor, hinchazón y estreñimiento en personas con síndrome del intestino irritable-estreñimiento (SII-E) y síndrome del intestino irritable-diarrea (SII-D). La dosis de melatonina de 0,3 mg al día para el SII-E y 3,0 mg para el SII-D puede beneficiar a los pacientes con SII. [164].

3.5. (Auto)inmunidad

Una investigación prometedora y emergente indica que la suplementación con melatonina puede tener beneficios terapéuticos para enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple (EM) y quizás la tiroiditis de Hashimoto, probablemente debido a su participación en los mecanismos antiinflamatorios, la reducción del estrés oxidativo y la modulación de la microbiota intestinal. [165]. melatonina

está relacionado con la tasa de recaída estacional en pacientes con EM [166]. Los datos clínicos que investigan la suplementación con melatonina en personas con EM han informado una mejor calidad de vida con dosis más bajas [167] y reducción del estrés oxidativo y de los marcadores inflamatorios [168,169] en esta población de pacientes. Anderson, Rodríguez y Reiter [170] realizó una revisión sistemática de la correlación entre el microbioma intestinal, la permeabilidad intestinal y la posible fisiopatología de la EM. Se identificó una disbiosis intestinal general en pacientes con EM como resultado del aumento de la producción de ceramida. Se sospecha que la supresión de la melatonina causa directa o indirectamente este cambio metabólico, lo que complica aún más la desregulación circadiana que es evidente en los pacientes con EM.

Si bien no se han estudiado exhaustivamente en ensayos clínicos, se ha sugerido que la vitamina D y la melatonina forman parte de un protocolo nutricional para personas con tiroiditis de Hashimoto debido a sus acciones moleculares [171].

Actualmente, existe una discusión científica en curso sobre el uso de melatonina para el COVID-19. Con su capacidad de impactar mecanismos que modifican la regulación inmune, la melatonina ha sido incluida como una de las principales recomendaciones como opción preventiva y terapéutica para el COVID-19, junto con el zinc, el selenio, la vitamina C y la vitamina D [172,173]. Aunque la evidencia científica no es definitiva, existen algunos indicios iniciales de que la melatonina podría ser beneficiosa y también se considera segura [173,174].

3.5.1. Estrés oxidativo y estados inflamatorios

En una revisión sistemática y un metanálisis de trece ensayos clínicos, se encontró que la suplementación con melatonina disminuye los compuestos inflamatorios (TNF-alfa, IL-6, proteína C reactiva), aunque con un efecto reductor más significativo sobre el TNF-alfa y la IL-6, especialmente con estudios \geq doce semanas y en una dosis \geq 10 mg/día [175]. Los atletas pueden ser una población que experimenta ataques de inflamación para los cuales la melatonina podría ayudar a reducir los mediadores proinflamatorios. En un estudio de marcadores de estrés oxidativo en quienes corrieron un recorrido de 50 km (31 m), aquellos que tomaron melatonina tuvieron niveles reducidos de marcadores de estrés [176], subrayando no sólo el mecanismo de protección antioxidante sino también un uso práctico en atletas que están expuestos al estrés oxidativo y la inflamación que pueden aumentar su riesgo de sufrir incidentes vasculares.

Otra aplicación clínica de la melatonina puede ser la toxicidad ambiental. La melatonina puede ser uno de los muchos antioxidantes que ayudan a mitigar el estrés oxidativo debido a la exposición humana a tóxicos como el bisfenol A [177]. Sin embargo, se necesita mucha más investigación para comprender cómo la melatonina proporciona beneficios en relación con otros antioxidantes.

3.5.2. Prevención y tratamiento del cáncer

El linaje de investigación científica sobre la utilización de suplementos de melatonina en personas con cáncer se remonta al menos a tres décadas. Lo más notable es la investigación inicial realizada en pacientes con tumores sólidos metastásicos, en la que se demostró que altas dosis de melatonina eran efectivas para detener el crecimiento tumoral y mejorar los marcadores de calidad de vida [178]. El grupo de Lissoni, pioneros reconocidos en el campo de la psicoimmunoneuroendocrinología [179], proporcionó varios informes sobre esta dosis a lo largo de la década de 1990 [180] con estudios posteriores que confirman sus hallazgos [181–184]. De particular mención, uno de los estudios de Lissoni indicó que la suplementación con melatonina (20 mg diarios, comenzando siete días antes de la quimioterapia) fue útil en la tasa de respuesta a la quimioterapia en cincuenta pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico [185]. Curiosamente, hubo una interacción entre la eficacia de la melatonina y la espiritualidad del paciente, observándose mayores efectos en aquellos con fe espiritual [185]. Este hallazgo intrigante se relaciona con la naturaleza dinámica de cómo diversas terapias como la suplementación con melatonina pueden mejorarse a través de una mentalidad o un sistema de creencias, que es un tema relevante para el funcionamiento del sistema inmunológico; de ahí el campo de la psicoimmunoneuroendocrinología.

La melatonina puede ayudar a restablecer el ritmo circadiano alterado en el cáncer. Se observó que los pacientes con cáncer de mama y colorrectal tenían ritmos circadianos alterados asociados con niveles aplanados de cortisol a lo largo del día [186]. La mortalidad se asoció positivamente

con ritmo circadiano errático y falta de sueño. Normalmente, los niveles de cortisol son más bajos en las horas de la tarde y comienzan a aumentar por la mañana. El cortisol y la melatonina funcionan de manera inversa, de modo que cuando el cortisol aumenta, la melatonina disminuye y viceversa.[187](#)]. Estos dos mensajeros endocrinos proporcionan cierta información clínica, aunque de forma algo indirecta, sobre la función tanto del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal como de la glándula pineal, que es fundamental para los resultados de enfermedades como el cáncer, en las que hay implicación neuroinmune.[180](#)]. Lissoni et al. También sugirió que la glándula pineal produce otras hormonas indol que podrían ser terapéuticas en el cáncer.[188](#)].

En estados de estrés y cortisol alto, la conversión del triptófano en serotonina y melatonina se desvía a quinurenina. A menudo, los pacientes con cáncer experimentan fatiga crónica, anemia, depresión y una disminución general de la calidad de vida. Los investigadores reconocieron que los individuos con tumores sólidos tienen una respuesta inmune inicial que involucra citocinas proinflamatorias a medida que el cuerpo reconoce lo propio y lo no propio.[189](#)]. Durante este proceso, la vía quinurénica se acelera, causando catabolismo de triptófano mediado por inflamación, fatiga, anemia y depresión.[190](#)]. En tales casos, la suplementación con melatonina puede ser una forma eficaz de aumentar el nivel de atención y mitigar la cascada inflamatoria que, en última instancia, conduce a una disminución de la calidad de vida.

En los trabajadores del turno de noche, la alteración circadiana es frecuente debido a la exposición a la luz durante la noche.[191](#)]. Tras una revisión de ensayos clínicos en humanos específicos sobre el riesgo de cáncer de mama en trabajadores del turno de noche, los investigadores informaron sobre la capacidad de la melatonina para suprimir el metabolismo aeróbico de los tumores (conocido como efecto Warburg) al tiempo que suprimen la proliferación de las células tumorales, la supervivencia de las células tumorales, la metástasis, y posible resistencia a los medicamentos. En modelos humanos, la alteración del ritmo circadiano debido a la exposición a la luz artificial durante la noche aumentó significativamente el riesgo de cáncer de mama.[192](#), [193](#)]. Un metanálisis examinó el papel de la melatonina en cuarenta y seis microARN diferentes que se encuentran en los cánceres de mama, oral, gástrico, colorrectal, próstata y glioblastoma. Los microARN asociados con los cánceres de mama, gástrico y oral respondieron mejor a los tratamientos con melatonina. Los investigadores identificaron las acciones de la melatonina para regular positivamente genes correlacionados con respuestas inmunes y apoptóticas, donde la melatonina regulaba negativamente la supervivencia de las células tumorales involucradas en la metástasis y la angiogénesis.[194](#)].

3.6. La salud ósea

Con base en datos celulares y preclínicos, se ha sugerido que la melatonina actúa tanto en los aspectos anabólicos como catabólicos del metabolismo óseo.[195](#)]. A lo largo de los años, ensayos clínicos publicados limitados que utilizaron un número relativamente pequeño de sujetos de estudio han demostrado el papel de la melatonina en el reequilibrio de la remodelación ósea en mujeres perimenopáusicas.[196](#)] y aumento de la densidad ósea en mujeres posmenopáusicas con osteopenia [[197](#)]. En estos estudios, se utilizaron hasta 3 mg de melatonina suplementaria. Según los resultados del ensayo clínico de un año de duración denominado Estudio de tratamiento de la osteopenia con micronutrientes y melatonina (MOTS), una combinación de melatonina (5 mg), estroncio (citrato) (450 mg) y vitamina D3 (2000 UI/50 mcg) y la vitamina K2 (MK7) (60 mcg) puede tener un impacto favorable en los marcadores óseos, como la densidad mineral ósea, en mujeres posmenopáusicas y osteopénicas, en comparación con el placebo.[195](#)]. Además de modificar beneficiosamente los marcadores óseos, la intervención mejoró medidas de calidad de vida como el estado de ánimo y la calidad del sueño.[195](#)]. Por supuesto, no se puede inferir que la melatonina fuera responsable de estos efectos, ya que se administró como un suplemento combinado.

Los investigadores examinaron la melatonina como un compuesto fundamental en los trastornos del músculo esquelético relacionados con la edad debido a su implicación en la función mitocondrial a través de su potencial antioxidante.[198](#)]. Cualquier hallazgo de investigación en esta dirección puede ser útil para quienes padecen caquexia o sarcopenia. Además, estos autores sugirieron que sería interesante explorar el efecto de la melatonina en el microbioma intestinal en su relación con el músculo esquelético (el "eje intestino-músculo") [[198](#)].

4. Consideraciones terapéuticas

Esta sección abordará la melatonina dietética y las fuentes suplementarias, incluida la variedad de formatos disponibles, dosis, horarios, contraindicaciones e incluso combinaciones nutricionales.

4.1. Fuentes dietéticas de melatonina

La melatonina es relativamente ubicua en la naturaleza y se puede encontrar en varios alimentos animales y vegetales. [19,199]. Independientemente de su origen y de las vías biosintéticas utilizadas para fabricarla, la estructura química de la melatonina en plantas y animales es similar y bio idéntica a la que se encuentra en los humanos. [200]. En algunos casos, las plantas pueden ser fuentes más concentradas de melatonina, quizás porque pueden sintetizar su triptófano. Por lo tanto, se deben considerar los niveles de triptófano en la dieta al evaluar la ingesta de melatonina procedente de fuentes alimentarias debido a su conversión biológica en melatonina. El punto clínico importante es que, aunque los niveles de triptófano en la dieta pueden ser sustancialmente más altos que los de melatonina, la conversión de triptófano a serotonina y, en última instancia, a melatonina puede no ser eficiente en todos los individuos debido a las enzimas involucradas. La enzima que cataliza *norte*-acetil-serotonina en melatonina es *norte*-acetilserotonina metiltransferasa (ASMT) [201]. Debido a que las metiltransferasas dependen de la integridad bioquímica de las reacciones de metilación en el cuerpo para transferir una unidad de un solo carbono, la integridad de esa conversión estará determinada por las variantes genéticas de un individuo relacionadas con esa enzima. Las ineficiencias de la metilación debidas a polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en enzimas relacionadas con la metilación como la 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa (C677T) son clínicamente relevantes en diversos estados patológicos. [202–205]. Desafortunadamente, los SNP específicamente relacionados con la enzima ASMT no se han explorado ampliamente en humanos, pero serían un área excelente para la investigación traslacional que podría abarcar la identificación clínica de los SNP junto con modificaciones de nutrientes para la intervención terapéutica. [206].

Aunque las cantidades de melatonina en una porción particular de alimento pueden parecer relativamente bajas (del orden de un promedio de nanogramos por gramo) en comparación con los niveles fisiológicos, hay indicios de que el consumo de alimentos ricos en melatonina puede aumentar el estado antioxidante sistémico general. En un estudio con doce hombres sanos [207], beber jugo extraído de un kilogramo de naranja o piña o de dos plátanos enteros produjo elevaciones significativas en la melatonina sérica y aumentos en el estado antioxidante (medido mediante los análisis FRAP y ORAC). Es de destacar que esos cambios en el estado de los antioxidantes pueden deberse al contenido de melatonina y otras vitaminas y fitonutrientes de las frutas. Si bien puede no ser práctico consumir esta cantidad de jugo o fruta por diversas razones o por la excesiva carga glucémica, sí es sugerente que la dieta puede modificar los niveles de melatonina y, además, el estado antioxidante.

Las investigaciones sobre la melatonina dietética y las condiciones de salud asociadas han sido pocas, tal vez debido a las limitaciones planteadas por la variabilidad en el contenido de melatonina en el suministro de alimentos y/o el aspecto confuso del triptófano dietético. Un estudio de cohorte poblacional en hombres japoneses (*norte*=13,355) y mujeres (*norte*=15,724) investigaron la asociación entre la melatonina dietética evaluada mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y la mortalidad durante dieciséis años de seguimiento entre 1992 y 2008 [208]. Los cuartiles más altos de melatonina en la dieta en comparación con los más bajos sugirieron un efecto modesto sobre las tasas de mortalidad.

4.1.1. Fuentes vegetales

Desde su identificación inicial en plantas a mediados de la década de 1990, ha habido referencias posteriores a los niveles de melatonina (“fitomelatonina”) en diversos alimentos comestibles y hierbas medicinales. Sin embargo, su concentración es amplia e inconsistente, y depende de muchos factores como los cultivares, las condiciones de crecimiento, la germinación, la cosecha y el procesamiento (p. ej., tostado, secado) [19,200,209]. También puede haber problemas metodológicos que resulten en variabilidad en los resultados [210].

La melatonina se ha documentado en los principales alimentos y bebidas de origen vegetal [211], incluidas verduras, frutas, nueces, semillas, cereales, vino y cervezas (consulte la Tabla 3). Aunque se puede encontrar en la mayoría de las partes de las plantas, la melatonina suele ser más alta en los órganos reproductivos de la planta, especialmente en las semillas. [200], que probablemente ayude a garantizar la supervivencia y la protección de la planta contra los factores estresantes ambientales. En particular, una de las muchas funciones de la melatonina en las plantas es estimular la producción de fitonutrientes que promueven la salud, como los glucosinolatos y los polifenoles. [212]. En líneas similares, investigadores italianos han sugerido que la dieta

La fitomelatonina, rica en cereales, tomates, uvas y vino, puede ser uno de los fitoquímicos relevantes que trabajan en sinergia con otros componentes de origen vegetal en la dieta mediterránea, que actualmente es el patrón dietético saludable mejor investigado [213].

Las cerezas ácidas han sido promocionadas por su contenido de melatonina. En un estudio, se encontró que las cerezas Montmorency contenían $13,46 \pm 1,1$ ng de melatonina por gramo de cerezas [214]. Por lo tanto, apuntar a una dosis fisiológica de 0,3 mg de melatonina implicaría que se necesitarían consumir aproximadamente 50 libras de cerezas al día, lo cual es un objetivo dietético poco probable. Aunque la cantidad de melatonina puede ser nominal, se ha sugerido que las cerezas ácidas promueven un sueño saludable en el insomnio, tal vez debido al contenido mínimo de melatonina, los niveles de antioxidantes o incluso la capacidad de modificar la disponibilidad de triptófano [215–218]. Por supuesto, los alimentos son mezclas complejas de nutrientes, por lo que es difícil confirmar que un efecto fisiológico sea el único resultado de un compuesto. Un estudio reciente [219] en adultos sanos encontró que las cerezas ácidas de Montmorency como jugo (2×240 ml por día) o como suplemento (dos cápsulas que contienen 500 mg de polvo de cereza ácida liofilizada) durante treinta días no afectó la melatonina sérica (aunque se midió por la mañana cuando los niveles tienden a ser bajos), ni el tiempo de sueño ni calidad en comparación con placebo. Este hallazgo puede haber sido diferente en aquellos con insomnio.

Tabla 3. Seleccione fuentes alimenticias vegetales de melatonina.

Categoría	Seleccionar tipos (Listado en orden alfabético)	Referencias
Verduras	Varios tipos: Espárragos, remolacha, repollo, zanahoria, maíz, raíz de jengibre, verdolaga, espinacas, taro	[209,211,220–225]
frutas	Varios tipos: manzana, plátano, cerezas (dulces, agrias), pepino, uvas, kiwi, pimientos, piña, granada, fresas, tomates	[220–222,225–231]
Nueces	Almendras, pistachos, nueces	[224–226,232–234]
Semillas	Anís, apio, cilantro, hinojo, fenogreco, lino, cardamomo verde, mostaza (negra, blanco), amapola, girasol; Semillas crudas y germinadas de alfalfa, brócoli, lenteja, frijol mungo, cebolla, col lombarda y rábano	[209,225,235,236]
Granos	Cebada, avena, arroz, trigo.	[221,222,224,225]
Frijoles y legumbres	Frijoles (brotes), soja	[237,238]
Hierbas especias	Pimienta negra, matricaria, salvia, hierba de San Juan, hierbas medicinales chinas seleccionadas.	[239–242]
Aceites	Aceite de argán, aceite de oliva virgen extra, aceite de semilla de uva, aceite de linaza, aceite de primula, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez, aceite de germen de trigo	[243]
Bebidas	Cerveza, café, zumo de uva, zumo de naranja, vino.	[226,231,244–246]

Vale la pena señalar que existe cierto debate sobre el nivel de melatonina de los pistachos. Un trabajo de investigación [232], realizado por científicos de la Universidad de Kerman en Irán, informó niveles de melatonina en los granos de cuatro variedades diferentes de pistacho. En él se afirma que una de las variedades de pistacho presentaba niveles inusualmente altos de melatonina. Cinco años después de esta publicación, se publicó una fe de erratas en la misma revista [247] afirmando que los editores fueron informados por el Instituto Federal Alemán de Protección al Consumidor y Seguridad Alimentaria que no podían replicar estos resultados en los mismos pistachos. De manera similar, American Pistachio Growers, junto con investigadores de la Facultad de Nutrición y Ciencias de los Alimentos de la Universidad Estatal de Luisiana, informaron una menor cantidad de melatonina en los pistachos [248] cuando se utiliza el método espectrofluorométrico utilizado en Oladi et al. publicación [232]. Si bien puede haber cierta discrepancia en la melatonina en los alimentos vegetales debido a las condiciones de crecimiento y cosecha, sigue existiendo cierto debate sobre si los pistachos suministran esta cantidad de melatonina. A pesar de estas inconsistencias, los pistachos todavía ocupan un lugar destacado en la lista de alimentos que contienen melatonina y pueden tener potencial cronobiótico [234].

4.1.2. Fuentes animales

Si bien hay varias variables a considerar, en general, la melatonina se encuentra relativamente menos en los alimentos de origen animal que en los vegetales. Según la literatura publicada, la leche y los productos lácteos, los huevos, el pescado y las carnes (ternera, cordero, cerdo) contienen cierto nivel de melatonina [211]. Por el contrario, los alimentos de origen animal tienden a ser mejores fuentes de triptófano en la dieta que los alimentos de origen vegetal [249], por lo que puede ser necesario considerar la conversión final de estos alimentos en cantidades significativas de melatonina.

4.2. Suplementos dietéticos

Se sabe desde hace mucho tiempo que la melatonina ayuda a conciliar el sueño debido a su función como cronobiótico; sin embargo, como se discutió anteriormente en esta revisión, existe una gran cantidad de otros beneficios que la suplementación puede ayudar a respaldar, incluidas afecciones con un alto grado de inflamación y estrés oxidativo, como la hipertensión o el síndrome metabólico [119,250,251]. En 2020, la melatonina se convirtió en uno de los complementos dietéticos más buscados para la COVID-19 por su papel en la inmunomodulación y la reducción de los efectos de la tormenta de citocinas en conjunto con su uso para promover el sueño [252,253]. No sólo hay más personas que toman melatonina como suplemento, sino que también la toman en dosis más altas, como superiores a 5 mg, que no tienen un largo historial documentado de uso seguro en la población general [254].

Con el reciente aumento de las ventas y la disponibilidad generalizada en el mercado minorista, se han expresado preocupaciones basándose en un informe anual (2020) de los centros toxicológicos del país que indica que una gran cantidad de casos de exposición a la melatonina se produjeron en niños. < cinco años [255]. Lelak et al. [256] investigó más a fondo el uso involuntario de melatonina por parte de niños y sus posibles consecuencias, como la hospitalización. En este informe, se plantearon muchas preguntas, incluidas las razones del aumento de la exposición (p. ej., más niños en casa durante la pandemia, mayor accesibilidad a los suplementos de melatonina en formatos masticables u otros formatos aptos para los niños) e incluso causas propuestas de toxicidad, ya sea relacionadas con sobredosis, variabilidad en la cantidad de melatonina en relación con lo indicado en la etiqueta o la variedad de protocolos de dosificación. De hecho, se deben abordar los envases a prueba de niños, un mejor control de las dosis y si los niños deberían tomar suplementos de melatonina. Además, existe una preocupación más urgente por el importante exceso y las cantidades reportadas en los suplementos de melatonina. Se encontró que el contenido de melatonina de los 31 productos de melatonina de venta libre era

– 83% a +478% de lo que figura en la etiqueta. [257], con una demanda reciente que cita entre el 165% y el 274% del reclamo de la etiqueta en un producto minorista en particular [258].

Se ha explorado la dosis terapéutica y fisiológica de melatonina para diversos usos, al igual que la forma utilizada en los suplementos. Como suplemento dietético en el canal minorista, la melatonina viene en varias dosis, desde 0,3 mg hasta 200 mg. Como se señaló anteriormente, la estructura de la molécula de melatonina (ver Figura 7) es el mismo ya sea que la fuente sea animal, vegetal o producida sintéticamente.

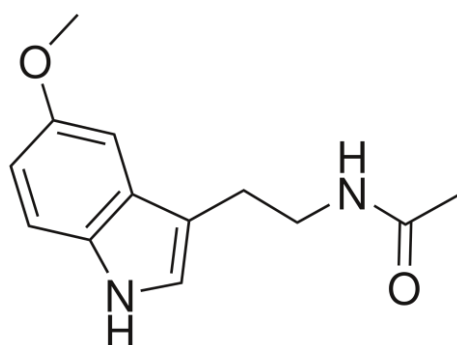


Figura 7. Estructura química de la melatonina (CAS: 73-31-4; Wikipedia, dominio público) [254].

