



LA MELATONINA MÁS ALLÁ DEL RITMO CIRCADIANO

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autora: Alba Lobato Poncela

Tutora: M^ª Teresa Agapito Serrano

Grado en Nutrición Humana y Dietética

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

RESUMEN

La melatonina, en el organismo, puede provenir de fuentes exógenas y endógenas. Exógena, porque se puede encontrar en distintos alimentos y ser absorbida en el tracto digestivo, y endógena ya que se produce en la glándula pineal, pequeño órgano situado en el techo del diencéfalo, y es secretada al medio interno. Su síntesis se produce como respuesta al ciclo luz-oscuridad, encontrándose la máxima producción de melatonina en las horas de oscuridad y la mínima en las horas de luz, sigue pues, un ritmo circadiano y adapta a los organismos al ciclo sueño-vigilia. Su secreción puede responder también a estímulos adrenérgicos si la glándula se encuentra activada. Su síntesis se realiza a partir del triptófano captado por los pinealocitos. La producción de melatonina depende también de otros factores como la edad, la estacionalidad o la alimentación. Su principal efecto es el de regular el ritmo circadiano, aunque también parece que tiene efecto como antioxidante, sobre el envejecimiento, la obesidad, entre otros. Hoy en día se comercializa únicamente como fármaco para tratar alteraciones de sueño.

Palabras clave: melatonina, glándula pineal, ritmo circadiano, insomnio, jet lag, antioxidante, envejecimiento, obesidad.

ABSTRACT

In the organism, melatonin can come from both exogenous and endogenous sources. An Exogenous one, because it can be found in different foods and absorbed in the digestive tract, and an endogenous another since it is produced in the pineal gland, a little organ located on the roof of diencephalon, and it is secreted to the human body's internal environment. Melatonin is mainly produced in response to the light-dark cycle, as a result, during the hours of darkness the production reached is higher than during daylight hours; therefore, it follows a circadian rhythm and adapts the organisms to the sleep-wake cycle. Its secretion can also respond to adrenergic stimulus, only if the gland is activated. Its synthesis comes from tryptophan captured by the pinealocytes. Melatonin production also depends on other factors like age, seasonality or food. Its main effect is to regulate the circadian rhythm; however, it also seems to act as an antioxidant and to be related to ageing or obesity, among others. Nowadays it is only commercialized as a drug to treat sleep disorders.

Key words: melatonin, pineal gland, circadian rhythm, insomnia, jet lag, antioxidant, aging, obesity.

ÍNDICE

1. Introducción	págs. 1 y 2
2. Justificación	pág. 3
3. Objetivos	pág. 4
4. Desarrollo	págs. 5 - 30
4.1. Definición	pág. 5
4.2. Lugares de síntesis	págs. 6 y 7
4.3. Síntesis de melatonina	págs. 8 - 10
4.4. Regulación de la síntesis melatonina	págs. 10 - 12
4.5. Factores moduladores de la síntesis de melatonina	págs. 12 - 16
4.6. Melatonina en la dieta	págs. 16 - 21
4.7. Melatonina exógena: fármaco	págs. 21 y 22
4.8. Efectos	págs. 22 - 30
4.8.1. La melatonina y el ritmo sueño/vigilia	págs. 22 - 24
4.8.2. La melatonina como antioxidante	págs. 24 - 28
4.8.3. La melatonina y el envejecimiento	pág. 29
4.8.4. La melatonina y la obesidad	págs. 29 - 30
5. Conclusiones	pág. 31
6. Bibliografía	págs. 31 - 34

1. INTRODUCCIÓN

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal. Esta hormona pasó de ser completamente desconocida a ser el tema central de numerosas investigaciones. A día de hoy, si se introduce la palabra “melatonina” en la base de datos Pubmed se obtienen 20266 resultados, lo que es sinónimo del auge del interés que despierta esta molécula.

Fue descubierta en 1958 por Aaron Lerner aunque ya se conocía como compuesto químico décadas antes. Al principio se relacionó a la melatonina con el aclaramiento de la piel de las ranas. Poco después se vio que estaba implicada en la regulación del ciclo circadiano. Fue a partir de este momento en el que la glándula pineal volvió a ser foco de interés en las investigaciones, en las cuales, hasta el día de hoy, se han ido desvelando otros potenciales efectos de la melatonina, como su efecto antioxidante, efecto sobre el envejecimiento, efecto sobre la obesidad... (1) Se puede decir, por tanto, que se paso de la melatonina como una sustancia con capacidad blanqueante a la melatonina como “el descubrimiento médico más importante de nuestros tiempos, la forma mejor y más natural de: dormir bien, mejorar la salud, acrecentar el vigor sexual y prolongar la vida” (28).