Originalmente toda la melatonina se derivaba de la glándula pineal de vacas, ovejas o cerdos. Sin embargo, hace treinta años, con el desarrollo de la melatonina sintetizada químicamente (“melatonina sintética”), hubo un cambio dramático hacia la melatonina sintética debido a su costo.

preocupaciones sobre la efectividad y seguridad de la melatonina de origen animal, principalmente debido a las proteínas o priones que podrían pasar de las vacas y el ganado a los humanos [210,259].

Como se mencionó anteriormente, si bien las plantas contienen melatonina de forma natural, se encuentra en niveles extremadamente bajos, lo que dificulta la obtención de suficiente melatonina para dosis terapéuticas. Si bien los términos “de origen vegetal” y “natural” prevalecen en la comercialización de suplementos de melatonina, es importante resaltar que casi toda la melatonina implica un procesamiento industrial, empleando sustratos potencialmente tóxicos. La clara diferencia entre la melatonina sintética y la fitomelatonina pura en el verdadero sentido sería que el suplemento de fitomelatonina involucraría exclusivamente el material vegetal. La melatonina procedente únicamente de células vegetales, sin otros inconvenientes industriales, es muy poco común. De hecho, hasta 2019, solo había un suplemento de fitomelatonina disponible comercialmente en los EE. UU. con niveles terapéuticos de melatonina con 1 mg de melatonina por 100 mg de biomasa herbaria [34].

En general, hay seis aspectos a considerar al seleccionar un suplemento dietético de melatonina (ver Tabla 4).

Tabla 4. Consideraciones en la selección de un suplemento de melatonina.

Factor	Detalles	Comentarios generales
Fuente	Animal (glándula pineal) Síntesis química fitomelatonina Productos de fermentación microbiana (bioingeniería)	La melatonina sintética es la forma más común de melatonina en el mercado, pero puede dar lugar al uso de disolventes y sustratos potencialmente no deseados en además de ser ambientalmente indeseable [210]. La melatonina de origen vegetal presenta desafíos a la hora de concentrarse en una dosis viable de melatonina. La melatonina de origen animal puede implicar el riesgo de infecciones virales. Se están desarrollando productos de fermentación microbiana.
Ruta	Ingesta oral Oral, liberación inmediata Oral, sostenida, liberación prolongada Sublingual Intravenoso intramuscular intranasal Transdérmico Anal/Supositorio parto vaginal	Hay una variedad de formatos disponibles y cada uno debe individualizarse a las necesidades de la persona. Se están desarrollando varios formatos más nuevos para optimizar la administración, aunque sólo la administración oral se considera una opción. suplemento dietético en los EE. UU. [260,261].
Entrega	Cápsula Tableta Masticable Gomitas	Un formato de tendencia es el de gomitas, que es una entrega tipo gelatinosa endulzada para una mayor palatabilidad. Si bien puede ser la forma de entrega deseada por los consumidores, existen preocupaciones sobre la estabilidad de la melatonina en tal matriz higroscópica, el contenido de azúcar resultante, la adición de colorantes o agentes aromatizantes y la posibilidad de una sobredosis de melatonina, especialmente en el caso de los niños.
Activo% s	Como compuesto aislado En combinación con otros activos En una matriz vegetal con otros fitonutrientes	A menudo, los suplementos dietéticos de melatonina incluirán otros activos nutricionales o herbales con la intención de lograr sinergia o mejorar la eficacia, aunque, en general, este tipo de preparaciones no se han estudiado de manera efectiva. para interacciones.
Calidad	Buenas prácticas de fabricación certificadas (cGMP) Pruebas de terceros para metales pesados, y contaminantes Integridad del embalaje para garantizar la vida útil y la estabilidad.	No todos los complementos dietéticos tienen la misma calidad. cGMP y terceros Las pruebas pueden ser marcadores de medidas objetivas de calidad. La melatonina puede degradarse en presencia de aire y luz, por lo que se minimiza la exposición [262] en blisters con barrera de oxígeno sería preferente a formato botella abierta.
Dosis	Dosis fisiológica (0,3 a 1,0 mg) Dosis suprafisiológica para uso ocasional (≥ 3 mg) Dosis terapéutica prescrita por un médico calificado. profesional de la salud	Hay mucho debate sobre los niveles de dosis adecuados. Considere la seguridad además de la eficacia para la condición clínica para la que se utiliza en un paciente, así como el duración del uso, ya sea en dosis bajas, a corto plazo o en dosis altas, a largo plazo.

4.2.1. Melatonina sintetizada químicamente

La melatonina sintética, la forma económica más común utilizada en los suplementos dietéticos, se produce a través de al menos cuatro vías químicas utilizando compuestos iniciadores como los siguientes [210]:

1. 5-metoxi-3-indolilacetónitrilo
2. 5-metoxi-3-(2-nitroetil)-indol
3. 5-metoxitriptamina
4. Ftalimida (1,3-dihidro-1,3-dioxoisondol)

Según el método utilizado, la melatonina sintética puede producir rendimientos del 80 al 98%; sin embargo, existe la posibilidad teórica de que puedan estar presentes disolventes y sustratos no deseados dependiendo de la materia prima obtenida y las especificaciones, aunque el producto final suele ser la sustancia pura y los demás agentes se queman mediante reacciones o calor [210]. El proceso industrial descrito en varias patentes suele indicar el uso de disolventes tóxicos o sustratos derivados de petroquímicos [263]. También existen preocupaciones sobre la contaminación y el impacto ambiental negativo general de estos procesos [201]. Debido a que varios fabricantes son conscientes de estas limitaciones, diferentes grupos de investigación están intentando seriamente simplificar los pasos involucrados. Por ejemplo, un método desarrollado por un equipo en China utilizó irradiación de microondas para reducir el solvente, el tiempo, el costo y la contaminación [263].

Por lo tanto, la pureza de un suplemento dietético de melatonina disponible para la mayoría de los consumidores en los estantes de las tiendas minoristas puede ser discutible o simplemente desconocida sin mayor diligencia para investigar la fuente, lo que a menudo es engorroso y requiere mucho tiempo. Además, dado que la estructura indol de la melatonina se parece mucho a la del triptófano, podrían existir preocupaciones teóricas de seguridad relacionadas con el brote del síndrome de eosinofilia-mialgia (EMS) en 1989 por la ingesta de al menos seis contaminantes en un suplemento dietético de L-triptófano [264–266], aunque la dosis de melatonina tiende a ser unas 1000 veces menor que la de triptófano. Los contaminantes comunes de la melatonina producida sintéticamente, que pueden estar o no en el producto final, incluyen los siguientes compuestos [210]:

1. ácido 1,2,3,4-tetrahidro-beta-carbolin-3-carboxílico;
2. 3-(fenilamino)-alanina;
3. 1,1'-etilideno bis-(triptófano) ('pico E', uno de los contaminantes relacionados con el EMS);
4. 2-(3-indolilmetil)-triptófano;
5. Formaldehído-melatonina;
6. Productos de condensación de formaldehído-melatonina;
7. Isómeros de hidroximelatonina;
8. derivados de 5-hidroxitriptamina;
9. derivados de 5-metoxitriptamina;
10. Derivados de N-acetilo y diacetilindol;
11. 1,3-diftalimidopropano;
12. Hidroxi-bromo-propilftalimida;
13. Cloropropilftalimida.

4.2.2. fitomelatonina

Con la creciente necesidad de melatonina y formatos seguros pero respetuosos con el medio ambiente, varios fabricantes han investigado alternativas [34,267]. Aunque se necesita más investigación para comparar las fuentes de melatonina sintéticas y vegetales, hay algunos indicios iniciales de que la fitomelatonina puede tener ventajas relacionadas con una mayor biodisponibilidad y eficacia. Una de las características únicas de la fitomelatonina es que se presenta en complejo con otros constituyentes complementarios de la planta. Una forma patentada particular de fitomelatonina hecha de alfalfa (*medicamento sativa*), clorella en polvo (*Clorella vulgaris*) y arroz (*Oryza sativa*) se ha demostrado que los polvos contienen otros fitonutrientes además de fitomelatonina, como clorofila, betacaroteno, isoflavonas, fitatos y saponinas, todos los cuales se encuentran naturalmente en el concentrado de matriz vegetal [34] (ver figura 8).

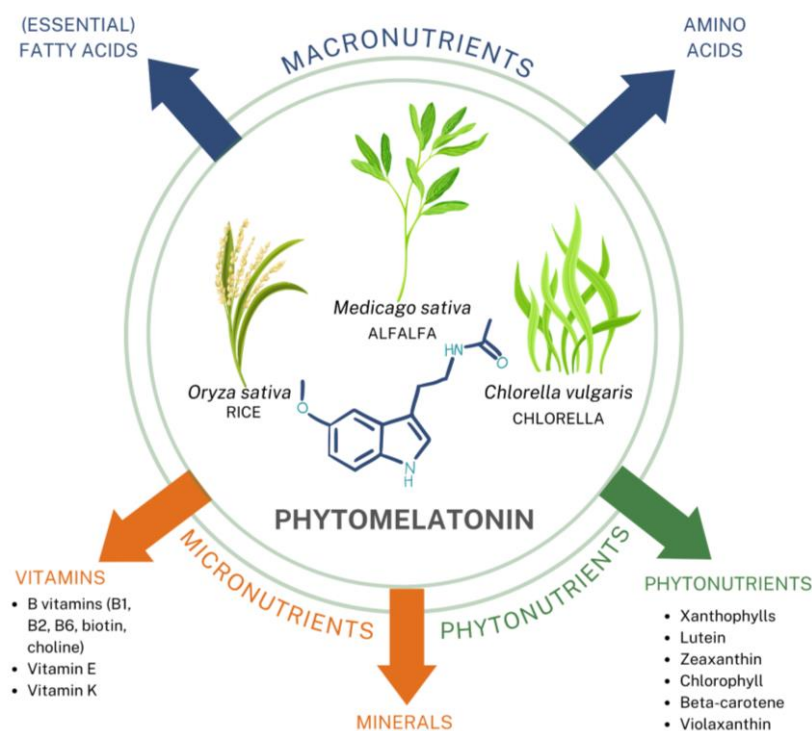


Figura 8. Características nutricionales de la fitomelatonina. La fitomelatonina que se detalla a continuación se refiere al formato patentado utilizado en [34]. Gráfico creado con Canva.com a partir de imágenes de Pavel Naumov (chlorella, alfalfa), Victoria Sergeeva (arroz) y Walrus_d's (melatonina). <https://Canva.com> consultado el 27 de julio de 2022.

Uno de los beneficios interesantes de la fitomelatonina sobre un compuesto químico de melatonina sintetizado y aislado es la composición compleja y diversa de fitoquímicos en el concentrado de matriz vegetal. Por ejemplo, contiene pequeñas cantidades de carotenoides xantófilos, luteína y zeaxantina, que se sabe que se concentran en la parte posterior del ojo, específicamente en la mácula y la fovea. [268]. Las investigaciones sugieren que estos compuestos vegetales pueden ayudar a proteger los ojos al absorber la dañina luz azul. [268,269]. Por lo tanto, no sólo

¿La fitomelatonina suministra la melatonina bioidéntica para ayudar con el ritmo circadiano? desequilibrio durante la noche, pero también se suma a los compuestos fotoprotectores para que el ojo proteja contra la luz azul, lo que lo convierte en un enfoque multifuncional completo.

De hecho, esos componentes adicionales pueden explicar total o parcialmente por qué esta fitomelatonina superó a la melatonina sintética en ensayos celulares de inflamación. (usando inhibición de COX-2) y eliminación de radicales libres [34] (ver tabla 5).

4.3. Dosificación

Una pauta generalmente aceptada es utilizar la dosis efectiva más baja de melatonina como el tratamiento más apropiado. [273]. Dosis mayores no siempre confieren mayor salud beneficiosa. Los límites superiores de una dosis letal de melatonina no se han establecido clínicamente. Una revisión sistemática y un metanálisis recientes de estudios de seguridad sobre melatonina en dosis altas (≥ 10 mg/día) en adultos concluyeron que existen estudios limitados de los cuales sacar conclusiones sólidas sobre su perfil de seguridad [274].

En aplicaciones clínicas, se ha documentado que demasiada melatonina o varios formatos de liberación prolongada producen efectos secundarios como amnesia o "resaca de melatonina" al día siguiente, lo que le hace más difícil conciliar el sueño o dormir bien durante tres o cuatro horas y luego despertarse y no poder volver a dormir [275]. Aquellos con ciertos genotipos, como polimorfismos en el receptor de melatonina 1B (*MTNR1B*)gen, puede requerir monitoreo de hemoglobina A1C si toman melatonina suplementaria [275,276].

Tabla 5. Comparación entre fitomelatonina y melatonina sintética. * La fitomelatonina utilizada para la comparación es el formato patentado utilizado en [34].

Característica	Fitomelatonina *	Melatonina sintética
Origen	Plantas	químicos
Procesando	Técnica de cultivo personalizada para seleccionar la ubicación ideal, el suelo, el clima y el método/momento óptimo para cosechar en función de los ciclos de la planta para optimizar. niveles de melatonina	Síntesis química
constituyentes	Melatonina bioidéntica más otros activos vegetales; sin excipientes, rellenos o agentes aglutinantes	Melatonina bioidéntica y posiblemente contaminantes provenientes de la síntesis química; Dependiendo del complemento alimenticio, puede contener excipientes, rellenos o agentes aglutinantes
Ambientalmente ¿seguro?	Sí	No, utiliza solventes tóxicos y genera contaminación
Otronutricionalmente activocompuestos incluido	(Esencial) Ácidos grasos, aminoácidos, vitaminas (vitamina K, riboflavina (vitamina B2), colina, vitamina E, tiamina (vitamina B1), piridoxina (vitamina B6), biotina), minerales (trazas de calcio, magnesio, zinc, hierro, manganeso, selenio, cobre, potasio, sodio, fósforo, cloruro, yodo), fitonutrientes (betacaroteno, xantofila, zeaxantina, luteína, clorofila, violaxantina); La concentración de estos compuestos complementarios depende de cambios crecientes y estacionales.	Ninguno
Antiinflamatorio actividad	Sí, más eficaz para inhibir la COX-2 en un ensayo celular en comparación con melatonina sintética [34]	Sí, aunque no más eficaz que fitomelatonina * [34]
Antirradicales actividad de recolección de residuos radicales de oxígeno	Sí, posee una capacidad de eliminación de radicales libres significativamente mayor en comparación con la melatonina sintética utilizando un ensayo celular para evaluar los radicales libres. Porcentaje de recolección de residuos (DPPH%) [34].	Si, tiene captador antirradicales. actividad, aunque inferior a fitomelatonina * [34].
Capacidad de absorbanza (ORAC) (ver figura9)	17.200–18.500 [270]	1932, 4492 [271] 4830 [272]

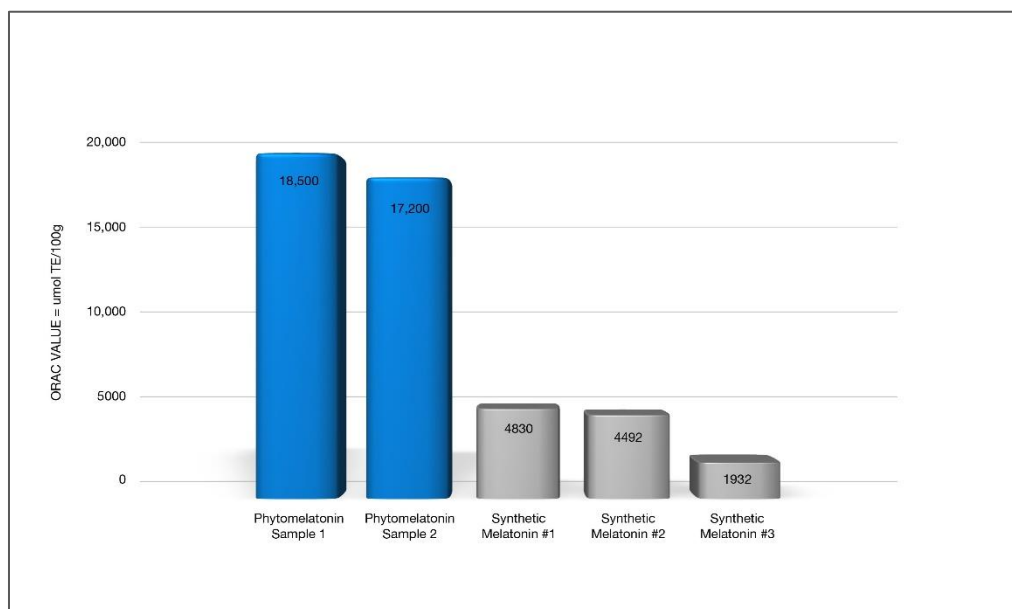


Figura 9. Capacidad de absorción de radicales de oxígeno (ORAC) de dos muestras de fitomelatonina (barras azules) y tres tipos de melatonina sintética (barras grises) [271,272].

Dentro de la medicina clínica, también se ha debatido de manera más anecdótica si las dosis altas a largo plazo pueden afectar negativamente la producción de melatonina del cuerpo, y los individuos pueden volverse dependientes con el tiempo. Si bien es una preocupación teórica, falta evidencia científica significativa de que esta dependencia pueda desarrollarse y, si ocurre, bajo qué condiciones e individuos pueden ser más susceptibles. También ha habido

informes de sueños vívidos o pesadillas mientras usaba suplementos de melatonina [164]. Dado que el adulto humano promedio produce entre 0,1 mg y 0,9 mg de melatonina al día [277], este rango se conoce como dosis fisiológicas. Las cantidades por encima de este rango se conocen como dosis farmacológicas. Se ha escrito mucho sobre el valor terapéutico de la melatonina, pero las dosis utilizadas en los estudios tendieron a ser suprafisiológicas o basarse en estudios previos que no tenían una justificación explícita para elegir la cantidad. Por lo tanto, se ha desarrollado cierto dogma sobre la dosificación de melatonina en la investigación científica y la medicina clínica.

En un estudio fundamental realizado por Zhdanov et al. [278], se compararon múltiples dosis: una dosis fisiológica (0,3 mg), una dosis farmacológica (3 mg) y una dosis fisiológica baja de 0,1 mg. Encontraron los mejores datos objetivos con 0,3 mg de melatonina. Los datos del sueño se obtuvieron mediante polisomnografía. La dosis fisiológica (0,3 mg) restableció la eficiencia del sueño y elevó los niveles de melatonina plasmática a la normalidad durante la edad adulta temprana. La dosis farmacológica (3 mg), al igual que la dosis más baja (0,1 mg), también mejoró el sueño; sin embargo, indujo hipotermia y provocó que la melatonina plasmática permaneciera elevada durante las horas del día. Curiosamente, el grupo de control (no los insomnes) también tenía niveles bajos de melatonina, pero la melatonina no mejoró el sueño. La dosis baja del estudio no elevó los niveles de melatonina al rango normal. Es intrigante que necesitemos bajar la temperatura corporal para dormir bien, pero hacerlo en exceso puede alterar el sueño. Es importante controlar la acción de la melatonina para reducir la temperatura corporal y puede dar pistas importantes sobre la dosis adecuada. Síntomas como la necesidad de más mantas o un movimiento excesivo pueden sugerir indirectamente un desequilibrio de la melatonina.

La dosis de melatonina se patentó hasta 1 mg basándose en esta investigación anterior [279], excluyendo a los fabricantes de suplementos dietéticos de vender esta dosis y, por tanto, utilizando dosis más altas. Se puede postular, en parte, que el uso histórico anterior de niveles de melatonina en dosis más altas puede haberse asociado con la incapacidad de operar libremente con dosis eficaces conocidas de melatonina en formato suplementario.

La investigación sobre el cáncer realizada por Lissoni et al. hace más de veinte años demostró que 20 mg administrados por vía intramuscular seguidos de dosis orales diarias de 10 mg fueron eficaces para detener el crecimiento tumoral y mejorar los marcadores de calidad de vida [178]. En un estudio posterior con inmunoterapia se administraron dosis orales más altas (50 mg al día) a 14 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado [280]. Otros estudios posteriores a estas publicaciones fundamentales han utilizado esta dosis como referencia [181–184]. Se han realizado pocas investigaciones sobre dosis más bajas para determinar si son igual de efectivas en pacientes con cáncer o si la dosis fisiológica de 0,3 mg puede usarse para la prevención. Con suerte, futuros estudios profundizarán en estas cuestiones.

En 2002, Lewy et al. encontró que las dosis fisiológicas (0,5 mg) pueden ofrecer beneficios que las dosis farmacológicas (20 mg) no [281,282]. Observaron los efectos de la dosis de melatonina en humanos ciegos que a menudo tienen ritmos circadianos alterados debido a que la glándula pineal no recibe la estimulación adecuada de la retina. Concluyeron que demasiada melatonina puede afectar negativamente la curva de fase-respuesta de la melatonina [281]. La curva de fase-respuesta describe cómo una intervención administrada en varios momentos en relación con el período de sueño del individuo influirá en su ritmo circadiano, es decir, si la intervención provocará un retraso, un avance o ningún cambio de fase. Este punto respalda el concepto de que demasiada melatonina puede no beneficiar a una persona. También plantea la pregunta: "¿Cuánto es demasiado?" Será difícil responder a esta pregunta para las masas, ya que la producción hormonal, la genética y el momento de la secreción son variables complejas de evaluar para el individuo. Además, la biodisponibilidad de la forma o del producto utilizado puede influir.

Como anécdota, el uso clínico de melatonina suplementaria suele oscilar entre 1 y 3 mg como dosis diaria; sin embargo, algunos encuentran que la dosis está determinada por el tipo de producto, siendo dosis más bajas igualmente efectivas en algunos casos. El cuerpo descompone rápidamente la melatonina y debe dosificarse al nivel adecuado y personalizado para cada paciente. Se han desaconsejado las formulaciones de liberación controlada en adultos mayores debido a la posibilidad de niveles prolongados de melatonina y sus implicaciones desconocidas [273]. Debido a que se metaboliza rápidamente, quienes la necesitan pueden usar la melatonina con más regularidad diariamente, en lugar de cada dos o tres días. En otras palabras, si una persona experimenta alivio de los síntomas

1 mg de melatonina, es posible que no experimenten el mismo beneficio con 3 mg de melatonina cada tres días. A menudo se eligen productos que contienen una dosis de 3 a 5 mg porque se perciben como una buena opción, pero complementar con más melatonina de la necesaria fisiológicamente no siempre es mejor si la dosis es incorrecta. Por esta razón, a menudo se recomienda comenzar con la dosis fisiológica de 0,3 mg y aumentar si es necesario, excepto en afecciones específicas en las que se prescriben dosis terapéuticas más altas, como el desfase horario, el trabajo por turnos o el cáncer.

Para el desfase horario, faltan estudios recientes que detallen la dosis más eficaz. La mayoría de las investigaciones sobre el uso de melatonina para el desfase horario se remontan a hace 10 a 20 años o más. Es posible que la melatonina no sea eficaz para todos, pero podría ser adecuada para aquellas personas con antecedentes de desfase horario y/o para quienes vuelan a través de cinco zonas horarias al este [74]. Al llegar a una nueva zona horaria, se recomienda seguir el ciclo de sueño de la nueva zona horaria, tomando el suplemento de melatonina oral treinta a sesenta minutos antes del sueño deseado la primera noche y continuar durante las siguientes tres o cuatro noches, reduciendo gradualmente la dosis. En un estudio, la fórmula de liberación rápida fue más eficaz que la preparación de liberación lenta [283]. Algunos estudios utilizaron un protocolo en el que la suplementación con melatonina se iniciaba tres días antes de que comenzara el viaje. [284, 285]. La melatonina suplementaria está destinada a un uso a corto plazo: de 3 a 6 días después de la llegada al destino.

De manera similar, los hallazgos del estudio son inconsistentes para el trabajo por turnos. Estudios clínicos más antiguos con un número menor de sujetos no encontraron diferencias [286,287] o diferencias modestas [288] en los resultados del sueño en comparación con placebo. Un metaanálisis [289] esencialmente no encontró ningún beneficio de la melatonina.

El uso de melatonina en niños ahora es ampliamente aceptado para diversos trastornos, pero dado que los estudios varían tanto en cuanto a las dosis, se requiere un análisis crítico para cada niño. Se han estudiado y revisado la disomnia, el TDAH y el TEA, y todos confirman la eficacia y seguridad de la melatonina. Cabe señalar que los estudios tuvieron diferentes duraciones, algunos de tan solo dos semanas y el estudio de mayor duración fue de seis meses. Sólo un estudio basado en cuestionarios investigó el uso de melatonina a largo plazo en niños con TDAH e insomnio crónico y, por su diseño, se basó en informes de síntomas subjetivos. En un promedio de 3,7 años de seguimiento de la participación en ensayos clínicos anteriores de dosis farmacológicas de melatonina, el 65% de los niños todavía usaban melatonina según lo prescrito en el estudio, pero solo el 9% pudieron suspender su uso. [290]. Ni los padres ni los niños controlaron su uso de melatonina, sino que se basaron en la propuesta inicial del estudio, por lo que las dosis variaron ampliamente. Casi cuatro años después, el cumplimiento era del 65%, presumiblemente debido a la satisfacción del uso.

Los parámetros de dosificación pueden variar según factores como los problemas médicos del niño, la gravedad, el tipo de problemas de sueño o la patología neurológica asociada. La dosificación indiscriminada y a largo plazo puede provocar una dependencia innecesaria e incluso perturbaciones en el inicio de la pubertad, cuando los niveles nocturnos de melatonina tienden a disminuir. [291]. Se justifica una investigación más selectiva para comprender las implicaciones de la melatonina exógena en niños, preadolescentes y adolescentes. Según lo que se sabe actualmente y los formatos de fácil administración que se ofrecen en el mercado (p. ej., gomitas, masticables), parecería prudente actuar con cautela. Los autores quisieran enfatizar que el dramático aumento en el uso de suplementos de melatonina en niños no está justificado porque endógenamente producen más melatonina que los adultos. [10]. Además, parece que la investigación se ha interpretado y aplicado erróneamente a niños sanos en lugar de a niños con necesidades particulares, como el autismo o el TDAH.

Finalmente, para subrayar la discusión sobre la dosificación tanto en pediatría como en adultos, es importante comprender que la melatonina se metaboliza a través del hígado principalmente por la enzima CYP1A2. [292]. El lento metabolismo de esta enzima tiene aplicaciones clínicas. Una prueba de eliminación de melatonina es razonable pero difícil de implementar en la práctica. Por lo tanto, la pérdida de respuesta después de varias semanas puede sugerir la tolerancia del paciente a la melatonina y la necesidad de una reducción de la dosis. En un informe, los médicos observaron que la respuesta inicial a la melatonina había desaparecido semanas después de iniciar el tratamiento y que la respuesta favorable regresaba con la reducción de la dosis. [293].

En conclusión, ¿cuál es la dosis óptima de melatonina según los conocimientos actuales? Según la revisión de la literatura actual, parecería que la administración de melatonina, al igual que otras hormonas exógenas como el estrógeno [294], estaría en la dosis más baja durante el menor período de tiempo. Además, con la melatonina específicamente, es necesario tener en cuenta la cinética fisiológica y el ritmo circadiano, lo ideal es tomar una dosis fisiológica (0,3 a 0,5 mg) de melatonina con propiedades de liberación sostenida y acostarse en la oscuridad un mínimo de 30 minutos antes del sueño deseado, imitando así la cinética fisiológica basada en patrones de luz y oscuridad, así como en la trayectoria endógena típica de liberación inmediata y luego sostenida durante cuatro a cinco horas (Ver Figura 2). La advertencia a esta recomendación de dosificación está relacionada con el uso de melatonina para el tratamiento agudo del cáncer u otras afecciones de salud que pueden requerir dosis más altas u otras formas de administración (p. ej., intramuscular, intravenosa, etc.).

4.4. Momento

Existen algunas opiniones generales sobre la dosificación de melatonina desde la perspectiva del momento oportuno. Históricamente, gran parte de las investigaciones relacionadas con el sueño han indicado la suplementación con melatonina entre treinta y sesenta minutos antes de acostarse; sin embargo, algunos estudios han demostrado que se puede tomar hasta cuatro horas antes y ser eficaz. Lewy sugiere que la dosificación para dormir requiere un mínimo de doce horas de vigilia [281]. Se ha recomendado tomar melatonina junto con estar en la oscuridad versus la estimulación luminosa de la televisión y las computadoras [281]. En esos casos, suele ser más práctico respetar los treinta o sesenta minutos antes de acostarse.

4.5. Biodisponibilidad

En teoría, al igual que otros nutrientes, varios factores podrían afectar la biodisponibilidad de un suplemento de melatonina, incluida la reducción general de la capacidad de digestión y absorción, la composición del microbioma intestinal, la variabilidad genética en las enzimas que metabolizan la melatonina y/o el perfil de excipientes de la dieta. suplemento, por nombrar algunos. Está bien aceptado que la melatonina en forma de tabletas o cápsulas generalmente no es muy biodisponible (1 a 74%) y puede verse influenciada por múltiples variables [295]. Una revisión sistemática realizada por investigadores de la Universidad de Copenhague citó una biodisponibilidad promedio del 15% de la melatonina oral, que era muy variable (rango: 9-33%) y se veía afectada por la edad, las enfermedades, la cafeína, el tabaquismo y los medicamentos [296].

Desde un punto de vista farmacocinético, Vasey, McBride y Penta [297] indicó que la melatonina administrada en forma de tabletas o cápsulas sigue una cinética de primer orden o dependiente de la concentración. Esto implica que la absorción cinética de la melatonina, de hecho, no es saturable, lo que significa que dosis mayores producirían concentraciones plasmáticas más altas. Se ha estudiado que la melatonina oral alcanza la concentración plasmática máxima después de cuarenta y un minutos de administración, aunque se informó que la farmacocinética de la melatonina variaba mucho entre los individuos [297].

Debido a su reconocida baja biodisponibilidad, se están llevando a cabo innovaciones científicas para desarrollar formulaciones que eviten el tracto gastrointestinal, tengan una vida media más larga y/o aprovechen la nanotecnología [261, 298, 299]. En general, se necesita más investigación para comprender mejor la biodisponibilidad de diversos formatos y fuentes de melatonina, así como desarrollos innovadores para optimizar sus efectos fisiológicos [200]. Otra área de investigación a investigar es cómo las diferentes fuentes de melatonina suplementaria pueden variar en su absorción. Por ejemplo, si una forma de fitomelatonina en su complejo vegetal natural se absorbe más fácilmente que una sintetizada químicamente. En este cruce, estas preguntas siguen sin respuesta.

4.6. Contraindicaciones y combinaciones

4.6.1. Contraindicaciones

La melatonina oral se percibe en su mayoría como segura según los informes publicados, incluso en dosis más altas [300]; sin embargo, puede haber casos específicos que requieran mayor diligencia y supervisión clínica. Investigaciones anteriores han identificado que la mayor parte de la melatonina es melatonina.

tabolizado a través del citocromo (CYP) 1A2 [292,301], con menor actividad metabólica a través de CYP1A1, CYP1B1 y CYP2C19 [292,302]. Por tanto, los medicamentos que afectan estas vías enzimáticas influirán en el metabolismo de la melatonina. Se debe tener precaución cuando se toma melatonina con uno o más medicamentos; de lo contrario, pueden producirse efectos secundarios adversos (como sedación extrema) [303]. Por ejemplo, una de las interacciones más conocidas es la melatonina con el medicamento antidepresivo fluvoxamina. Este producto farmacéutico es un inhibidor conocido de CYP1A2 y puede potenciar los niveles de melatonina debido a la reducción de su degradación. [304]. De manera similar, la cafeína también se metaboliza a través de CYP1A2 y puede aumentar los niveles de melatonina. [305].

En resumen, aunque no es una lista completa, la melatonina puede interactuar o verse influenciada por productos farmacéuticos, nutrientes o hierbas con actividades anticoagulantes, reductoras del azúcar en la sangre, reductoras de la presión arterial, anticonvulsivas, sedantes, antidepresivos y/o inmunosupresoras. [306]. Es importante destacar que el metabolismo y la actividad de la melatonina pueden verse potencialmente afectados por muchos agentes dietéticos, suplementarios y farmacéuticos, todo lo cual se suma al hecho de que existe una variabilidad en la respuesta personalizada de un individuo a este compuesto según su contexto dietético y médico. Históricamente, debido a la falta de datos de seguridad, no se recomendaba la suplementación con melatonina a mujeres embarazadas o lactantes. Sin embargo, hay algunos indicios de que la melatonina puede ser beneficiosa durante ambas etapas. Por lo tanto, es clave que estas mujeres consulten con un profesional de la salud que comprenda las necesidades personalizadas del paciente. De igual forma, las personas diagnosticadas con cualquier enfermedad deben consultar a sus profesionales de la salud y tomarla bajo supervisión médica. [306].

Si bien hay muchas razones para preocuparse por las interacciones, la melatonina también puede desempeñar un papel para compensar la toxicidad de ciertos medicamentos a través de su actividad antioxidante. [307,308]. Por lo tanto, se justifica más investigación y supervisión clínica sobre el uso de melatonina exógena. Puede encontrar información actualizada sobre la melatonina y temas relacionados en la Tabla 6.

Tabla 6. Seleccione recursos clínicos y sitios de referencia para obtener información sobre la melatonina (consultado el 27 de julio de 2022).

Categoría	Sitio web
Recomendación de dosificación clínica y contraindicaciones	Base de datos completa de medicamentos naturales: https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/ consultado el 27 de julio de 2022.
Sitios de investigación	Base de datos de estudios sobre melatonina que incluyen fitomelatonina: https://www.phytomelatonin.com consultado el 27 de julio de 2022. Investigación de melatonina: https://www.melatonin-research.net/index.php/MR consultado el 27 de julio de 2022. Centro Nacional de Salud Complementaria e Integrativa: https://www.nccih.nih.gov/ consultado el 27 de julio de 2022.
Organizaciones profesionales	Asociación Estadounidense de Médicos Naturópatas: https://naturopatico.org/ consultado el 27 de julio de 2022 Asociación Estadounidense de Nutrición: https://www.theana.org consultado el 27 de julio de 2022. Instituto de Medicina Funcional: https://www.ifm.org/ consultado el 27 de julio de 2022.

4.6.2. Combinaciones

Como se indicó anteriormente, la combinación de suplementos de melatonina con activos que influyen en la farmacocinética de la melatonina puede provocar efectos secundarios. Por el contrario, en ciertos casos, los nutrientes pueden ser más efectivos cuando se incluyen con melatonina o viceversa. En esta sección se detallarán las combinaciones de melatonina con (1) vitamina C, (2) vitamina B12 e incluso (3) mioinositol, ácido fólico y vitamina D3. Actualmente, faltan datos significativos para hacer sugerencias terapéuticas sobre combinaciones.

Vitamina C

Debido a que la melatonina tiene capacidad antioxidante, sus acciones pueden ser complementarias a otros tipos de antioxidantes. En un ensayo celular, se ha demostrado que la vitamina C y la melatonina demuestran aumentos significativos en la actividad eliminadora de radicales libres en comparación con cualquiera de ellas por sí solas.³⁴; sin embargo, esos resultados deben probarse en un ensayo clínico para poder extrapolar esos hallazgos a humanos.

Vitamina B12

Algunos estudios clínicos en humanos publicados hace más de dos décadas sugerirían que la suplementación con vitamina B12 aumentaba el efecto de avance de fase de la luz matutina y disminuía los niveles nocturnos de melatonina.^{309,310}, y en el caso de la metilcobalamina específicamente, puede incluso resultar en una menor necesidad de dormir e impartir una mejor calidad del sueño [311]; sin embargo, las implicaciones más amplias de este efecto siguen en gran medida inexploradas.

Mioinositol, ácido fólico y vitamina D

Datos clínicos prometedores indican que la melatonina puede ayudar a mejorar la calidad de los ovocitos. Un estudio encontró que agregar melatonina a un protocolo suplementario de mioinositol y ácido fólico puede ayudar a aumentar la viabilidad de los ovocitos en mujeres sometidas a FIV.³¹² La combinación de mioinositol y ácido fólico con melatonina agregada aumentó la calidad de los ovocitos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico en comparación con el uso exclusivo de mioinositol y ácido fólico o ácido fólico solo.³¹³ Finalmente, cuando se agregaron a un régimen con vitamina D3, la melatonina y el mioinositol fueron beneficiosos en la calidad de los ovocitos, la fertilización y los resultados del embarazo en mujeres sometidas a una inyección intracitoplasmática de espermatozoides.³¹⁴.

glutación

El glutatión es uno de los principales sistemas antioxidantes del cuerpo y es susceptible a cambios en el estado redox y el suministro de nutrientes.³¹⁵ Varios estudios de investigación han confirmado que existen asociaciones individuales entre la melatonina y el glutatión [165], y glutatión y vitamina D [316]. Por lo tanto, aunque aún no se ha investigado exhaustivamente, podría existir una interrelación entre las actividades antioxidantes colectivas del glutatión, la vitamina D y la melatonina. Parsanathan y Jain [316] han demostrado los efectos de la deficiencia de glutatión en ratones alimentados con alto contenido de grasas y se observaron cambios epigenéticos en los genes responsables del metabolismo de la vitamina D. Los diabéticos tipo 2 pueden ser particularmente vulnerables a la disminución de los antioxidantes y al aumento de los marcadores inflamatorios. Un ensayo clínico reciente en diabéticos tipo 2 encontró que una modesta suplementación de vitamina D ayudó a aumentar los niveles de vitamina D y glutatión, al tiempo que disminuyó el estrés oxidativo y la inflamación.³¹⁷ Se necesita más investigación para comprender cómo los niveles de glutatión están implicados tanto con la melatonina como con la vitamina D.

4.7. Aspectos del estilo de vida

Gafas que bloquean la luz azul

La liberación circadiana de melatonina se ve fuertemente suprimida por la luz, especialmente la luz azul. Incluso una luz de cinco a diez lux mientras se duerme con los ojos cerrados afectará el sistema circadiano.³¹⁸ Las gafas que bloquean la luz azul pueden proteger de los efectos supresores de la melatonina de la luz.³¹⁹ Cuando se usaron durante un pulso de luz de 60 minutos a las 01:00 h, las gafas que bloquean la luz azul dieron como resultado un ligero aumento en los niveles de melatonina en comparación con el valor inicial, mientras que los niveles de melatonina disminuyeron significativamente en un 46% en la condición de control.³²⁰ Después de siete noches de usar bloqueadores azules durante dos horas antes de acostarse, las personas con insomnio han mejorado significativamente el tiempo total de sueño subjetivo y objetivo, la calidad y la solidez del sueño.³²¹ Para las personas con fase retardada de sueño-vigilia, el uso de gafas que bloquean la luz azul desde las 21:00 horas hasta la hora de acostarse durante dos semanas dio como resultado que la melatonina en condiciones de poca luz comenzara a ocurrir 78 minutos antes, mientras que el inicio del sueño fue significativamente más temprano, 132 minutos.³²² En adultos sanos sin trastornos del sueño ni circadianos, el uso de gafas que bloqueen la luz azul desde las 18:00 h hasta la hora de acostarse durante un

semana resultó en informes subjetivos de un inicio más temprano del sueño, aunque las medidas objetivas no mejoraron.

4.8. Un enfoque clínico integral de la melatonina

Para aquellos con orientación clínica alopática, de medicina funcional, holística, integrativa, naturopática y/o nutricional para evaluar y tratar a los pacientes, existen muchos enfoques para abordar los desequilibrios o disfunciones endocrinas o, más específicamente, relacionadas con la melatonina. Valdría la pena investigar los aspectos constitucionales, como los componentes genéticos que darían lugar a respuestas modificadas en la receptividad o producción de melatonina, o incluso desencadenantes agudos o crónicos que podrían requerir alteraciones en los requisitos de melatonina, como aumento de la inflamación, exposiciones tóxicas, eventos estresantes y otros. En lo que respecta a los sistemas corporales, todos pueden verse afectados mecánicamente y, en última instancia, dar lugar a las correspondientes condiciones clínicas. Finalmente, quizás lo más importante sea una evaluación de los factores del estilo de vida, como los hábitos y patrones de sueño, las influencias de la actividad física sobre el estrés oxidativo o la inflamación, el papel de la melatonina en la dieta y a través de la suplementación, los impactos del estrés en el sistema psiconeuroendocrino y la modificación de la respuesta. a través de modalidades como la meditación, la respiración y las artes creativas, y una consideración de las relaciones personales y el cultivo de una comunidad saludable para la salud y el bienestar. Un resumen de estos elementos se puede encontrar en la Tabla 7.

Prueba de laboratorio

Desde una perspectiva clínica, evaluar los niveles de melatonina sistémica es difícil. Se recolectan muestras de melatonina salival por la noche para determinar el momento de aparición de la melatonina, lo que se denomina "inicio de melatonina con luz tenue" (DLMO). El metabolito urinario de la melatonina, 6-sulfatoximelatonina, se puede medir en la orina de la mañana para evaluar la melatonina acumulada durante la noche. También se pueden recolectar muestras de sangre, que muestran los niveles de melatonina en tiempo real, y es una medida más sensible, por lo que se prefiere en casos de niveles bajos de melatonina.

Los laboratorios de rutina no suelen ofrecer este tipo de pruebas y, entre los laboratorios especializados que ofrecen estas evaluaciones, existen algunos factores de confusión a considerar:

(1) *Exposición a la luz*: Los resultados serán variables y potencialmente influenciados por las condiciones de luz. Dado que la luz suprime fuertemente la melatonina, la prueba no arrojará muchos datos útiles con la iluminación normal del hogar. Simplemente reflejará los niveles suprimidos esperados en la iluminación eléctrica. Para las pruebas, se recomienda que los niveles de luz sean <30 lux durante cuatro a siete horas antes de acostarse y, si es posible, exponerse a la luz roja. La importancia de estar en condiciones de poca luz no suele comunicarse en las instrucciones para los pacientes ni es ampliamente conocida por los profesionales de la salud;

(2) *Momento*: Para obtener información sobre el tiempo de aparición de la melatonina del paciente, es necesario recolecte muestras cada treinta o sesenta minutos durante cuatro a siete horas en condiciones de poca luz;

(3) *Dieta*: Todavía no hay datos suficientes sobre cómo la dieta (exógena) y el intestino/pineal Las fuentes (endógenas) de melatonina interactúan y cómo las mediciones podrían verse implicadas por posibles interferencias entre las entradas de melatonina. Para reducir el riesgo de imprecisiones, el paciente debería al menos abstenerse de fuentes dietéticas de melatonina; sin embargo, esto no siempre es práctico y muchos alimentos contienen melatonina. Además, el momento de comer y el de dormir pueden influir en los niveles de melatonina, al igual que el ayuno intermitente. Aún no está claro cómo la ingesta de alimentos (tipos de alimentos, distribución de macronutrientes, horario) durante el día puede alterar la secreción de melatonina de la glándula pineal durante la noche;

(4) *Otros factores*: Estación del año, actividad física, edad, sexo, factores genéticos relacionados con la El volumen de la glándula pineal activa y posiblemente la postura en el momento de la recolección de la muestra pueden influir en los niveles de melatonina.³²³].

Tabla 7. Un marco clínico general para la evaluación de la melatonina.

Aspecto clínico	Consideraciones
<i>Constitución</i>	
<i>genes,</i> <i>Epigenética de la vida temprana</i>	Variantes genéticas relacionadas con la actividad del receptor, exposición temprana a la melatonina a través de la leche materna
<i>Influencias condicionales</i>	
<i>Aguda y/o</i> <i>Desencadenantes crónicos</i>	Eventos estresantes, episodios de sueño de mala calidad, viajes a través de zonas horarias, desfase horario, citocinas inflamatorias por lesiones o enfermedades, estrés oxidativo por exposiciones tóxicas, trabajo por turnos, desregulación apetito, disbiosis, artificial, luz azul por la noche, oscuridad insuficiente por la noche, insuficiente Luz de la mañana, dieta inflamatoria altamente procesada.
<i>Sistemas corporales</i>	
<i>La salud ósea</i>	La melatonina puede ayudar en el equilibrio de los osteoblastos y los osteoclastos para mejorar la densidad mineral ósea. y estructura general.
<i>Cerebro y estado de ánimo</i>	La melatonina puede influir en la cognición y el estado de ánimo. Hay altos niveles de quinurenina en el cerebro. en la depresión.
<i>Transporte cardiovascular</i>	La melatonina se puede producir en múltiples partes del cuerpo, circular a los tejidos y cruzar el barrera hematoencefálica.
<i>desintoxicación</i>	La investigación preliminar sugiere que la melatonina puede ser útil para la eliminación de toxinas en el cerebro (p. ej., amiloide) a través del líquido glifático.
<i>Sistema endocrino</i>	La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal (y el tracto gastrointestinal), que se comunica con otras hormonas. Está interrelacionado bioquímicamente con su precursora, la serotonina, y desempeña un papel clave en el ritmo circadiano y los ciclos del sueño junto con otras hormonas (p. ej., cortisol, insulina) y neurotransmisores (p. ej., serotonina). Se encuentran cantidades mayores en niños con menor niveles nocturnos en la pubertad.
<i>Tracto gastrointestinal</i>	La melatonina se encuentra en la mucosa intestinal en niveles que superan los de la glándula pineal. se produce por células enterocromafines, con respuestas alteradas posprandialmente. Además, los estudios iniciales sugieren que puede influir en el microbioma intestinal.
<i>Inmunidad</i>	Según datos históricos, la melatonina es más conocida como un potente antioxidante y antiinflamatorio. agente. Las investigaciones sugieren que tiene actividad quimiopreventiva y supresora de tumores.
<i>Metabolismo</i>	La melatonina puede proteger las mitocondrias del estrés oxidativo debido a su capacidad para cruzar el membrana mitocondrial.
<i>Factores de estilo de vida</i>	
<i>Dormir y relajarse</i>	Alinear los ritmos día-noche ayudará a garantizar niveles saludables de melatonina. Garantizar que se practique la higiene del sueño, en particular mantener una habitación oscura y fresca para dormir. Usar bloqueador de luz azul Los anteojos antes de acostarse pueden ayudar a establecer un mejor tono rítmico, un mejor sueño y menos Reducción de la melatonina nocturna.
<i>Actividad física</i>	El ejercicio puede ayudar a aumentar la serotonina y la melatonina y dar como resultado menos derivaciones a través del sistema nervioso central. vía de la quinurenina.
<i>Nutrición</i>	La melatonina se encuentra en fuentes dietéticas tanto animales como vegetales. Los alimentos que contienen triptófano pueden Modula los niveles de melatonina debido a la conversión de triptófano en melatonina. La suplementación dietética también podría implementarse de forma aguda, como en el caso del desfase horario, o de forma más crónica. en dosis más bajas para quienes trabajan por turnos.
<i>Regulación del estrés y resiliencia</i>	El cortisol está inversamente relacionado con la melatonina. La regulación positiva de la vía de la quinurenina se puede observar en eventos estresantes. El uso de la meditación, las actividades calmantes, el trabajo corporal y las artes creativas pueden ayudar. cultivar una mejor respuesta al estrés y, en última instancia, la resiliencia.

En resumen, hay muchas variables a considerar en una evaluación de laboratorio que pueden generar imprecisiones. Además, dado que no es probable que las personas adopten el estilo de vida de estar en condiciones de poca luz nocturna, la utilidad de dicha prueba parece limitada a menos que el médico quiera verificar que la glándula pineal del paciente puede producir melatonina cuando se encuentra en condiciones de poca luz.

5. Conclusiones

En general, la melatonina es un compuesto intrigante, no muy diferente de la vitamina D, que tiene actividad pleiotrópica y responde a los ciclos de luz y oscuridad. Desde una perspectiva científica, la melatonina actúa como un poderoso antioxidante que puede cruzar la barrera hematoencefálica, inhibir la inflamación e interactuar con el microbioma intestinal. Desde un punto de vista clínico, el desequilibrio de la melatonina puede indicar una "deficiencia de oscuridad" de la misma manera que la vitamina D puede inferir si alguien tiene o no una "deficiencia de luz".

Hasta cierto punto, se ha malinterpretado la melatonina como una ayuda para dormir. Se ha demostrado que tiene efectos sistémicos a través de sus mecanismos de acción y, en última instancia, tiene el potencial de tener un impacto significativo en las etiologías de múltiples enfermedades crónicas. Se necesitan más investigaciones clínicas para comprender mejor los efectos de la melatonina a partir de la ingesta dietética y cómo se ve influenciada por variantes genéticas y receptores, así como su metabolismo, metabolitos y evaluaciones de laboratorio. Cuando se trata de fuentes suplementarias, la fitomelatonina puede tener mayor eficacia y presentar una opción más sostenible y poco tóxica en comparación con los formatos sintéticos de melatonina. Por último, los hábitos de estilo de vida, como una exposición adecuada a la luz y la oscuridad y menos luz azul por la noche, también son útiles para establecer niveles saludables de melatonina. Con base en todos estos factores, los médicos pueden elaborar recomendaciones de nutrición y estilo de vida para optimizar la melatonina para sus pacientes (ver Figura 10).

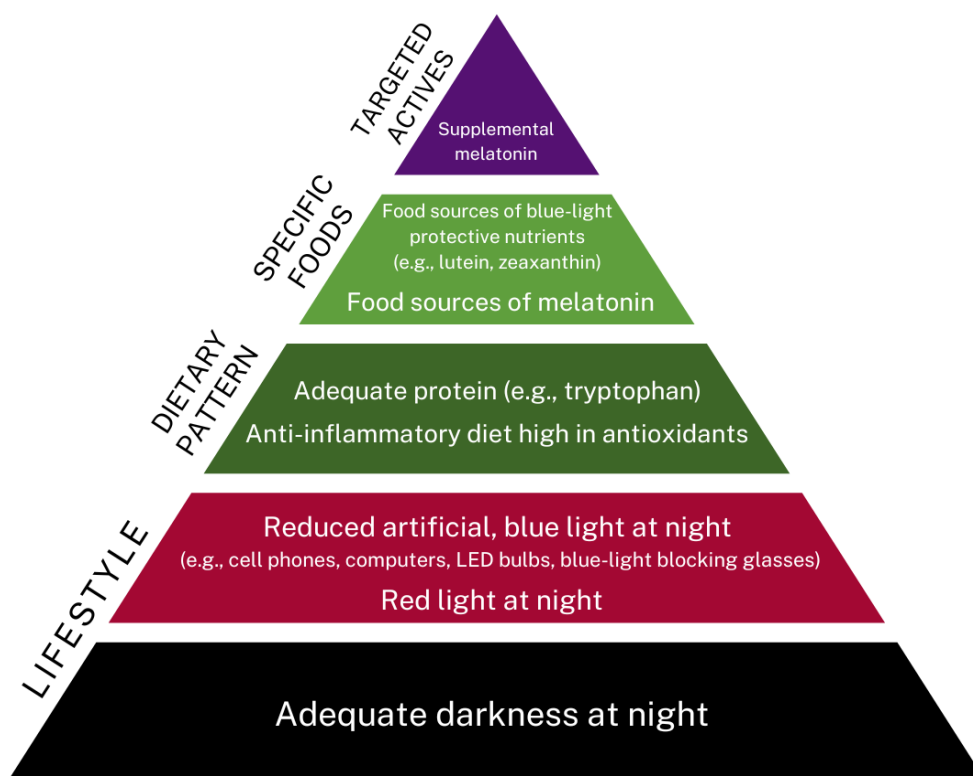


Figura 10. Un enfoque integral de nutrición y estilo de vida para optimizar la melatonina. Hay varios aspectos para garantizar niveles saludables de melatonina, incluidas modificaciones en el estilo de vida que implican exposición a la luz, selección de patrones dietéticos y alimentos específicos y, cuando sea necesario, fuentes suplementarias específicas. Gráfico creado con Canva.com, consultado el 27 de julio de 2022.

En el futuro, desde una perspectiva clínica, seguirá siendo cada vez más importante identificar cómo la melatonina aborda las necesidades fisiológicas de un individuo, teniendo en cuenta la dieta, los medicamentos, los suplementos dietéticos y el estilo de vida.

Contribuciones de autor: Conceptualización, DMM, MH y JF; redacción: preparación del borrador original, MH, DMM, CBS, MF y CD; redacción: revisión y edición, DMM, MH, CD, MF, CBS y JF. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Fondos: Esta revisión fue financiada por Symphony Natural Health, fabricante del suplemento dietético de fitomelatonina, Herbatonin.®.

Declaración de la Junta de Revisión Institucional: No aplica.

Declaración de consentimiento informado: No aplica.

Declaración de disponibilidad de datos: No aplica.

Expresiones de gratitud: Los autores desean agradecer a Henry O. Meissner, del Instituto Nacional de Medicina Complementaria de la Universidad Western Sydney e Investigación Terapéutica, TTD International Pty Ltd., por su impecable investigación en el área de la fitomelatonina, y a Tori Hudson, ND, por su revisión del artículo.

Conflictos de interés: Todos los autores son contratistas independientes o tienen un interés comercial en Symphony Natural Health, una entidad comercial que vende melatonina en los canales minoristas y profesionales de la salud.

Referencias

1. Wunsch, N.-G. Ventas de Melatonina 2020. 2021. Disponible online: <https://www.statista.com/statistics/1267421/ventas-de-melatoninin-the-united-states/> (consultado el 31 de julio de 2022).
2. Celestin, MN; Musteata, FM Impacto de los cambios en las concentraciones libres y la unión de fármacos a proteínas en los regímenes de dosificación de fármacos en poblaciones especiales y estados patológicos. *J. Farmacéutica. Ciencia*. **2021**, *110*, 3331–3344. [Referencia cruzada] [PubMed]
3. Garaulet, M.; GRAMOomez-abellanorte, p.; Rubio-Sastre, P.; Madrid, JA; Saxena, R.; Scheer, FA La variante común de riesgo de diabetes tipo 2 en MTNR1B empeora el efecto nocivo de la melatonina sobre la tolerancia a la glucosa en humanos. *Metabolismo* **2015**, *64*, 1650–1657. [Referencia cruzada] [PubMed]
4. Pandi-Perumal, SR; Srinivasan, V.; Maestroni, GJ; Cardinali, DP; Poeggeler, B.; Hardeland, R. Melatonina: ¿la señal biológica más versátil de la naturaleza? *febrero. J.* **2006**, *273*, 2813–2838. [Referencia cruzada]
5. Chen, CQ; Fichna, J.; Bashashati, M.; Li, YY; Storr, M. Distribución, función y papel fisiológico de la melatonina en la parte inferior del intestino. *Mundo J. Gastroenterol.* **2011**, *17*, 3888–3898. [Referencia cruzada]
6. Mahmood, D. Efectos pleiotrópicos de la melatonina. *Res. de drogas*. **2019**, *69*, 65–74. [Referencia cruzada] [PubMed]
7. Rivkees, SA Desarrollo del ritmo circadiano. Aspectos básicos y clínicos. *Pediatría. Clínico. N. Am.* **1997**, *44*, 467–487. [Referencia cruzada]
8. Caba-Flores, MD; Ramos-Ligonio, A.; Camacho Morales, A.; Mercadoinez-Valenzuela, C.; Viveros-Contreras, R.; Caba, M. La leche materna y la importancia de la crononutrición. *Frente. Nutrición*. **2022**, *9*, 867507. [Referencia cruzada]
9. Crowley, SJ; Acebo, C.; Carskadon, MA Pubertad humana: perfiles de melatonina salival en condiciones constantes. *Desarrollo. Psicobiol.* **2012**, *54*, 468–473. [Referencia cruzada]
10. Grivas, tuberculosis; Savvidou, OD Melatonina la “luz de la noche” en biología humana y escoliosis idiopática adolescente. *Escoliosis* **2007**, *2*, 6. [Referencia cruzada]
11. Karasek, M.; Winczyk, K. Melatonina en humanos. *J. Physiol. Farmacéutico*. **2006**, *57*(Supl. 5), 19–39.
12. Maas, MB; Lizza, BD; Abbott, SM; Liotta, EM; Gendy, M.; Eed, J.; Naidech, AM; Reid, KJ; Zee, Factores de PC que alteran los ritmos de secreción de melatonina durante una enfermedad crítica. *Crítico. Cuidado médico*. **2020**, *48*, 854–861. [Referencia cruzada] [PubMed]
13. Kubota, T.; Uchiyama, M.; Suzuki, H.; Shibui, K.; Kim, K.; Bronceado, X.; Tagaya, H.; Okawa, M.; Inoue, S. Efectos de la luz brillante nocturna sobre la melatonina de la saliva, la temperatura corporal central y los ritmos de propensión al sueño en sujetos humanos. *Neurociencias. Res.* **2002**, *42*, 115–122. [Referencia cruzada]
14. Muñoz-Hoyos, A.; Helechoandez-garcia, JM; Molina-Carballo, A.; Macicomo, M.; Escamas, G.; Ruiz-Cosano, C.; Acuña-Castroviejo, D. Efecto de la clonidina sobre la ACTH, cortisol y melatonina plasmática en niños. *J. Pineal Res.* **2000**, *29*, 48–53. [Referencia cruzada] [PubMed]
15. Nikolaev, G.; Robeva, R.; Konakchieva, R. Señalización celular activada por receptores de melatonina de membrana en fisiología y enfermedades. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2021**, *23*, 471. [Referencia cruzada]
16. Bronceado, DX; Xu, B.; Zhou, X.; Reiter, RJ Calcificación pineal, producción de melatonina, envejecimiento, consecuencias para la salud asociadas y rejuvenecimiento de la glándula pineal. *Moléculas* **2018**, *23*, 301. [Referencia cruzada] [PubMed]
17. Liu, L.; Labani, N.; Cecón, E.; Jockers, R. Proteínas objetivo de la melatonina: ¿demasiadas o insuficientes? *Frente. Endocrinol.* **2019**, *10*, 791. [Referencia cruzada] [PubMed]
18. Colmillo, N.; Hu, C.; Sol, W.; Xu, Y.; Chico.; Wu, L.; Peng, Q.; Reiter, RJ; Liu, L. Identificación de un nuevo receptor nuclear de unión a melatonina: receptor de vitamina D. *J. Pineal Res.* **2020**, *68*, e12618. [Referencia cruzada] [PubMed]
19. Meng, X.; Li, Y.; Li, S.; Zhou, Y.; Gan, RY; Xu, DP; Li, HB Fuentes dietéticas y bioactividades de la melatonina. *Nutrientes* **2017**, *9*, 367. [Referencia cruzada] [PubMed]
20. Sharbatoghli, M.; Rezazadeh Valojerdi, M.; Bahadori, MH; Salman Yazdi, R.; Ghaleño, LR La relación entre la melatonina seminal con los parámetros del esperma, la fragmentación del ADN y la madurez nuclear en candidatos a inyección intracitoplasmática de espermatozoides. *Celda J.* **2015**, *17*, 547–553. [Referencia cruzada]
21. Wacker, M.; Holick, MF Luz solar y vitamina D: una perspectiva global para la salud. *Dermato-endocrinología* **2013**, *5*, 51–108. [Referencia cruzada]

22. Rusanova, I.; Mercadoinez-Ruiz, L.; Florido, J.; rodriguez-Santana, C.; Guerra-Librero, A.; Acuña-Castroviejo, D.; Escames, G. Efectos protectores de la melatonina en la piel: perspectivas de futuro. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2019**, *20*, 4948. [Referencia cruzada] [PubMed]
23. Gitto, E.; Bronceado, DX; Reiter, RJ; Karbownik, M.; Manchester, LC; Cuzzocrea, S.; Fulia, F.; Barberi, I. Acciones antioxidantes individuales y sinérgicas de la melatonina: estudios con vitamina E, vitamina C, glutatión y deferoxamina (desferoxamina) en homogeneizados de hígado de rata. *J. Farmacéutica. Farmacéutico*. **2001**, *53*, 1393-1401. [Referencia cruzada] [PubMed]
24. Bronceado, DX; Manchester, LC; Terrón, diputado; Flores, LJ; Reiter, RJ Una molécula, muchos derivados: ¿una interacción interminable de la melatonina con especies reactivas de oxígeno y nitrógeno? *J. Pineal Res*. **2007**, *42*, 28-42. [Referencia cruzada] [PubMed]
25. Bronceado, DX; Manchester, LC; Esteban-Zubero, E.; Zhou, Z.; Reiter, RJ La melatonina como antioxidante endógeno potente e inducible: síntesis y metabolismo. *Moléculas* **2015**, *20*, 18886-18906. [Referencia cruzada] [PubMed]
26. Loh, D.; Reiter, RJ Melatonina: Regulación de condensados biomoleculares en trastornos neurodegenerativos. *Antioxidantes* **2021**, *10*, 1483. [Referencia cruzada]
27. Mocayar Maron, FJ; Ferder, L.; Reiter, RJ; Manucha, W. Protección mitocondrial diaria y estacional: desentrañando posibles mecanismos comunes que involucran la vitamina D y la melatonina. *J. Bioquímica de esteroides. Mol. Biol*. **2020**, *199*, 105595. [Referencia cruzada]
28. Watad, A.; Azrielant, S.; Bragazzi, Países Bajos; Sharif, K.; David, P.; Katz, I.; Aljadef, G.; Quaresma, M.; Tanay, G.; Adawi, M.; et al. Estacionalidad y enfermedades autoinmunes: la contribución de las cuatro estaciones al mosaico de la autoinmunidad. *J. Autoimmune*. **2017**, *82*, 13-30. [Referencia cruzada]
29. Favero, G.; Franceschetti, L.; Bonomini, F.; Rodella, LF; Rezzani, R. La melatonina como agente antiinflamatorio que modula la activación del inflammasoma. *En t. J. Endocrinol*. **2017**, *2017*, 1835195. [Referencia cruzada]
30. D'Angelo, G.; Chimenz, R.; Reiter, RJ; Gitto, E. Uso de melatonina en enfermedades neonatales relacionadas con el estrés oxidativo. *Antioxidantes* **2020**, *9*, 477. [Referencia cruzada]
31. Ighodaro, OM Antioxidantes de defensa de primera línea: superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX): su papel fundamental en toda la red de defensa antioxidante. *Alex. J. Med*. **2018**, *54*, 287-293. [Referencia cruzada]
32. Chitimus, DM; Popescu, señor; Voiculescu, SE; Panaitescu, AM; Pablo, B.; Zagrean, L.; Zagrean, AM Impacto de la melatonina en la reprogramación antioxidante y antiinflamatoria en la homeostasis y las enfermedades. *Biomoléculas* **2020**, *10*, 1211. [Referencia cruzada] [PubMed]
33. Hardeland, R. Envejecimiento, melatonina y las redes pro y antiinflamatorias. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2019**, *20*, 1223. [Referencia cruzada]
34. Kukula-Koch, W.; Sz wajgier, D.; Gaweł-Bęben, K.; Strzepak-Gomołka, M.; Glowniak, K.; Meissner, HO ¿Es el complejo de fitomelatonina mejor que la melatonina sintética? La evaluación de las propiedades antirradicales y antiinflamatorias. *Moléculas* **2021**, *26*, 6087. [Referencia cruzada] [PubMed]
35. Bronceado, DX; Reiter, RJ Mitocondria: El lugar de nacimiento, el campo de batalla y el lugar del metabolismo de la melatonina en las células. *Melatonina Res.* **2019**, *2*, 44-66. [Referencia cruzada]
36. Reiter, RJ; Bronceado, DX; Rosales-Corral, S.; Galán, A.; Zhou, XJ; Xu, B. Mitocondria: orgánulos centrales para las acciones antioxidantes y antienvejecimiento de la melatonina. *Moléculas* **2018**, *23*, 509. [Referencia cruzada] [PubMed]
37. Zhang, B.; Chen, T.; Cao, M.; Yuan, C.; Reiter, RJ; Zhao, Z.; Zhao, Y.; Chen, L.; Fan, W.; Wang, X.; et al. La disbiosis de la microbiota intestinal inducida por la disminución de la melatonina endógena media en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y la obesidad. *Frente. Inmunol.* **2022**, *13*, 900132. [Referencia cruzada]
38. Laborda-Illanes, A.; Sa Sánchez-Alcoholado, L.; Boutriqu, S.; Plaza-Andrades, I.; Peralta-Linero, J.; Alba, E.; gonzalez-gonzalez, A.; Queipo-Ortuño, MI Un nuevo paradigma en la relación entre la melatonina y el cáncer de mama: la microbiota intestinal identificada como un posible agente regulador. *Cánceres* **2021**, *13*, 3141. [Referencia cruzada]
39. Rezzani, R.; Franco, C.; Franceschetti, L.; gianò, METRO.; Favero, G. Un enfoque en las células enterocromafines entre las células enteroendocrinas: localización, morfología y función. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2022**, *23*, 3758. [Referencia cruzada]
40. Yasmín, F.; Sutradhar, S.; Das, P.; Mukherjee, S. Gut melatonina: un candidato potente en el viaje diversificado de la investigación de la melatonina. *Comp. general. Endocrinol*. **2021**, *303*, 113693. [Referencia cruzada]
41. Fowler, S.; Hoedt, CE; Talley, Nueva Jersey; Keely, S.; Quemaduras, ritmos circadianos GL y metabolismo de la melatonina en pacientes con trastornos de las interacciones intestino-cerebro. *Frente. Neurociencias*. **2022**, *dieciséis*, 825246. [Referencia cruzada]
42. Majka, J.; Wierdak, M.; Brzozowska, I.; Magierowski, M.; Szlachcic, A.; Wojcik, D.; Kwecien, S.; Magierowska, K.; Zagajewski, J.; Brzozowski, T. Melatonina en la prevención de la secuencia desde la esofagitis por reflujo hasta el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago: perspectivas experimentales y clínicas. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2018**, *19*, 2033. [Referencia cruzada] [PubMed]
43. Kanova, M.; Kohout, P. Triptófano: un papel único en los enfermos críticos. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2021**, *22*, 11714. [Referencia cruzada] [PubMed]
44. Bantounou, M.; Plascevic, J.; Galley, HF Melatonina y Compuestos Relacionados: Acciones Antioxidantes y Antiinflamatorias. *Antioxidantes* **2022**, *11*, 532. [Referencia cruzada] [PubMed]
45. Wang, T.; Wang, Z.; Cao, J.; Dong y.; Chen, Y. La melatonina previene la disbiosis de la microbiota intestinal en ratones con sueño restringido al mejorar el estrés oxidativo e inhibir la inflamación. *Arabia J. Gastroenterol*. **2022**, *28*, 209-217. [Referencia cruzada]
46. Park, YS; Kim, SH; Parque, JW; Kho, Y.; Seok, relaciones públicas; Shin, JH; Choi, YJ; junio, JH; Jung, HC; Kim, EK La melatonina en el colon modula la microbiota intestinal en respuesta al estrés y la falta de sueño. *Res. de interés*. **2020**, *18*, 325-336. [Referencia cruzada]
47. Scott, MB; Estiramiento, AK; McCullagh, JSO Polifenoles: biodisponibilidad, interacciones del microbioma y efectos celulares sobre la salud en humanos y animales. *Patógenos* **2022**, *11*, 770. [Referencia cruzada]
48. Tascioglu Aliyev, A.; Panieri, E.; Stepanić, V.; Gurer-Orhan, H.; Saso, L. Participación de NRF2 en el cáncer de mama y posible papel terapéutico de los polifenoles y la melatonina. *Moléculas* **2021**, *26*, 1853. [Referencia cruzada]

49. Labban, S.; Alghamdi, BS; Alshehri, FS; Kurdi, M. Efectos de la melatonina y el resveratrol sobre la memoria de reconocimiento y el desempeño de evitación pasiva en un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer. *Comportamiento. Res. cerebral*. **2021**, *402*, 113100. [Referencia cruzada]
50. Seoane-Viaño, I.; GRAMOomez-Lado, N.; Iazare-Iglesias, H.; Rey-Bretal, D.; Lamela-Gomez, yo.; Otero-Espinar, FJ; Blanco-Mmindez, J.; Hormigáñez-Lopez, JR; Pombo-Pasin, M.; Aguiar, P.; et al. Evaluación de la actividad terapéutica de la melatonina y el resveratrol en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: un estudio longitudinal PET/CT en un modelo animal. *En t. J. Farmacéutica*. **2019**, *572*, 118713. [Referencia cruzada]
51. Marhuenda, J.; Medina, S.; Mercadoindez-hernandez, P.; Arina, S.; Zafrilla, P.; Mulero, J.; Oger, C.; Galán, JM; Durand, T.; solana, A.; et al. Efecto de la ingesta dietética de vinos ricos en melatonina e hidroxitirosol por voluntarias sanas sobre las oxilipinas sistémicas relacionadas con los lipídicos. *Función alimentaria*. **2017**, *8*, 3745–3757. [Referencia cruzada]
52. Elba, H.; Esrefoglu, M.; Vardi, N.; Taslidere, E.; Ozerol, E.; Tanbek, K. La melatonina, la quercetina y el resveratrol atenúan la lesión hepatocelular oxidativa en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina. *Tararear. Exp. Toxicol.* **2015**, *34*, 859–868. [Referencia cruzada] [PubMed]
53. Zhang, L.; Ey, Wu, X.; Zhao, G.; Zhang, K.; Yang, CS; Reiter, RJ; Zhang, J. Melatonina y (-)-epigallocatequina-3-galato: socios en la lucha contra el cáncer. *Células* **2019**, *8*, 745. [Referencia cruzada] [PubMed]
54. Chatree, V.; Singh, K.; Singh, K.; Goel, A.; Maity, A.; Lone, A. Una revisión exhaustiva sobre la modulación de las vías de señalización SIRT1 en el sistema inmunológico de pacientes con COVID-19 mediante melatonina fitoterapéutica y epigallocatequina-3-galato. *J. Bioquímica de alimentos*. **2022**, e14259. [Referencia cruzada] [PubMed]
55. Ferlazzo, N.; Andolina, G.; Cannata, A.; Costanzo, MG; Rizzo, V.; actualò, METRO.; Ientile, R.; Caccamo, D. ¿Es la melatonina la cornucopia del siglo XXI? *Antioxidantes* **2020**, *9*, 1088. [Referencia cruzada] [PubMed]
56. Maffei, ME 5-Hidroxitriptófano (5-HTP): aparición natural, análisis, biosíntesis, biotecnología, fisiología y toxicología. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2020**, *22*, 181. [Referencia cruzada]
57. Reiter, RJ; Manchester, LC; Tan, DX Neurotoxinas: Mecanismos de radicales libres y protección de la melatonina. *actual. Neurofarmacol.* **2010**, *8*, 194–210. [Referencia cruzada]
58. Brinkmann, V.; Ale-Agha, N.; Haendeler, J.; Ventura, N. El receptor de hidrocarburos arilo (AhR) en el proceso de envejecimiento: otro papel desconcertante de este factor de transcripción altamente conservado. *Frente. Fisiol.* **2019**, *10*, 1561. [Referencia cruzada]
59. Fila, M.; Chojnacki, J.; Pawlowska, E.; Szczepanska, J.; Chojnacki, C.; Blasiak, J. Vía de la quinurenina del metabolismo del triptófano en la migraña y los trastornos gastrointestinales funcionales. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2021**, *22*, 10134. [Referencia cruzada]
60. Escames, G.; Iopez, A.; Garcia, JA; Garcia, L.; Acuña-Castroviejo, D.; Garcia, JJ; Iopez, LC El papel de las mitocondrias en el envejecimiento cerebral y los efectos de la melatonina. *actual. Neurofarmacol.* **2010**, *8*, 182–193. [Referencia cruzada]
61. Reiter, RJ; Sharma, R.; Rosales-Corral, S.; de Mange, J.; Phillips, WT; Bronceado, DX; Bitar, RD Melatonina en el líquido cefalorraquídeo ventricular y subaracnoideo: su función en la red glifática neural y su importancia biológica para la salud neurocognitiva. *Bioquímica. Biofísica. Res. Comunitario*. **2022**, *605*, 70–81. [Referencia cruzada]
62. Olcese, JM; Cao, C.; Mori, T.; Mamcarz, MB; Maxwell, A.; Runfeldt, MJ; Wang, L.; Zhang, C.; Lin, X.; Zhang, G.; et al. Protección contra déficits cognitivos y marcadores de neurodegeneración mediante la administración oral a largo plazo de melatonina en un modelo transgénico de enfermedad de Alzheimer. *J. Pineal Res.* **2009**, *47*, 82–96. [Referencia cruzada] [PubMed]
63. Srinivasan, V.; Spence, DW; Pandi-Perumal, SR; marrón, gerente general; Cardinali, DP Melatonina en la disfunción mitocondrial y trastornos relacionados. *En t. J. Enfermedad de Alzheimer*. **2011**, *2011*, 326320. [Referencia cruzada] [PubMed]
64. Ashton, A.; Fomentar, RG; Jagannath, A. Arrastre fótico del sistema circadiano. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2022**, *23*, 729. [Referencia cruzada]
65. Burgess, HJ; Revell, VL; Molina, TA; Eastman, CI Curvas de respuesta de fase humana para tres días de melatonina diaria: 0,5 mg frente a 3,0 mg. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *95*, 3325–3331. [Referencia cruzada] [PubMed]
66. Sateia, Trastornos de MJ. *En Internacional. Clasificación de los trastornos del sueño*, 3ª ed.; Academia Estadounidense de Medicina del Sueño: Darien, IL, EE. UU., 2014.
67. Barrena, RR; Burgess, HJ; Emens, JS; Deriy, LV; Thomas, SM; Sharkey, KM Guía de práctica clínica para el tratamiento de los trastornos del ritmo circadiano intrínseco del sueño-vigilia: trastorno avanzado de la fase de sueño-vigilia (ASWPD), trastorno de la fase tardía de sueño-vigilia (DSWPD), trastorno del ritmo de sueño-vigilia fuera de las 24 horas (N24SWD)) y el trastorno del ritmo irregular del sueño y la vigilia (ISWRD). Una actualización para 2015: Guía de práctica clínica de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño. *J. Clin. Dormir Med.* **2015**, *11*, 1199–1236. [Referencia cruzada]
68. Iguichi, H.; Kato, KI; Ibayashi, H. Reducción dependiente de la edad de las concentraciones séricas de melatonina en sujetos humanos sanos. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2000**, *92*, 27–29. [Referencia cruzada]
69. Knutsson, A. Trastornos de salud de los trabajadores por turnos. *Ocupar. Medicina*. **2003**, *53*, 103–108. [Referencia cruzada]
70. Zee, PC; Goldstein, CA Tratamiento del trastorno del trabajo por turnos y el desfase horario. *actual. Tratar. Opciones. Neurol.* **2010**, *12*, 396–411. [Referencia cruzada]
71. Morgenthaler, TI; Lee-Chiong, T.; Alessi, C.; Friedman, L.; Aurora, enfermera registrada; Boehlecke, B.; Marrón, T.; Chesson, AL, Jr.; Kapur, V.; Maganti, R.; et al. Parámetros prácticos para la evaluación clínica y el tratamiento de los trastornos del ritmo circadiano del sueño. Un informe de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño. *Dormir* **2007**, *30*, 1445–1459. [Referencia cruzada]
72. Sletten, TL; Magee, M.; Murray, JM; Gordon, CJ; Lovato, N.; Kennaway, DJ; Gwini, SM; Bartlett, DJ; Lockley, suroeste; Falta, LC; et al. Eficacia de la melatonina con la programación conductual del sueño-vigilia para el trastorno de la fase retardada del sueño-vigilia: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. *PLoS Med.* **2018**, *15*, e1002587. [Referencia cruzada]
73. Srinivasan, V.; Spence, DW; Pandi-Perumal, SR; Trakht, I.; Cardinali, DP Jet lag: uso terapéutico de la melatonina y posible aplicación de análogos de la melatonina. *Viajar. Medicina. Infectar. Dis.* **2008**, *6*, 17–28. [Referencia cruzada] [PubMed]
74. Herxheimer, A.; Petrie, KJ Melatonina para la prevención y el tratamiento del desfase horario. *Sistema de base de datos Cochrane. Rdo.* **2002**, *2*, Cd001520. [Referencia cruzada] [PubMed]

75. Janse van Rensburg, DC; Jansen van Rensburg, A.; Fowler, PM; Bender, AM; Stevens, D.; Sullivan, KO; Fullagar, HHK; Alonso, JM; Biggins, M.; Claassen-Smithers, A.; et al. Gestión de la fatiga en los viajes y el desfase horario en los atletas: una revisión y una declaración de consenso. *Medicina deportiva*. **2021**, *51*, 2029-2050. [Referencia cruzada] [PubMed]
76. Centro Nacional de Salud Complementaria e Integrativa. Trastornos del sueño: en profundidad. 2015. Disponible en línea: <https://www.nccih.nih.gov/health/sleep-disorders-in-profundo> (consultado el 31 de julio de 2022).
77. Haack, M.; Simpson, N.; Sethna, N.; Kaur, S.; Mullington, J. Deficiencia del sueño y dolor crónico: posibles mecanismos subyacentes e implicaciones clínicas. *Neuropsicofarmacología* **2020**, *45*, 205–216. [Referencia cruzada]
78. Irwin, señor; Opp, MR Sleep Health: regulación recíproca del sueño y la inmunidad innata. *Neuropsicofarmacología* **2017**, *42*, 129-155. [Referencia cruzada]
79. De Nys, L.; Anderson, K.; Ofosu, EF; Ryde, GC; Connelly, J.; Whittaker, AC Los efectos de la actividad física sobre el cortisol y el sueño: una revisión sistemática y un metanálisis. *Psiconeuroendocrinología* **2022**, *143*, 105843. [Referencia cruzada]
80. Kline, CE; Salón, MH; Buysse, DJ; Serio, CP; Church, TS La mala calidad del sueño se asocia con la resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas con y sin síndrome metabólico. *Metab. Sindr. Relacionado. Desorden*. **2018**, *dieciséis*, 183–189. [Referencia cruzada]
81. Sondrup, N.; Termansen, AD; Eriksen, JN; Hjorth, MF; Færch, K.; Klingenberg, L.; Quist, JS Efectos de la manipulación del sueño sobre los marcadores de sensibilidad a la insulina: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Dormir Med. Rdo*. **2022**, *62*, 101594. [Referencia cruzada]
82. Rahman, HH; Niemann, D.; Yusuf, KK Asociación de arsénico urinario y trastornos del sueño en la población de EE. UU.: NHANES 2015-2016. *Reinar. Ciencia. Contaminación. Res. En t*. **2022**, *29*, 5496–5504. [Referencia cruzada]
83. Shiue, I. El arsénico urinario, los pesticidas, los metales pesados, los ftalatos, los hidrocarburos poliaromáticos y los compuestos polifluoroalquilados se asocian con problemas de sueño en adultos: USA NHANES, 2005-2006. *Reinar. Ciencia. Contaminación. Res. En t*. **2017**, *24*, 3108–3116. [Referencia cruzada]
84. Morgenthaler, T.; Kramer, M.; Alessi, C.; Friedman, L.; Boehlecke, B.; Marrón, T.; Coleman, J.; Kapur, V.; Lee-Chiong, T.; Owens, J.; et al. Parámetros prácticos para el tratamiento psicológico y conductual del insomnio: una actualización. Informe de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño. *Dormir* **2006**, *29*, 1415-1419. [PubMed]
85. Brown, TM; Brainard, GC; Cajochén, C.; Czeisler, CA; Hanifin, JP; Lockley, suroeste; Lucas, RJ; Münch, M.; O'Hagan, JB; Peirson, SN; et al. Recomendaciones para la exposición a la luz interior durante el día, la tarde y la noche para apoyar mejor la fisiología, el sueño y la vigilia en adultos sanos. *PLoS Biol*. **2022**, *20*, e3001571. [Referencia cruzada] [PubMed]
86. Abedul, JN; Vanderheyden, WM La relación molecular entre el estrés y el insomnio. *Adv. Biol*. **2022**. [Referencia cruzada] [PubMed]
87. Sejbuk, M.; Mirończuk-Chodakowska, I.; Witkowska, AM Calidad del sueño: una revisión narrativa sobre la nutrición, los estimulantes y la actividad física como factores importantes. *Nutrientes* **2022**, *14*, 1912. [Referencia cruzada] [PubMed]
88. Zhang, Y.; Chen, C.; Lu, L.; Knutson, KL; Carnethon, señor; Mosca, ANUNCIO; Luo, J.; Haas, DM; Shikany, JM; Kahe, K. Asociación de la ingesta de magnesio con la duración y la calidad del sueño: hallazgos del estudio CARDIA. *Dormir* **2022**, *45*, zsab276. [Referencia cruzada]
89. Ikonte, CJ; Mun, JG; Reider, California; Conceder, RW; Mitmesser, SH Insuficiencia de micronutrientes durante el sueño breve: análisis de NHANES 2005-2016. *Nutrientes* **2019**, *11*, 2335. [Referencia cruzada]
90. Reid, K.; Van den Heuvel, C.; Dawson, D. Administración de melatonina durante el día: efectos sobre la temperatura central y la latencia de inicio del sueño. *J. Res. del sueño*. **1996**, *5*, 150-154. [Referencia cruzada]
91. Ferracioli-Oda, E.; Qawasmi, A.; Bloch, MH Metanálisis: Melatonina para el tratamiento de los trastornos primarios del sueño. *Enfocar* **2018**, *dieciséis*, 113–118. [Referencia cruzada]
92. Auld, F.; Maschauer, EL; Morrison, I.; Skene, DJ; Riha, RL Evidencia de la eficacia de la melatonina en el tratamiento de los trastornos primarios del sueño en adultos. *Dormir Med. Rdo*. **2017**, *34*, 10–22. [Referencia cruzada]
93. Duffy, JF; Wang, W.; Ronda, JM; Czeisler, CA Las dosis altas de melatonina aumentan la duración del sueño durante los episodios de sueño diurno y nocturno en adultos mayores. *J. Pineal Res*. **2022**, *73*, e12801. [Referencia cruzada] [PubMed]
94. Kunz, D.; Stotz, S.; Bes, F. Tratamiento del trastorno de conducta del sueño REM aislado utilizando melatonina como cronobiótico. *J. Pineal Res*. **2021**, *71*, e12759. [Referencia cruzada]
95. Aubin, S.; Kupers, R.; Ptitto, M.; Jennum, P. Perfiles de melatonina y cortisol en ausencia de percepción de la luz. *Comportamiento. Res. cerebral*. **2017**, *317*, 515–521. [Referencia cruzada] [PubMed]
96. Ostrin, LA Melatonina ocular y sistémica y la influencia de la exposición a la luz. *Clínico. Exp. Optomato*. **2019**, *102*, 99-108. [Referencia cruzada] [PubMed]
97. Aranda, ML; Fleitas, MFG; Diéguez, H.; Iaquinandí, A.; Sande, PH; Dorfman, D.; Rosenstein, RE La melatonina como recurso terapéutico para las enfermedades visuales inflamatorias. *actual. Neurofarmacol*. **2017**, *15*, 951–962. [Referencia cruzada] [PubMed]
98. Mercadoínez-Aguila, A.; Mercadoín-Gil, A.; Carpena-Torres, C.; Pastrana, C.; Carracedo, G. Influencia del ritmo circadiano en el ojo: importancia de la melatonina en el glaucoma. *Biomoléculas* **2021**, *11*, 340. [Referencia cruzada]
99. Gubin, D.; Weinert, D. Melatonina, ritmos circadianos y glaucoma: perspectiva actual. *Regeneración neuronal. Res*. **2022**, *17*, 1759-1760. [Referencia cruzada]
100. Rastmanesh, R. Potencial de la melatonina para tratar o prevenir la degeneración macular relacionada con la edad mediante la estimulación de la actividad de la telomerasa. *Medicina. Hipótesis* **2011**, *76*, 79–85. [Referencia cruzada]
101. Mehrzadi, S.; Hemati, K.; Reiter, RJ; Hosseinzadeh, A. Disfunción mitocondrial en la degeneración macular relacionada con la edad: la melatonina como tratamiento potencial. *Opinión de expertos. El r. Objetivos* **2020**, *24*, 359–378. [Referencia cruzada]
102. Lin, L.; Huang, QX; Yang, SS; Chu, J.; Wang, JZ; Tian, Q. Melatonina en la enfermedad de Alzheimer. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2013**, *14*, 14575–14593. [Referencia cruzada]

103. Roy, J.; Tsui, KC; Ng, J.; Hongo, ML; Lim, LW Regulación de la melatonina y la neurotransmisión en la enfermedad de Alzheimer. *En t. J. Mol. Ciencia*. **2021**, *22*, 6841. [Referencia cruzada]
104. Li, Y.; Zhang, J.; Wan, J.; Liu, A.; Sun, J. La melatonina regula el equilibrio de producción/eliminación de A β y la neurotoxicidad de A β : una posible molécula terapéutica para la enfermedad de Alzheimer. *Biomédica. Farmacóter*. **2020**, *132*, 110887. [Referencia cruzada] [PubMed]
105. Jean-Louis, G.; von Gizycki, H.; Zizi, F. Efectos de la melatonina sobre el sueño, el estado de ánimo y la cognición en personas mayores con deterioro cognitivo leve. *J. Pineal Res.* **1998**, *25*, 177–183. [Referencia cruzada] [PubMed]
106. Furio, AM; Brusco, LI; Cardinali, DP Posible valor terapéutico de la melatonina en el deterioro cognitivo leve: un estudio retrospectivo. *J. Pineal Res.* **2007**, *43*, 404–409. [Referencia cruzada] [PubMed]
107. Tractenberg, RE; Cantante, CM; Cummings, JL; Thal, LJ El Inventario de Trastornos del Sueño: Un instrumento para estudios de alteraciones del sueño en personas con enfermedad de Alzheimer. *J. Res. del sueño*. **2003**, *12*, 331–337. [Referencia cruzada] [PubMed]
108. Esteban, S.; Garau, C.; Aparicio, S.; Moranta, D.; Barceló, PAG.; Fiol, MA; Rial, R. El tratamiento crónico con melatonina y su precursor L-triptófano mejoran la neurotransmisión monoaminérgica y el comportamiento relacionado en el cerebro de rata envejecida. *J. Pineal Res.* **2010**, *48*, 170–177. [Referencia cruzada]
109. Gonçalves, AL; Martini Ferreira, A.; Ribeiro, RT; Zukerman, E.; Cipolla-Neto, J.; Peres, MF Ensayo clínico aleatorizado que compara melatonina 3 mg, amitriptilina 25 mg y placebo para la prevención de la migraña. *J. Neurol. Neurocirugía. Psiquiatría* **2016**, *87*, 1127–1132. [Referencia cruzada]
110. Gelfand, AA; Goadsby, PJ El papel de la melatonina en el tratamiento de los trastornos primarios de cefalea. *Dolor de cabeza* **2016**, *56*, 1257–1266. [Referencia cruzada]
111. Danilov, AB; Danilov, AB; Kurushina, OV; Shestel, EA; Zhivolupov, SA; Latysheva, NV Seguridad y eficacia de la melatonina en la cefalea tensional crónica: un programa de vigilancia posterior a la comercialización en el mundo real. *Dolor allí*. **2020**, *9*, 741–750. [Referencia cruzada]
112. Hurtuk, A.; Cúpula, C.; Holloman, CH; Wolfe, K.; Bien, DB; Dodson, EE; Jacob, A. Melatonina: ¿Puede detener el zumbido? *Ana. Otol. Rinol. Laringol.* **2011**, *120*, 433–440. [Referencia cruzada]
113. Checa-Ros, A.; Jermiz-Calero, A.; Molina-Carballo, A.; Campoy, C.; Muñoz-Hoyos, A. Evidencia actual sobre el papel del microbioma intestinal en la fisiopatología del TDAH y sus implicaciones terapéuticas. *Nutrientes* **2021**, *13*, 249. [Referencia cruzada] [PubMed]
114. Manto, D.; Smiths, M.; Jefe, M.; Miedema, I.; van Geijlswijk, I. Eficacia y seguridad de los suplementos de melatonina para el trastorno de la fase retardada del sueño-vigilia en niños: una descripción general. *Dormir Med. X* **2020**, *2*, 100022. [Referencia cruzada] [PubMed]
115. Avcil, S.; Uysal, P.; Yenisey, C.; Abas, BI Niveles elevados de melatonina en niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad: relación con el estrés oxidativo y nitrosativo. *J. Atten. Desorden*. **2021**, *25*, 693–703. [Referencia cruzada]
116. Melke, J.; Goubran Botros, H.; Casto, P.; Betancur, C.; Nygren, G.; Anckarsäter, H.; Rastam, M.; Ståhlberg, O.; Gillberg, IC; Delorme, R.; et al. Síntesis anormal de melatonina en los trastornos del espectro autista. *Mol. Psiquiatría* **2008**, *13*, 90–98. [Referencia cruzada] [PubMed]
117. Rana, M.; Kothare, S.; DeBassio, W. Evaluación y tratamiento de las anomalías del sueño en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista: una revisión. *J. Can. Acad. Niño Adolescente. Psiquiatría* **2021**, *30*, 25–35. [PubMed]
118. Rossignol, fiscal del distrito; Frye, RE Melatonina en los trastornos del espectro autista: una revisión sistemática y un metanálisis. *Desarrollo. Medicina. Niño. Neurol.* **2011**, *53*, 783–792. [Referencia cruzada] [PubMed]
119. Kozirog, M.; Poliwczak, AR; Duchnowicz, P.; Koter-Michalak, M.; Sikora, J.; Broncel, M. El tratamiento con melatonina mejora la presión arterial, el perfil lipídico y los parámetros de estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico. *J. Pineal Res.* **2011**, *50*, 261–266. [Referencia cruzada]
120. Lee, EK; Poon, P.; Yu, CP; Lee, VW; Chung, VC; Wong, SY Suplementos de melatonina oral de liberación controlada para la hipertensión y la hipertensión nocturna: una revisión sistemática y un metanálisis. *J. Clin. Hipertensos*. **2022**, *24*, 529–535. [Referencia cruzada]
121. Simko, F.; Baka, T.; Paulis, L.; Reiter, RJ Frecuencia cardíaca elevada y frecuencia cardíaca sin caída como objetivos potenciales para la melatonina: una revisión. *J. Pineal Res.* **2016**, *61*, 127–137. [Referencia cruzada]
122. Pandi-Perumal, SR; BaHammam, AS; Ojike, NI; Akinseye, OA; Kendzerska, T.; Pero también, K.; Dhandapany, PS; marrón, gerente general; Cardinali, DP Melatonina y enfermedad cardiovascular humana. *J. Cardiovasc. Farmacéutico. El r.* **2017**, *22*, 122–132. [Referencia cruzada]
123. Nduhirabandi, F.; Maarman, GJ Melatonina en la insuficiencia cardíaca: ¿una estrategia terapéutica prometedoras? *Moléculas* **2018**, *23*, 1819. [Referencia cruzada] [PubMed]
124. Cai, Z.; Klein, T.; Geenen, LW; Tu, L.; Tian, S.; van den Bosch, AE; de Rijke, YB; Reiss, IKM; Boersma, E.; Duncker, DJ; et al. Los niveles más bajos de melatonina en plasma predicen una peor supervivencia a largo plazo en la hipertensión arterial pulmonar. *J. Clin. Medicina*. **2020**, *9*, 1248. [Referencia cruzada] [PubMed]
125. Hoseini, SG; Heshmat-Gahdarijani, K.; Khosrawi, S.; Garakyaraghi, M.; Shafie, D.; Roohafza, H.; Mansourian, M.; Azizi, E.; Gheisari, Y.; Sadeghi, M. Efecto de la suplementación con melatonina sobre la función endotelial en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. *Clinico. Cardiol.* **2021**, *44*, 1263–1271. [Referencia cruzada] [PubMed]
126. Lauritzen, ES; Kampmann, U.; Pedersen, MGB; Christensen, LL; Jessen, N.; Møller, N.; Støy, J. Tres meses de tratamiento con melatonina reducen la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo cruzado, aleatorizado y controlado con placebo. *J. Pineal Res.* **2022**, *73*, e12809. [Referencia cruzada]
127. Kampmann, U.; Lauritzen, ES; Grarup, N.; Jessen, N.; Hansen, T.; Møller, N.; Støy, J. Efectos metabólicos agudos de la melatonina: un estudio cruzado aleatorio en hombres jóvenes sanos. *J. Pineal Res.* **2021**, *70*, e12706. [Referencia cruzada] [PubMed]
128. López-Mínguez, J.; Saxena, R.; Bandain, C.; Scheer, FA; Garaulet, M. La cena tardía afecta la tolerancia a la glucosa en portadores del alelo de riesgo MTNR1B: un estudio cruzado y aleatorizado. *Clinico. Nutrición*. **2018**, *37*, 1133–1140. [Referencia cruzada] [PubMed]

129. Garaulet, M.; López-Mínguez, J.; Dashti, HS; Vetter, C.; Garzaandez-Martinez, AM; PAGmirez-Ayala, M.; Baraza, JC; Wang, W.; Flórez, JC; Scheer, F.; et al. Interacción entre el horario de la cena y la variante de riesgo de diabetes tipo 2 MTNR1B sobre la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina: un ensayo cruzado aleatorio. *Cuidado de la diabetes* **2022**, *45*, 512–519. [Referencia cruzada]
130. Cipolla-Neto, J.; Amaral, FG; Soares, JM, Jr.; Gallo, CC; Furtado, A.; Cavaco, JE; Goncalves, I.; Santos, CRA; Quintela, T. La interferencia entre la melatonina y las hormonas esteroides sexuales. *Neuroendocrinología* **2022**, *112*, 115–129. [Referencia cruzada]
131. Wilkinson, D.; Pastor, E.; Wallace, EM Melatonina para mujeres durante el embarazo para la neuroprotección del feto. *Sistema de base de datos Cochrane. Rdo.* **2016**, *3*, Cd010527. [Referencia cruzada]
132. Aversa, S.; Pellegrino, S.; Barberi, I.; Reiter, RJ; Gitto, E. Utilidad potencial de la melatonina como antioxidante durante el embarazo y el período perinatal. *J. Matern. Feto Neonatal. Medicina* **2012**, *25*, 207–221. [Referencia cruzada]
133. Zeng, K.; Gao, Y.; Wan, J.; Tong, M.; Lee, AC; Zhao, M.; Chen, Q. La reducción de los niveles circulantes de melatonina puede estar asociada con el desarrollo de preeclampsia. *J. Hum. Hipertensos* **2016**, *30*, 666–671. [Referencia cruzada] [PubMed]
134. Ivanov, DO; Evsyukova, II; Mironova, ES; Poliakova, VO; Kvetnoy, IM; Nasyrov, RA La deficiencia materna de melatonina conduce a patologías endocrinas en niños en la ontogénesis temprana. *En t. J. Mol. Ciencia* **2021**, *22*, 2058. [Referencia cruzada] [PubMed]
135. Soleimani Rad, S.; Abbasalizadeh, S.; Ghorbani Haghjo, A.; Sadagheyani, M.; Montaseri, A.; Soleimani Rad, J. Evaluación del nivel de melatonina y marcadores de estrés oxidativo en suero de mujeres fértiles e infértiles. *Irán. J. Reproducción. Medicina* **2015**, *13*, 439–444. [PubMed]
136. Soleimani Rad, S.; Abbasalizadeh, S.; Ghorbani Haghjo, A.; Sadagheyani, M.; Montaseri, A.; Soleimani Rad, J. Niveles séricos de melatonina y marcadores de estrés oxidativo y correlación entre ellos en hombres infértiles. *J. Ciencia solidaria* **2013**, *2*, 287–294. [Referencia cruzada]
137. Kratz, EM; Piwowar, A.; Zeman, M.; stebélova, K.; Thalhammer, T. La disminución de los niveles de melatonina y el aumento de los niveles de productos proteicos de oxidación avanzada en el plasma seminal están relacionados con la infertilidad masculina. *Reproducción. Fértil. Desarrollo* **2016**, *28*, 507–515. [Referencia cruzada]
138. Kratz, EM; Piwowar, A. Melatonina, productos proteicos de oxidación avanzada y capacidad antioxidante total como parámetros fundamentales del equilibrio prooxidante-antioxidante y su conexión con la expresión de metaloproteinasas en el contexto de la fertilidad masculina. *J. Physiol. Farmacéutico* **2017**, *68*, 659–668.
139. Olcese, JM Melatonina y reproducción femenina: un universo en expansión. *Frente. Endocrinol.* **2020**, *11*, 85. [Referencia cruzada]
140. Berbets, AM; Davydenko, IS; Barbe, AM; Konkov, DH; Albata, OM; Yuzko, OM Disminución de la expresión de los receptores de melatonina 1A y 1B en la placenta de mujeres con restricción del crecimiento fetal. *Reproducción. Ciencia* **2021**, *28*, 197–206. [Referencia cruzada]
141. Fernando, S.; Rombauts, L. Melatonina: ¿Arrojando luz sobre la infertilidad?—Una revisión de la literatura reciente. *J. Ovárico. Res.* **2014**, *7*, 98. [Referencia cruzada]
142. Bao, Z.; Li, G.; Wang, R.; Xue, S.; Zeng, Y.; Deng, S. La melatonina mejora la calidad de los embriones repetidamente pobres y congelados-descongelados en humanos, un ensayo clínico prospectivo. *Frente. Endocrinol.* **2022**, *13*, 853999. [Referencia cruzada]
143. Zhu, Q.; Wang, K.; Zhang, C.; Chen, B.; Zou, H.; Zou, W.; Xue, R.; Ji, D.; Yu, Z.; Rao, B.; et al. Efecto de la melatonina sobre el resultado clínico de pacientes con ciclos repetidos después de ciclos fallidos de fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides. *Cigoto* **2022**, *30*, 1–9. [Referencia cruzada] [PubMed]
144. Çalıřkan, C.; Çelik, S.; Hatirnaz, S.; Çelik, H.; Avci, B.; Tinelli, A. El papel de la vía de administración en los niveles de melatonina en el calostro y de IL-6 en suero: un estudio prospectivo controlado. *Z. Für Geburtshilfe Neonatol.* **2021**, *225*, 506–512. [Referencia cruzada] [PubMed]
145. Trifu, S.; Vladuti, A.; Popescu, A. Los aspectos neuroendocrinológicos del embarazo y la depresión posparto. *Acta Endocrinol.* **2019**, *15*, 410–415. [Referencia cruzada]
146. Namlı Kalem, M.; Kalem, Z.; Yuçe, T.; Bakırarar, B.; Söylemez, F. Comparación de los niveles de melatonina en el calostro entre parto vaginal y parto por cesárea. *Soy. J. Perinatol.* **2018**, *35*, 481–485. [Referencia cruzada]
147. Kiabi, FH; Emadi, SA; Jamkhaneh, AE; Aezzi, G.; Ahmadi, NS Efectos de la melatonina preoperatoria sobre el dolor posoperatorio después de una cesárea: un ensayo clínico aleatorizado. *Ana. Medicina. Cirugía* **2021**, *66*, 102345. [Referencia cruzada]
148. Schwertner, A.; Concepciónao Dos Santos, CC; Costa, GD; Deitos, A.; de Souza, A.; de Souza, IC; Torres, Illinois; da Cunha Filho, JS; Caumo, W. Eficacia de la melatonina en el tratamiento de la endometriosis: un ensayo de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Dolor* **2013**, *154*, 874–881. [Referencia cruzada]
149. Söderman, L.; Edlund, M.; Bottiger, Y.; Marions, L. Uso adyuvante de melatonina para el tratamiento del dolor en la dismenorrea: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *EUR. J. Clin. Farmacéutico* **2022**, *78*, 191–196. [Referencia cruzada]
150. Chuffa, LGA; Lupi, Luisiana; Cuciolo, MS; Silveira, SA; Reiter, RJ; Seiva, FRF La melatonina promueve la salud uterina y placentaria: posibles mecanismos moleculares. *En t. J. Mol. Ciencia* **2019**, *21*, 300. [Referencia cruzada]
151. Anderson, G. Patoetiología y fisiopatología de la endometriosis: funciones de la vitamina A, el estrógeno, la inmunidad, los adipocitos, el microbioma intestinal y la vía melatonérgica en la regulación de las mitocondrias. *Biomol. Conceptos* **2019**, *10*, 133–149. [Referencia cruzada]
152. Khan, MJ; Ullah, A.; Basit, S. Base genética del síndrome de ovario poliquístico (SOP): perspectivas actuales. *Aplica. Clínico. Gineta* **2019**, *12*, 249–260. [Referencia cruzada] [PubMed]
153. Reiter, RJ; Bronceado, DX; Tamura, H.; Cruz, MH; Fuentes-Broto, L. Relevancia clínica de la melatonina en la fisiología ovárica y placentaria: una revisión. *Ginecol. Endocrinol.* **2014**, *30*, 83–89. [Referencia cruzada]
154. Simón, SL; McWhirter, L.; Diniz Behn, C.; Bubar, KM; Kaar, JL; Pyle, L.; Rahat, H.; García-Reyes, Y.; Carreau, AM; Wright, kp; et al. La desalineación circadiana matutina se asocia con la resistencia a la insulina en niñas con obesidad y síndrome de ovario poliquístico. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 3525–3534. [Referencia cruzada]

155. Li, H.; Liu, M.; Zhang, C. Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) tienen concentraciones reducidas de melatonina en sus folículos y presentan alteraciones leves del sueño. *BMC Salud de la Mujer* **2022**, *22*, 79. [Referencia cruzada] [PubMed]
156. Yi, S.; Xu, J.; Shi, H.; Li, W.; Li, Q.; Sun, YP Asociación entre polimorfismos del gen del receptor de melatonina y síndrome de ovario poliquístico: una revisión sistemática y un metanálisis. *Biosci. Reps.* **2020**, *40*, BSR20200824. [Referencia cruzada]
157. Tagliaferri, V.; Romualdi, D.; Scarinci, E.; Cicco, S.; Florio, CD; Inmediata, V.; Tropea, A.; Santarsiero, CM; Lanzzone, A.; apa, R. El tratamiento con melatonina puede restaurar el ciclo menstrual en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: un estudio piloto. *Reproducción. Ciencia* **2018**, *25*, 269–275. [Referencia cruzada] [PubMed]
158. Alizadeh, M.; Karandish, M.; Asghari Jafarabadi, M.; Heidari, L.; Nikbakht, R.; Babaahmadi Rezaei, H.; Mousavi, R. Efectos metabólicos y hormonales de la suplementación con melatonina y/o magnesio en mujeres con síndrome de ovario poliquístico: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Nutrición. Metab.* **2021**, *18*, 57. [Referencia cruzada] [PubMed]
159. Arusha, MI.B.; Karakov, KG; Mil'bek'ian, KS Potencial terapéutico de la melatonina en enfermedades de la cavidad bucal. *Eksp. Klín. Farmakol.* **2012**, *75*, 48–52.
160. Cengiz, M.; Cengiz, S.; Wang, HL Melatonina y cavidad bucal. *En t. J. Dent.* **2012**, *2012*, 491872. [Referencia cruzada]
161. Celinski, K.; Konturek, PC; Konturek, SJ; Slomka, M.; Cichoż-Lach, H.; Brzozowski, T.; Bielanski, W. Efectos de la melatonina y el triptófano en la curación de úlceras gástricas y duodenales con infección por *Helicobacter pylori* en humanos. *J. Physiol. Farmacéutico* **2011**, *62*, 521–526. [Referencia cruzada]
162. Mozaffari, S.; Abdollahi, M. Melatonina, un suplemento prometedor en la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión exhaustiva de las evidencias. *actual. Farmacéutica. Des.* **2011**, *17*, 4372–4378. [Referencia cruzada]
163. Kandil, TS; Mousa, AA; El-Gendy, AA; Abbas, AM El posible efecto terapéutico de la melatonina en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *BMC Gastroenterol.* **2010**, *10*, 7. [Referencia cruzada] [PubMed]
164. Siah, KT; Wong, RK; Ho, KY Melatonina para el tratamiento del síndrome del intestino irritable. *Mundo J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 2492–2498. [Referencia cruzada] [PubMed]
165. Muñoz-Jurado, A.; Escribano, BM; Caballero-Villarraso, J.; galvan / A.; Agüera, E.; Santamaria, A.; túnez, I. Melatonina y esclerosis múltiple: mecanismo de acción antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador. *Inflamofarmacología* **2022**, 1–28. [Referencia cruzada] [PubMed]
166. Farez, MF; Mascanfroni, ID; METROMindez-Huergo, SP; Yeste, A.; Murugaiyan, G.; Garo, LP; Balbuena Aguirre, ME; Patel, B.; Ysrraelit, MC; Zhu, C.; et al. La melatonina contribuye a la estacionalidad de las recaídas de la esclerosis múltiple. *Celúla* **2015**, *162*, 1338–1352. [Referencia cruzada] [PubMed]
167. Adamczyk-Sowa, M.; Pierzchala, K.; Sowa, P.; Polaniak, R.; Kukla, M.; Hartel, M. Influencia de la suplementación con melatonina sobre las propiedades antioxidantes del suero y el impacto de la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple. *J. Physiol. Farmacéutico* **2014**, *sesenta y cinco*, 543–550.
168. Sanchez-Lopez, AL; Ortíz, GG; Pacheco-Moises, FP; Mireles-Ramirez, MA; Bitzer-Quintero, OK; Delgado-Lara, DLC; RAMirez-Jirano, LJ; Velazquez-Brizuela, IE Eficacia de la melatonina sobre las citocinas proinflamatorias séricas y los marcadores de estrés oxidativo en la esclerosis múltiple remitente recurrente. *Arco. Medicina. Res.* **2018**, *49*, 391–398. [Referencia cruzada]
169. Yosefifard, M.; Vaezi, G.; Malekirad, AA; Faraji, F.; Hojati, V. Un estudio de ensayo de control aleatorio para determinar el efecto de la melatonina sobre los niveles séricos de IL-1 β y TNF- α en pacientes con esclerosis múltiple. *Irán. J. Alergia Asma Inmunol.* **2019**, *18*, 649–654. [Referencia cruzada]
170. Anderson, G.; Rodríguez, M.; Reiter, RJ Esclerosis múltiple: la melatonina, la orexina y la ceramida interactúan con los factores de coagulación de activación plaquetaria y el butirato derivado del microbioma intestinal en la desregulación circadiana de las mitocondrias en la glía y las células inmunitarias. *En t. J. Mol. Ciencia.* **2019**, *20*, 5500. [Referencia cruzada]
171. Danailova, Y.; Velikova, T.; Nikolaev, G.; Mitova, Z.; Shinkov, A.; Gagov, H.; Konakchieva, R. Manejo nutricional de la tiroiditis de Hashimoto. *En t. J. Mol. Ciencia.* **2022**, *23*, 5144. [Referencia cruzada]
172. Giovane, RA; Di Giovanni-Kinsley, S.; Keeton, E. Micronutrientes para uso terapéutico potencial contra COVID-19; una revisión. *Clínico. Nutrición. ESPÉN* **2021**, *46*, 9–13. [Referencia cruzada]
173. Molina-Carballo, A.; Palacios-Lopez, R.; Jerez-Calero, A.; Agostoin-Morales, MC; Ágil, A.; Muñoz-Hoyos, A.; Muñoz Gallego, A. Efecto protector de la administración de melatonina contra la infección por SARS-CoV-2: una revisión sistemática. *actual. Problemas Mol. Biol.* **2021**, *44*, 31–45. [Referencia cruzada] [PubMed]
174. Corrao, S.; Mallaci Bocchio, R.; Lo Mónaco, M.; Natoli, G.; Cavezzi, A.; Troiani, E.; Argano, C. ¿Existe evidencia de mitigar la respuesta inflamatoria mediante suplementos nutraceuticos durante la pandemia de COVID-19? Una descripción general de las revisiones sistemáticas de la vitamina D, la vitamina C, la melatonina y el zinc. *Nutrientes* **2021**, *13*, 1261. [Referencia cruzada] [PubMed]
175. Zarezadeh, M.; Khorshidi, M.; Emami, M.; Janmohammadi, P.; Kord-Varkaneh, H.; Mousavi, SM; Mahoma, SH; Saedisomeolia, A.; Alizadeh, S. Suplementación de melatonina y mediadores proinflamatorios: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos. *EUR. J. Nutr.* **2020**, *59*, 1803–1813. [Referencia cruzada] [PubMed]
176. Ochoa, JJ; Diaz-Castro, J.; Kajarabille, N.; Garcia, C.; Guisado, IM; De Teresa, C.; Guisado, R. La suplementación con melatonina mejora el estrés oxidativo y la señalización inflamatoria inducida por el ejercicio extenuante en varones humanos adultos. *J. Pineal Res.* **2011**, *51*, 373–380. [Referencia cruzada]
177. Mączka, W.; Grabarczyk, M.; Wińska, K. ¿Pueden los antioxidantes reducir la toxicidad del bisfenol? *Antioxidantes* **2022**, *11*, 413. [Referencia cruzada]
178. Lissoni, P.; Barni, S.; Cattáneo, G.; Tancini, G.; Esposti, G.; Esposti, D.; Fraschini, F. Resultados clínicos con la hormona pineal melatonina en cáncer avanzado resistente a terapias antitumorales estándar. *Oncología* **1991**, *48*, 448–450. [Referencia cruzada]

179. Lissoni, P.; Mesina, G.; Lissoni, A.; Franco, R. La psiconeuroendocrino-inmunoterapia del cáncer: Evolución histórica y resultados clínicos. *J. Res. Medicina. Ciencia*. **2017**, *22*, 45. [Referencia cruzada]
180. Lissoni, P.; Rovelli, F.; Vigormi, L.; Mesina, G.; Lissoni, A.; Porro, G.; Di Fede, G. Cómo monitorear la respuesta biológica neuroinmune en pacientes afectados por enfermedades sistémicas relacionadas con alteraciones inmunitarias. *Métodos Mol. Biol.* **2018**, *1781*, 171-191. [Referencia cruzada]
181. Elsabagh, HH; Moussa, E.; Mahmoud, SA; Elsaka, RO; Abdelrahman, H. Eficacia de la melatonina en la prevención de la mucositis oral inducida por radiación: un ensayo clínico aleatorizado. *Oral. Dis.* **2020**, *26*, 566-572. [Referencia cruzada]
182. Johnston, DL; Županec, S.; Nicky, D.; Morgenstern, D.; Narendran, A.; Deyell, RJ; Sansón, Y.; Wu, B.; Baruchel, S. Estudio de búsqueda de dosis de fase I para melatonina en pacientes de oncología pediátrica con tumores sólidos recidivantes. *Pediatra. Cáncer de sangre* **2019**, *66*, e27676. [Referencia cruzada]
183. Lund Rasmussen, C.; Klee Olsen, M.; Este Johnsen, A.; Petersen, MA; Lindholm, H.; Andersen, L.; Villadsen, B.; Groenvold, M.; Pedersen, L. Efectos de la melatonina sobre la fatiga física y otros síntomas en pacientes con cáncer avanzado que reciben cuidados paliativos: un ensayo cruzado doble ciego controlado con placebo. *Cáncer* **2015**, *121*, 3727-3736. [Referencia cruzada] [PubMed]
184. Sookprasert, A.; Johns, NP; Phunmanee, A.; Pongthai, P.; Cheawchanwattana, A.; Johns, J.; Konsil, J.; Plaimée, P.; porasuphatana, S.; Jitpimolmard, S. Melatonina en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Res anticancerígeno* **2014**, *34*, 7327-7337. [PubMed]
185. Mesina, G.; Lissoni, P.; Marchiori, P.; Bartolacelli, E.; Brivio, F.; Magotti, L. Mejora de la eficacia de la quimioterapia contra el cáncer mediante la hormona pineal melatonina y su relación con el estado psicoespiritual de los pacientes con cáncer. *J. Res. Medicina. Ciencia*. **2010**, *15*, 225-228. [PubMed]
186. Zefferino, R.; Di Gioia, S.; Conese, M. Vínculos moleculares entre el sistema endocrino, nervioso e inmunológico durante el estrés crónico. *Comportamiento cerebral* **2021**, *11*, e01960. [Referencia cruzada] [PubMed]
187. Rubin, RT; Atraco, EK; McGeoy, SS; Hanada, K.; Menor, IM Aspectos neuroendocrinos de la depresión endógena primaria. XI. Medidas de melatonina sérica en pacientes y sujetos de control emparejados. *Arco. Psiquiatría genera* **1992**, *49*, 558-567. [Referencia cruzada] [PubMed]
188. Lissoni, P.; Mesina, G.; Rovelli, F. El cáncer como principal factor de envejecimiento de los seres humanos: el papel fundamental de la 5-metoxitriptamina en la reversión de los procesos de envejecimiento inducidos por el cáncer en las reacciones metabólicas e inmunes de las hormonas pineales no melatonina. *actual. Ciencia del envejecimiento*. **2012**, *5*, 231-235. [Referencia cruzada]
189. Hasán, M.; Browne, E.; Guarinoni, L.; Darveau, T.; Hilton, K.; Witt-Enderby, PA La nueva terapia hormonal con melatonina, estrógeno y progesterona demuestra acciones anticancerígenas en células de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231. *Cáncer de mama* **2020**, *14*, 1178223420924634. [Referencia cruzada]
190. Lanser, L.; Torcedura, P.; Egger, EM; Willenbacher, W.; Fuchs, D.; Weiss, G.; Kurz, K. La descomposición del triptófano inducida por inflamación está relacionada con la anemia, la fatiga y la depresión en el cáncer. *Frente. Inmunol.* **2020**, *11*, 249. [Referencia cruzada]
191. Cherrie, JW Arrojando luz sobre la asociación entre el trabajo nocturno y el cáncer de mama. *Ana. Expo Trabajo. Salud* **2019**, *63*, 608-611. [Referencia cruzada]
192. Colina, SM; Belancio, vicepresidente; Dauchy, RT; Xiang, S.; Brimer, S.; Mao, L.; Hauch, A.; Lundberg, PW; Veranos, W.; Yuan, L.; et al. Melatonina: Inhibidor del cáncer de mama. *Endocr. Relacionado. Cáncer* **2015**, *22*, R183-R204. [Referencia cruzada]
193. Haim, A.; Zubidat, AE Luz artificial por la noche: la melatonina como mediadora entre el medio ambiente y el epigenoma. *Filos. Trans. R. Soc. Londres. B Biol. Ciencia*. **2015**, *370*, 20140121. [Referencia cruzada] [PubMed]
194. Chuffa, LGA; Carvalho, RF; Justulin, LA; Cury, SS; Seiva, FRF; Jardim-Perassi, BV; Zuccari, D.; Reiter, RJ Un metaanálisis de redes de microARN reguladas por melatonina en el cáncer: retrato de candidatos potenciales para el tratamiento del cáncer de mama. *J. Pineal Res.* **2020**, *69*, e12693. [Referencia cruzada]
195. Zhao, Y.; Shao, G.; Liu, X.; Li, Z. Evaluación del potencial terapéutico de la melatonina para el tratamiento de la osteoporosis mediante una revisión narrativa de su señalización y estudios preclínicos y clínicos. *Frente. Farmacéutico*. **2022**, *13*, 866625. [Referencia cruzada] [PubMed]
196. Kotlarczyk, diputado; Lassila, HC; O'Neil, CK; D'Amico, F.; Enderby, teniente; Witt-Enderby, PA; Balk, JL Estudio de prevención de la osteoporosis con melatonina (MOPS): un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que examina los efectos de la melatonina sobre la salud ósea y la calidad de vida en mujeres perimenopáusicas. *J. Pineal Res.* **2012**, *52*, 414-426. [Referencia cruzada] [PubMed]
197. Amstrup, Alaska; Sikjaer, T.; Heickendorff, L.; Mosekilde, L.; Rejnmark, L. La melatonina mejora la densidad mineral ósea en el cuello femoral en mujeres posmenopáusicas con osteopenia: un ensayo controlado aleatorio. *J. Pineal Res.* **2015**, *59*, 221-229. [Referencia cruzada] [PubMed]
198. Stacchiotti, A.; Favero, G.; Rodella, LF Impacto de la melatonina en el músculo esquelético y el ejercicio. *Células* **2020**, *9*, 288. [Referencia cruzada]
199. Reiter, RJ; Tan, DX Melatonina: Un antioxidante en plantas comestibles. *Ana. Académico de Nueva York. Ciencia*. **2002**, *957*, 341-344. [Referencia cruzada]
200. Salehi, B.; Sharopov, F.; Fokou, PVT; Kobylinska, A.; Jonge, L.; Tadio, K.; Sharifi-Rad, J.; Posmyk, MM; Martorell, M.; Martín, N.; et al. Melatonina en plantas medicinales y alimenticias: aparición, biodisponibilidad y potencial para la salud de los seres humanos. *Células* **2019**, *8*, 681. [Referencia cruzada]
201. Xie, X.; Ding, D.; Bai, D.; Zhu, Y.; Sol, W.; Sol, Y.; Zhang, D. Vías de biosíntesis de melatonina en la naturaleza y su producción en microorganismos modificados. *Sintetizador. Sistema. Biotecnología*. **2022**, *7*, 544-553. [Referencia cruzada]
202. Yang, R.; Pu, D.; Bronceado, R.; Wu, J. Asociación de polimorfismos del gen de la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (C677T y A1298C) con disfunción tiroidea: un metanálisis y un análisis secuencial de ensayos. *Arco. Endocrinol. Metab.* **2022**, *66*, 551-581. [Referencia cruzada]

203. Mabhida, SE; Mohamed, B.; Sharma, JR; Apalata, T.; Nomatshila, S.; Mabasa, L.; Benjeddou, M.; Masilela, C.; Ziqubu, K.; Shabalala, S.; et al. Polimorfismo de metilene tetrahidrofolato reductasa (rs1801133) y el riesgo de hipertensión entre las poblaciones africanas: una síntesis narrativa de la literatura. *genes* **2022**, *13*, 631. [Referencia cruzada] [PubMed]
204. Raghubeer, S.; Matsha, TE Metilene tetrahidrofolato (MTHFR), el ciclo de un carbono y riesgos cardiovasculares. *Nutrientes* **2021**, *13*, 4562. [Referencia cruzada] [PubMed]
205. Meng, H.; Huang, S.; Yang, Y.; Él, X.; Fei, L.; Xing, Y. Asociación entre los polimorfismos de MTHFR y el riesgo de hipertensión esencial: un metanálisis actualizado. *Frente. Ginecología* **2021**, *12*, 698590. [Referencia cruzada] [PubMed]
206. Chojnacki, C.; Blasiak, J.; Fichna, J.; Chojnacki, J.; Popławski, T. Evaluación de los exponentes del metabolismo y la secreción de melatonina en pacientes con colitis ulcerosa y linfocítica. *Moléculas* **2018**, *23*, 272. [Referencia cruzada]
207. Sae-Teaw, M.; Johns, J.; Johns, NP; Subongkot, S. Niveles de melatonina sérica y capacidades antioxidantes después del consumo de piña, naranja o plátano por voluntarios varones sanos. *J. Pineal Res.* **2013**, *55*, 58–64. [Referencia cruzada] [PubMed]
208. Nagata, C.; Wada, K.; Yamakawa, M.; Nakashima, Y.; Koda, S.; Uji, T.; Onuma, S.; Oba, S.; Maruyama, Y.; Hattori, A. Asociaciones entre la ingesta dietética de melatonina y la mortalidad total y por causa específica entre adultos japoneses en el estudio de Takayama. *Soy. J. Epidemiol.* **2021**, *190*, 2639–2646. [Referencia cruzada]
209. Aguilera, Y.; Herrera, T.; benitez, V.; Arribas, SM; Lopez de Pablo, AL; Esteban, RM; Mercadoin-Cabrejas, MA Estimación de la capacidad depuradora de melatonina y otros antioxidantes: Contribución y evaluación en semillas germinadas. *Química de los alimentos* **2015**, *170*, 203–211. [Referencia cruzada]
210. Arnao, MB; Garzaandez-Ruiz, J. El potencial de la fitomelatonina como nutraceutico. *Moléculas* **2018**, *23*, 238. [Referencia cruzada]
211. Bronceado, DX; Zanghi, BM; Manchester, LC; Reiter, RJ Melatonina identificada en carnes y otros alimentos: impacto potencialmente nutricional. *J. Pineal Res.* **2014**, *57*, 213–218. [Referencia cruzada]
212. Arnao, MB; Canó, A.; Garzaandez-Ruiz, J. Fitomelatonina: Una molécula inesperada con desempeños sorprendentes en plantas. *J. Exp. Bot.* **2022**, erac009. [Referencia cruzada]
213. Iriti, M.; Varoni, EM Melatonina en la dieta mediterránea, una nueva perspectiva. *J. Ciencias. Agricultura alimentaria* **2015**, *95*, 2355–2359. [Referencia cruzada] [PubMed]
214. Burkhardt, S.; Bronceado, DX; Manchester, LC; Hardeland, R.; Reiter, RJ Detección y cuantificación de la melatonina antioxidante en cerezas ácidas de Montmorency y Balaton (*Prunus cerasus*). *J. Agrícola. Química de los alimentos* **2001**, *49*, 4898–4902. [Referencia cruzada] [PubMed]
215. Samara, MT; Huhn, M.; Chiochia, V.; Schneider-Thoma, J.; Wiegand, M.; Salanti, G.; Leucht, S. Eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad de todos los tratamientos disponibles para el insomnio en los ancianos: una revisión sistemática y un metanálisis en red. *Acta. Psiquiatra. Escanear* **2020**, *142*, 6–17. [Referencia cruzada]
216. Losso, JN; Finley, JW; Karki, N.; Liu, AG; Prudente, A.; Tipton, R.; Yu, Y.; Greenway, FL Estudio piloto del jugo de cereza agrio para el tratamiento del insomnio e investigación de mecanismos. *Soy. J. Ther.* **2018**, *25*, e194–e201. [Referencia cruzada] [PubMed]
217. Howatson, G.; Bell, PG; Talento, J.; Middleton, B.; McHugh, diputado; Ellis, J. Efecto del jugo de cereza ácida (*Prunus cerasus*) sobre los niveles de melatonina y la mejora de la calidad del sueño. *EUR. J. Nutr.* **2012**, *51*, 909–916. [Referencia cruzada] [PubMed]
218. Paloma, WR; Carr, M.; Gorman, C.; Perlis, ML Efectos de una bebida de jugo de cereza agria sobre el sueño de adultos mayores con insomnio: un estudio piloto. *J. Med. Alimento* **2010**, *13*, 579–583. [Referencia cruzada]
219. Hillman, AR; Trickett, O.; Brodsky, C.; Christmas, B. La suplementación con cerezas ácidas de Montmorency no afecta el sueño, la composición corporal, la salud celular ni la presión arterial en adultos sanos. *Nutrición. Salud* **2022**, 260106022111230. [Referencia cruzada]
220. Dubbels, R.; Reiter, RJ; Klenke, E.; Goebel, A.; Schnakenberg, E.; Ehlers, C.; Schiwara, HW; Schloot, W. Melatonina en plantas comestibles identificadas mediante radioinmunoensayo y cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas. *J. Pineal Res.* **1995**, *18*, 28–31. [Referencia cruzada]
221. Hattori, A.; Migitaka, H.; Iigo, M.; Itoh, M.; Yamamoto, K.; Ohtani-Kaneko, R.; Hara, M.; Suzuki, T.; Reiter, RJ Identificación de melatonina en plantas y sus efectos sobre los niveles plasmáticos de melatonina y su unión a receptores de melatonina en vertebrados. *Bioquímica. Mol. Biol. En t.* **1995**, *35*, 627–634.
222. Badria, FA Melatonina, serotonina y triptamina en algunos alimentos y plantas medicinales egipcias. *J. Med. Alimento* **2002**, *5*, 153–157. [Referencia cruzada]
223. Simopoulos, AP; Bronceado, DX; Manchester, LC; Reiter, RJ Purslane: una fuente vegetal de ácidos grasos omega-3 y melatonina. *J. Pineal Res.* **2005**, *39*, 331–332. [Referencia cruzada] [PubMed]
224. Zuraikat, FM; Madera, RA; barraganorte, R.; St-Onge, MP Sueño y dieta: evidencia creciente de una relación cíclica. *Año. Rev. Nutr.* **2021**, *41*, 309–332. [Referencia cruzada] [PubMed]
225. Arnao, MB Fitomelatonina: descubrimiento, contenido y función en las plantas. *Adv. Bot.* **2014**, *2014*, 815769. [Referencia cruzada]
226. Kocadağlı, T.; Yılmaz, C.; Gökmen, V. Determinación de melatonina y su isómero en alimentos mediante espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida. *Química de los alimentos* **2014**, *153*, 151–156. [Referencia cruzada] [PubMed]
227. Riga, P.; Medina, S.; Garcia-Flores, LA; Gil-Izquierdo, A. Contenido de melatonina en frutos de pimiento y tomate: efectos del cultivar y la radiación solar. *Química de los alimentos* **2014**, *156*, 347–352. [Referencia cruzada]
228. Reinholds, I.; Pugajeva, I.; Radenkovs, V.; Rjabova, J.; Bartkevics, V. Desarrollo y validación de un nuevo método de espectrometría de masas de cromatografía líquida de ultra alto rendimiento, cuadrupolo-orbitrap híbrido para la determinación de melatonina en frutas. *J. Cromatogr. Ciencia* **2016**, *54*, 977–984. [Referencia cruzada]
229. Xia, H.; Shen, Y.; Shen, T.; Wang, X.; Zhang, X.; Hu, P.; Liang, D.; Lin, L.; Deng, H.; Wang, J.; et al. Acumulación de melatonina en cerezas dulces y su influencia en la calidad de la fruta y sus propiedades antioxidantes. *Moléculas* **2020**, *25*, 753. [Referencia cruzada]

230. Zhao, Y.; Bronceado, DX; Lei, Q.; Chen, H.; Wang, L.; Li, QT; Gao, Y.; Kong, J. Melatonina y sus posibles funciones biológicas en los frutos de cereza dulce. *J. Pineal Res.* **2013**, *55*, 79–88. [Referencia cruzada]
231. Micolini, L.; Mandrioli, R.; Raggi, MA Contenido de melatonina y otros antioxidantes en alimentos relacionados con la uva: medición mediante un método MEPS-HPLC-F. *J. Pineal Res.* **2012**, *53*, 21–28. [Referencia cruzada]
232. Oladi, E.; Mohamadi, M.; Shamspur, T.; Mostafavi, A. Determinación espectrofluorimétrica de melatonina en granos de cuatro variedades diferentes de Pistacia después de una extracción sólido-líquido asistida por ultrasonido. *Espectroquímica. Acta A Mol. Biomol. Espectrosc.* **2014**, *132*, 326–329. [Referencia cruzada]
233. Reiter, RJ; Manchester, LC; Tan, DX Melatonina en nueces: Influencia sobre los niveles de melatonina y la capacidad antioxidante total de la sangre. *Nutrición* **2005**, *21*, 920–924. [Referencia cruzada] [PubMed]
234. Dufoño-Hurtado, E.; Olvera-Bautista, R.; Muro-Medrano, A.; Loarca-Piña, G.; Campos-Vega, R. La digestión gastrointestinal in vitro y la fermentación colónica simulada de pistachos determinan la bioaccesibilidad y biosíntesis de los cronobióticos. *Función alimentaria.* **2021**, *12*, 4921–4934. [Referencia cruzada]
235. Manchester, LC; Bronceado, DX; Reiter, RJ; Parque, W.; Monis, K.; Qi, W. Altos niveles de melatonina en las semillas de plantas comestibles: posible función en la protección del tejido germinal. *Ciencias de la vida.* **2000**, *67*, 3023–3029. [Referencia cruzada]
236. Rebollo-Hernanz, M.; Aguilera, Y.; Herrera, T.; Cayuelas, LT; Dueñas, M.; rodriguez-rodriguez, P.; Ramiro-Cortijo, D.; Arribas, SM; Mercadoin-Cabrejas, MA Biodisponibilidad de la melatonina de los brotes de lentejas y su papel en el estado antioxidante plasmático en ratas. *Alimentos* **2020**, *9*, 330. [Referencia cruzada] [PubMed]
237. Aguilera, Y.; Herrera, T.; Ilimplátano, R.; Rebollo-Hernanz, M.; Sánchez-Puelles, C.; Mercadoin-Cabrejas, MA Impacto del enriquecimiento de melatonina durante la germinación de leguminosas sobre los compuestos bioactivos y la actividad antioxidante. *J. Agrícola. Química de los alimentos.* **2015**, *63*, 7967–7974. [Referencia cruzada] [PubMed]
238. Sangsopha, J.; Johns, NP; Johns, J.; Moongngarm, A. Fuentes dietéticas de melatonina y beneficios de la producción de leche pasteurizada con alto contenido de melatonina. *J. Ciencia de los alimentos. Tecnología.* **2020**, *57*, 2026–2037. [Referencia cruzada]
239. Padumanonda, T.; Johns, J.; Sangkasat, A.; Tiworananant, S. Determinación del contenido de melatonina en remedios herbales tradicionales tailandeses utilizados como ayudas para dormir. *Darí* **2014**, *22*, 6. [Referencia cruzada]
240. Murch, SJ; Simmons, CB; Saxena, PK Melatonina en matricaria y otras plantas medicinales. *Lanceta* **1997**, *350*, 1598–1599. [Referencia cruzada]
241. Stege, PW; Sombra, LL; Mesina, G.; Martínez, LD; Silva, MF Determinación de melatonina en vino y extractos de plantas mediante electrocromatografía capilar con nanotubos de carbono carboxílicos de paredes múltiples inmovilizados como fase estacionaria. *Electroforesis* **2010**, *31*, 2242–2248. [Referencia cruzada]
242. Chen, G.; Huo, Y.; Bronceado, DX; Liang, Z.; Zhang, W.; Zhang, Y. Melatonina en hierbas medicinales chinas. *Ciencias de la vida.* **2003**, *73*, 19–26. [Referencia cruzada]
243. Venegas, C.; Cabrera-Vique, C.; Garcia-Corzo, L.; Escamas, G.; Acuña-Castroviejo, D.; Iopez, LC Determinación del contenido de coenzima Q10, coenzima Q9 y melatonina en aceites vírgenes de argán: comparación con otros aceites vegetales comestibles. *J. Agrícola. Química de los alimentos.* **2011**, *59*, 12102–12108. [Referencia cruzada] [PubMed]
244. Ramakrishna, A.; Giridhar, P.; Sankar, KU; Ravishankar, GA Perfiles de melatonina y serotonina en frijoles de la especie Coffea. *J. Pineal Res.* **2012**, *52*, 470–476. [Referencia cruzada] [PubMed]
245. Helechoandez-Pachon, EM; Medina, S.; Herrero-Martinorte, G.; Cerrillo, I.; Bernaa, GRAMO.; Escudero-Lopez, B.; Ferreres, F.; Mercadoinorte, F.; Garcia-Parrilla, MC; Gil-Izquierdo, A. La fermentación alcohólica induce la síntesis de melatonina en el zumo de naranja. *J. Pineal Res.* **2014**, *56*, 31–38. [Referencia cruzada]
246. Vitalini, S.; Gardana, C.; Simonetti, P.; Fico, G.; Iriti, M. Melatonina, isómeros de melatonina y estilbenos en productos de uva tradicionales italianos y su capacidad antirradicales. *J. Pineal Res.* **2013**, *54*, 322–333. [Referencia cruzada] [PubMed]
247. Oladi, E.; Mohamadi, M.; Shamspur, T.; Mostafavi, A. “Expresión de preocupación por la determinación espectrofluorimétrica de melatonina en granos de cuatro variedades diferentes de pistacia después de la extracción sólido-líquido asistida por ultrasonido” [Parte Spectrochimica Acta A: Espectroscopia molecular y biomolecular 132 (2014) 326–329]. *Espectroquímica. Acta A Mol. Biomol. Espectrosc.* **2019**, *217*, 322. [Referencia cruzada]
248. Lasso, J.N. *Contenido de melatonina de los pistachos americanos crudos y tostados*; Facultad de Nutrición y Ciencias de los Alimentos, Universidad Estatal de Luisiana: Baton Rouge, LA, EE. UU., 2018.
249. Friedman, M. Análisis, nutrición y beneficios para la salud del triptófano. *En t. J. Triptófano. Res.* **2018**, *11*, 1178646918802282. [Referencia cruzada]
250. Navarro-Alarcon, M.; Ruiz-Ojeda, FJ; Blanca-Herrera, RM; MM, AS; Acuña-Castroviejo, D.; Helechoandez-Vázquez, G.; Agil, A. Melatonina y regulación metabólica: una revisión. *Función alimentaria.* **2014**, *5*, 2806–2832. [Referencia cruzada]
251. Cardinali, DP; Hardeland, R. Síndrome inflamatorio, metabólico y melatonina: un llamado a estudios de tratamiento. *Neuroendocrinología* **2017**, *104*, 382–397. [Referencia cruzada]
252. Mullin, GE; Limektkai, B.; Wang, L.; Hanaway, P.; Marcas, L.; Giovannucci, E. Suplementos dietéticos para COVID-19. *Adv. Exp. Medicina. Biol.* **2021**, *1318*, 499–515. [Referencia cruzada]
253. Reiter, RJ; Sharma, R.; Simko, F.; Domínguez-Rodríguez, A.; Tesarik, J.; Neel, RL; Slominski, AT; Kleszczynski, K.; Martín-Giménez, VM; Manucha, W.; et al. Melatonina: Destacando su uso como potencial tratamiento para la infección por SARS-CoV-2. *Molino celular. Ciencias de la vida.* **2022**, *79*, 143. [Referencia cruzada]
254. Li, J.; Somers, VK; Xu, H.; López-Jiménez, F.; Covassin, N. Tendencias en el uso de suplementos de melatonina entre adultos estadounidenses, 1999–2018. *JAMA* **2022**, *327*, 483–485. [Referencia cruzada] [PubMed]

255. Gummin, DD; Mowry, JB; Beuhler, MC; Spyker, fiscal del distrito; Bronstein, AC; Ríos, LJ; Pham, TNP; Weber, J. Informe anual 2020 del Sistema Nacional de Datos de Envenenamiento (NPDS) de la Asociación Estadounidense de Centros de Control de Envenenamientos: 38.º informe anual. *Clínico. Toxicol.* **2021**, *59*, 1282-1501. [Referencia cruzada] [PubMed]
256. Lelak, K.; Vohra, V.; Neuman, MI; Toce, MS; Sethuraman, U. Ingestiones pediátricas de melatonina: Estados Unidos, 2012-2021. *Morbo MMWR. Mortal. Semanalmente. Repts.* **2022**, *71*, 725-729. [Referencia cruzada]
257. Erland, Luisiana; Saxena, PK Productos y suplementos naturales para la salud de melatonina: presencia de serotonina y variabilidad significativa del contenido de melatonina. *J. Clin. Dormir Med.* **2017**, *13*, 275-281. [Referencia cruzada]
258. Sabarese, A. Demandas presentadas contra Olyly, P&G, alegando publicidad engañosa de suplementos de melatonina. 2022. Disponible en línea: <https://vitaminretailer.com/lawsuits-filed-against-ollyly-pg-alleging-deceived-advertising-of-melatonin-supplements/> (consultado el 31 de julio de 2022).
259. Encefalopatía espongiiforme bovina: "Enfermedad de las vacas locas". *Nutrición. Rdo.* **1996**, *54*, 208-210. [Referencia cruzada]
260. Zetner, D.; Andersen, LPK; Aliso, R.; Jessen, ML; Tolstrup, A.; Rosenberg, J. Farmacocinética y seguridad de la melatonina intravenosa, intravesical, rectal, transdérmica y vaginal en voluntarias sanas: un estudio cruzado. *Farmacología* **2021**, *106*, 169-176. [Referencia cruzada]
261. Zetner, D.; Andersen, LP; Rosenberg, J. Farmacocinética de vías de administración alternativas de melatonina: una revisión sistemática. *Res. de drogas.* **2016**, *66*, 169-173. [Referencia cruzada]
262. Pranil, T.; Moongngarm, A.; Loypimai, P. Influencia del pH, la temperatura y la luz en la estabilidad de la melatonina en soluciones acuosas y jugos de frutas. *Helión* **2020**, *6*, e03648. [Referencia cruzada]
263. Él, L.; Li, J.-L.; Zhang, JJ; Sorber.; Zheng, S.-L. Síntesis de melatonina asistida por microondas. *Sintético. Comunitario.* **2003**, *33*, 741-747. [Referencia cruzada]
264. Williamson, BL; Tomlinson, AJ; Naylor, S.; Gleich, GJ Contaminantes en preparaciones comerciales de melatonina. *Clínica Mayo. Proc.* **1997**, *72*, 1094-1095. [Referencia cruzada]
265. Williamson, BL; Tomlinson, AJ; Mishra, PK; Gleich, GJ; Naylor, S. Caracterización estructural de contaminantes encontrados en preparaciones comerciales de melatonina: similitudes con compuestos relacionados con casos de L-triptófano asociados con el síndrome de eosinofilia-mialgia. *Química. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 234-240. [Referencia cruzada]
266. Allen, JA; Peterson, A.; Sufit, R.; Hinchcliff, ME; Mahoney, JM; Madera, TA; Molinero, FW; Whitfield, ML; Varga, J. Síndrome de eosinofilia-mialgia post-epidémica asociado con L-triptófano. *Artritis Reumática.* **2011**, *63*, 3633-3639. [Referencia cruzada] [PubMed]
267. P. mirez-Llamas, F.; Garzaandez-Ruiz, J.; Cuesta, A.; Zamora, S.; Arnao, MB Desarrollo de un extracto rico en fitomelatonina a partir de plantas cultivadas con excelentes propiedades bioquímicas y funcionales como alternativa a la melatonina sintética. *Antioxidantes* **2020**, *9*, 158. [Referencia cruzada] [PubMed]
268. Wilson, LM; Thamarajah, S.; Jia, Y.; Semba, RD; Schaumberg, DA; Robinson, KA El efecto de la ingesta de luteína/zeaxantina sobre la densidad óptica del pigmento macular humano: una revisión sistemática y un metanálisis. *Adv. Nutrición.* **2021**, *12*, 2244-2254. [Referencia cruzada]
269. Mrowicka, M.; Mrowicki, J.; Kucharska, E.; Majsterek, I. Luteína y zeaxantina y sus funciones en la degeneración macular relacionada con la edad y la enfermedad neurodegenerativa. *Nutrientes* **2022**, *14*, 827. [Referencia cruzada] [PubMed]
270. Meissner, HO; Laboratorio de Recursos Analíticos, West Valley, UT, EE.UU. Comunicación personal, 2021.
271. Sofic, E.; Rimpapa, Z.; Kundurovic, Z.; Sapcanin, A.; Tahirovic, I.; Rustembegovic, A.; Cao, G. Capacidad antioxidante de la neurohormona melatonina. *J. Neural. Trans.* **2005**, *112*, 349-358. [Referencia cruzada]
272. Rodríguez-Naranjo, MI Evaluación comparativa de la actividad antioxidante de la melatonina e indoles relacionados. *J. Composturas alimentarias. Anal.* **2012**, *28*, 16-22. [Referencia cruzada]
273. Vural, EM; van Munster, antes de Cristo; de Rooij, SE Dosis óptimas para la terapia de suplementación con melatonina en adultos mayores: una revisión sistemática de la literatura actual. *Drogas Envejecimiento* **2014**, *31*, 441-451. [Referencia cruzada]
274. Menczel Schrire, Z.; Phillips, CL; Chapman, JL; Duffy, SL; Wong, G.; D'Rozario, AL; Comas, M.; Padas, I.; Saini, B.; Gordon, CJ; et al. Seguridad de dosis más altas de melatonina en adultos: una revisión sistemática y un metanálisis. *J. Pineal Res.* **2022**, *72*, e12782. [Referencia cruzada]
275. Benedict, C. Posibles efectos secundarios de la melatonina: puede estar en sus genes. *Clínica Mayo. Proc.* **2022**, *97*, 1401. [Referencia cruzada]
276. Bouatia-Naji, N.; Bonnefond, A.; Cavalcanti-Proença, C.; Sparsø, T.; Holmkvist, J.; Marchand, M.; Delplanque, J.; Lobbens, S.; Rocheleau, G.; Durand, E.; et al. Una variante cercana a MTNR1B se asocia con mayores niveles de glucosa plasmática en ayunas y riesgo de diabetes tipo 2. *Nat. Gineta.* **2009**, *41*, 89-94. [Referencia cruzada] [PubMed]
277. Scholtens, RM; van Munster, antes de Cristo; van Kempen, MF; de Rooij, SE Niveles fisiológicos de melatonina en personas mayores sanas: una revisión sistemática. *J. Psicósoma. Res.* **2016**, *86*, 20-27. [Referencia cruzada] [PubMed]
278. Zhdanova, IV; Wurtman, RJ; Regan, MM; Taylor, JA; Shi, JP; Leclair, OU Tratamiento con melatonina para el insomnio relacionado con la edad. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2001**, *86*, 4727-4730. [Referencia cruzada] [PubMed]
279. Centro Nacional de Información Biotecnológica. Métodos para inducir el sueño utilizando melatonina. Patente estadounidense US5449683A, 12 de septiembre de 1995.
280. Aldeghi, R.; Lissoni, P.; Barni, S.; Ardizzoia, A.; Tancini, G.; Piperno, A.; Pozzi, M.; Ricci, G.; Conti, A.; Maestroni, GJ Inmunoterapia subcutánea con interleucina-2 en dosis bajas en asociación con la hormona pineal melatonina como terapia de primera línea en el carcinoma hepatocelular localmente avanzado o metastásico. *EUR. J. Cáncer* **1994**, *30*, 167-170. [Referencia cruzada]
281. Lewy, AJ; Emens, JS; Saco, RL; Hasler, BP; Bernert, RA Dosis bajas, pero no altas, de melatonina arrastraron a una persona ciega que corría libremente con un período circadiano prolongado. *Cronobiol. En t.* **2002**, *19*, 649-658. [Referencia cruzada]

282. Saco, RL; Brandes, RW; Kendall, AR; Lewy, AJ Arrastre de ritmos circadianos libres mediante melatonina en personas ciegas. *N. inglés. J. Med.* **2000**, *343*, 1070–1077. [Referencia cruzada]
283. Suhner, A.; Schlagenaus, P.; Johnson, R.; Tschopp, A.; Steffen, R. Estudio comparativo para determinar la forma de dosificación óptima de melatonina para aliviar el desfase horario. *Cronobiol. En t.* **1998**, *15*, 655–666. [Referencia cruzada]
284. Petrie, K.; Conaglen, JV; Thompson, L.; Chamberlain, K. Efecto de la melatonina sobre el desfase horario después de vuelos de larga distancia. *Hno. Medicina. J.* **1989**, *298*, 705–707. [Referencia cruzada]
285. Petrie, K.; Dawson, AG; Thompson, L.; Brook, R. Un ensayo doble ciego de melatonina como tratamiento para el desfase horario en tripulantes de cabina internacionales. *Biol. Psiquiatría* **1993**, *33*, 526–530. [Referencia cruzada]
286. Wright, SW; Lorenzo, LM; Wrenn, KD; Haynes, ML; Welch, LW; Schlack, HM Ensayo clínico aleatorizado de melatonina después del trabajo nocturno: eficacia y efectos neuropsicológicos. *Ana. Emergente. Medicina.* **1998**, *32*, 334–340. [Referencia cruzada]
287. James, M.; Tremea, Missouri; Jones, JS; Krohmer, JR ¿Puede la melatonina mejorar la adaptación al turno de noche? *Soy. J. Emerg. Medicina.* **1998**, *dieciséis*, 367–370. [Referencia cruzada]
288. Jorgensen, KM; Witting, MD ¿La melatonina exógena mejora el sueño diurno o el estado de alerta nocturno en los médicos de urgencias que trabajan en turnos nocturnos? *Ana. Emergente. Medicina.* **1998**, *31*, 699–704. [Referencia cruzada]
289. Buscemi, N.; Vandermeer, B.; Hooton, N.; Pandya, R.; Tjosvold, L.; Hartling, L.; Vohra, S.; Klassen, TP; Baker, G. Eficacia y seguridad de la melatonina exógena para los trastornos secundarios del sueño y los trastornos del sueño que acompañan a la restricción del sueño: metanálisis. *Hno. Medicina. J.* **2006**, *332*, 385–393. [Referencia cruzada] [PubMed]
290. Hoebert, M.; van der Heijden, KB; van Geijlswijk, IM; Smits, MG Seguimiento a largo plazo del tratamiento con melatonina en niños con TDAH e insomnio crónico de inicio del sueño. *J. Pineal Res.* **2009**, *47*, 1–7. [Referencia cruzada]
291. Boafó, A.; Greenham, S.; Alenezi, S.; Robillard, R.; Pajer, K.; Tavakoli, P.; De Koninck, J. ¿Podría la administración prolongada de melatonina a niños prepúberes afectar el momento de la pubertad? La perspectiva de un médico. *Nat. Ciencia. Dormir* **2019**, *11*, 1–10. [Referencia cruzada]
292. Ma, X.; Inactivo, JR; Krausz, KW; González, FJ Metabolismo de la melatonina por los citocromos p450 humanos. *Metab. de fármacos. Disposiciones.* **2005**, *33*, 489–494. [Referencia cruzada]
293. Braam, W.; van Geijlswijk, I.; Keijzer, H.; Smits, MG; Didden, R.; Curfs, LM La pérdida de respuesta al tratamiento con melatonina se asocia con un metabolismo lento de la melatonina. *J. Intellecto. Desactivar. Res.* **2010**, *54*, 547–555. [Referencia cruzada]
294. Declaración de posición sobre terapia hormonal de 2022 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. *Menopausia* **2022**, *29*, 767–794. [Referencia cruzada]
295. Salvaje, RA; Zafar, N.; Yohannan, S.; Miller, JMM Melatonina. En *Estadísticas Perlas*; Publicación de StatPearls. Derechos de autor © 2022; StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island, FL, EE. UU., 2022.
296. Harpsøe, NG; Andersen, LP; Gögenur, I.; Rosenberg, J. Farmacocinética clínica de la melatonina: una revisión sistemática. *EUR. J. Clin. Farmacológico.* **2015**, *71*, 901–909. [Referencia cruzada]
297. Vasey, C.; McBride, J.; Penta, K. Desregulación y restauración del ritmo circadiano: el papel de la melatonina. *Nutrientes* **2021**, *13*, 3480. [Referencia cruzada]
298. Molska, A.; Nyman, AKG; Sofías, AM; Kristiansen, KA; Hak, S.; Widerøe, M. Evaluación in vitro e in vivo de nanoformulaciones de melatonina inyectables sin disolventes orgánicos. *EUR. J. Farmacológica. Biofarmacia.* **2020**, *152*, 248–256. [Referencia cruzada] [PubMed]
299. Mistraletti, G.; Paroni, R.; Paraguas, M.; Moro Salihovic, B.; Coppola, S.; Froio, S.; Finati, E.; Gascó, P.; Savoca, A.; Manca, D.; et al. Diferentes vías y formulaciones de melatonina en pacientes críticos. Un estudio farmacocinético aleatorizado. *Clínico. Endocrinol.* **2019**, *91*, 209–218. [Referencia cruzada] [PubMed]
300. Foley, HM; Steel, AE Eventos adversos asociados con la administración oral de melatonina: una revisión sistemática crítica de la evidencia clínica. *Complementar. El r. Medicina.* **2019**, *42*, 65–81. [Referencia cruzada]
301. Facciola, GRAMO.; Hidestrand, M.; von Bahr, C.; Tybring, G. Isoformas del citocromo P450 implicadas en el metabolismo de la melatonina en microsomas hepáticos humanos. *EUR. J. Clin. Farmacológico.* **2001**, *56*, 881–888. [Referencia cruzada] [PubMed]
302. Huuhka, K.; Riutta, A.; Haataja, R.; Ylitalo, P.; Leinonen, E. El efecto del sustrato CYP2C19 sobre el metabolismo de la melatonina en los ancianos: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Métodos Encontrar Exp. Clínico. Farmacológico.* **2006**, *28*, 447–450. [Referencia cruzada]
303. Foster, antes de Cristo; Cvijovic, K.; Bendición, SA; Tam, TW; Liu, R.; Murty, M.; Vu, D.; Jaeger, W.; Tsuyuki, RT; Barnes, J.; et al. Interacción de melatonina que produce sedación grave. *J. Farmacológica. Farmacológica. Ciencia.* **2015**, *18*, 124–131. [Referencia cruzada]
304. Härtter, S.; Wang, X.; Weigmann, H.; Friedberg, T.; Arand, M.; Oesch, F.; Hiemke, C. Efectos diferenciales de la fluvoxamina y otros antidepresivos sobre la biotransformación de la melatonina. *J. Clin. Psicofarmacol.* **2001**, *21*, 167–174. [Referencia cruzada]
305. Ursing, C.; Wikner, J.; Brismar, K.; Röjdmarm, S. La cafeína eleva el nivel de melatonina sérica en sujetos sanos: una indicación del metabolismo de la melatonina por el citocromo P450 (CYP) 1A2. *J. Endocrinol. Investigando.* **2003**, *26*, 403–406. [Referencia cruzada]
306. Investigación Terapéutica. Melatonina. Disponible en línea: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/> (consultado el 31 de julio de 2022).
307. Raza, Z.; Naureen, Z. La melatonina mejora la nefrotoxicidad inducida por fármacos: conocimientos moleculares. *Nefrología* **2020**, *40*, 12–25. [Referencia cruzada]
308. Shaki, F.; Ashari, S.; Ahangar, N. La melatonina puede atenuar la nefrotoxicidad inducida por ciprofloxacina: implicación del óxido nítrico y el TNF-α. *Biomédica. Farmacoter.* **2016**, *84*, 1172–1178. [Referencia cruzada]
309. Honma, K.; Kohsaka, M.; Fukuda, N.; Morita, N.; Honma, S. Efectos de la vitamina B12 sobre el ritmo de la melatonina plasmática en humanos: ¿el aumento de la fase de sensibilidad a la luz avanza el reloj circadiano? *experiencia* **1992**, *48*, 716–720. [Referencia cruzada] [PubMed]
310. Hashimoto, S.; Kohsaka, M.; Morita, N.; Fukuda, N.; Honma, S.; Honma, K. La vitamina B12 mejora la respuesta de fase del ritmo circadiano de la melatonina a una única exposición a luz brillante en humanos. *Neurociencias. Letón.* **1996**, *220*, 129–132. [Referencia cruzada]

311. Mayer, G.; Kröger, M.; Meier-Ewert, K. Efectos de la vitamina B12 sobre el rendimiento y el ritmo circadiano en sujetos normales. *Neuropsicofarmacología* **1996**, *15*, 456–464. [[Referencia cruzada](#)]
312. Rizzo, P.; Raffone, E.; Benedetto, V. Efecto del tratamiento con mioinositol más ácido fólico más melatonina en comparación con un tratamiento con mioinositol más ácido fólico sobre la calidad de los ovocitos y el resultado del embarazo en ciclos de FIV. Un ensayo clínico prospectivo. *EUR. Rev. Med. Farmacéutico. Ciencia* **2010**, *14*, 555–561.
313. Pacchiarotti, A.; Carlomagno, G.; Antonini, G.; Pacchiarotti, A. Efecto del mioinositol y la melatonina versus mioinositol, en un ensayo controlado aleatorio, para mejorar la fertilización in vitro de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol. Endocrinol.* **2016**, *32*, 69–73. [[Referencia cruzada](#)]
314. Wdowiak, A.; Filip, M. El efecto del mioinositol, la vitamina D3 y la melatonina sobre la calidad de los ovocitos y el embarazo en la fertilización in vitro: un ensayo controlado prospectivo aleatorio. *EUR. Rev. Med. Farmacéutico. Ciencia* **2020**, *24*, 8529–8536. [[Referencia cruzada](#)]
315. Minich, DM; Brown, BI Una revisión de (fito)nutrientes dietéticos para respaldar el glutati6n. *Nutrientes* **2019**, *11*, 2073. [[Referencia cruzada](#)]
316. Parasanathan, R.; Jain, SK La deficiencia de glutati6n induce alteraciones epigenéticas de los genes del metabolismo de la vitamina D en el hígado de ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas. *Ciencia. Reps.* **2019**, *9*, 14784. [[Referencia cruzada](#)]
317. Gu, JC; Wu, YG; Huang, WG; Fan, XJ; Chen, XH; Zhou, B.; Lin, ZJ; Feng, XL Efecto de la vitamina D sobre el estrés oxidativo y los factores inflamatorios séricos en pacientes con diabetes tipo 2. *J. Clin. Laboratorio. Anal.* **2022**, *36*, e24430. [[Referencia cruzada](#)]
318. Tähkämö, L.; Partonen, T.; Pesonen, AK Revisión sistemática del impacto de la exposición a la luz en el ritmo circadiano humano. *Cronobiol. En t.* **2019**, *36*, 151–170. [[Referencia cruzada](#)]
319. Hester, L.; Dang, D.; Barker, CJ; Heath, M.; Mesiya, S.; Tienabeso, T.; Watson, K. Uso nocturno de gafas que bloquean el azul para los trastornos del sueño y del estado de ánimo: una revisión sistemática. *Cronobiol. En t.* **2021**, *38*, 1375–1383. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
320. Bennett, S.; Alpert, M.; Kubulins, V.; Hansler, RL El uso de gafas y bombillas modificadas para bloquear la luz azul durante la noche puede prevenir la depresión posparto. *Medicina. Hipótesis* **2009**, *73*, 251–253. [[Referencia cruzada](#)]
321. Shechter, A.; Kim, EW; St-Onge, diputado; Westwood, AJ Bloqueo de la luz azul nocturna para el insomnio: un ensayo controlado aleatorio. *J. Psiquiatra. Res.* **2018**, *96*, 196–202. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
322. Esaki, Y.; Kitajima, T.; Ito, Y.; Koike, S.; Nakao, Y.; Tsuchiya, A.; Hirose, M.; Iwata, N. El uso de gafas que bloquean la luz azul por la noche mejora los ritmos circadianos en pacientes con trastorno de la fase retrasada del sueño: un ensayo abierto. *Cronobiol. En t.* **2016**, *33*, 1037–1044. [[Referencia cruzada](#)]
323. Rzepka-Migut, B.; Paprocka, J. Métodos de medición de melatonina y factores que modifican los resultados. Una revisión sistemática de la literatura. *En t. J. Medio Ambiente. Res. Salud pública* **2020**, *17*, 1916. [[Referencia cruzada](#)]