La melatonina se sintetiza de acuerdo al ritmo circadiano (7) pero hay otros factores que también influyen en la secreción de melatonina, como son la alimentación, el ejercicio, la edad...

Con la edad la producción de melatonina disminuye. Este descenso empieza a notarse a partir de los 35-40 años. A los 55 años se tiene un 40% menos de melatonina que a los 35 años (10). Esto hace que su capacidad de sincronizar el ritmo circadiano se vaya perdiendo, así como sus otros efectos, como la defensa antioxidante. Todo ello agrava el estado de deterioro producido en el envejecimiento.

Para contrarrestar la disminución de la melatonina existen fármacos cuyo principio activo es esta hormona. Sin embargo, en España, el único uso de estos medicamentos es para regular el proceso de sueño-vigilia en personas adultas, se emplea únicamente para el tratamiento del insomnio. En otros países no se vende como fármaco sino como suplemento alimentario, se comercializa sin restricción y las personas lo emplean para hacer frente a los síntomas del *jet lag*, como antioxidante, para combatir la somnolencia o el cansancio, aparte de lo mencionado anteriormente (10).

Cabe mencionar que, además de estos fármacos, también hay algunos alimentos que contienen cantidades importantes de esta molécula, como ocurre con la cereza (16).

2. JUSTIFICACIÓN

Debido al gran interés existente por la melatonina sería conveniente realizar una descripción detallada de esta molécula y evaluar algunos de los efectos más importantes que se le atribuyen, efecto sobre el ritmo circadiano, efecto antioxidante, efecto anti-envejecimiento y efecto sobre la obesidad.

También creo que es interesante evaluar la presencia de esta molécula en la dieta y comprobar si realmente es necesaria la suplementación a través de fármacos o si solo la ingesta de alimentos ricos en melatonina tiene efectos apreciables sobre los niveles plásmaticos de la hormona.

Considero que el tema es conveniente para este trabajo de fin de grado, ya que abarca algunos de los aspectos estudiados en el grado, tales como química, bioquímica, fisiología, dietética, etc.

3. OBJETIVOS

Los objetivos de mi trabajo son:

- Exponer las características de la melatonina endógena.
- Evaluar la presencia de melatonina en la dieta.
- Describir los efectos de la melatonina sobre el ritmo sueño/vigilia, su efecto antioxidante, su efecto sobre el envejecimiento y su efecto sobre la obesidad.

4. DESARROLLO

4.1. Definición

La melatonina es una hormona científicamente denominada N-acetyl-5-metoxytryptamina (1). Su nombre se compone de “mela”, debido a su efecto blanqueante, y “tonina”, porque deriva de la serotonina (2)

Es una indolamina, es decir, un compuesto que tiene un grupo amino y que deriva del indol, un hidrocarburo que tiene un anillo hexagonal unido a uno pentagonal (Fig. 1). Concretamente pertenece a la familia de los metoxiindoles, los cuales son sintetizados a partir del triptófano.

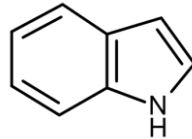


Figura 1: Estructura del indol

La melatonina posee dos grupos funcionales, el grupo hidroxilo y el grupo alcoxi, lo que permite la unión con sus receptores. Estos son de membrana, nucleares y mitocondriales. Según el receptor al cual se una activará una u otra función. Por ejemplo, la acción reguladora sobre el ciclo circadiano se realiza a través de sus receptores de membrana.

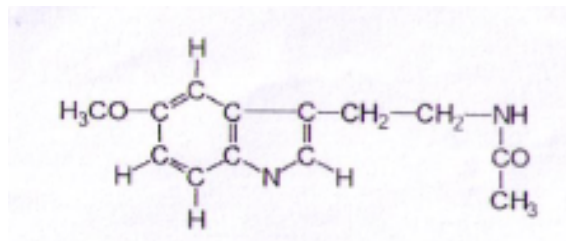


Figura 2: Estructura de la melatonina, N-acetyl-5-metoxytryptamin (1)

Esta sustancia tiene un punto de fusión entre 116° y 118°. Es una sustancia anfipática, con una parte hidrofóbica y otra hidrofílica, lo que le permite atravesar con gran facilidad las membranas biológicas y disolverse en soluciones lipofílicas (2).

4.2. Lugares de síntesis

En un principio, desde que se descubrió, se consideraba que la melatonina se producía únicamente en la glándula pineal. Sin embargo, actualmente se sabe que la melatonina puede sintetizarse también en órganos extrapineales no endocrinos.

La glándula pineal

La glándula pineal es un órgano neuroendocrino impar, esférico, situado en el centro del cerebro, sobre el techo del tercer ventrículo cerebral (Fig. 3).

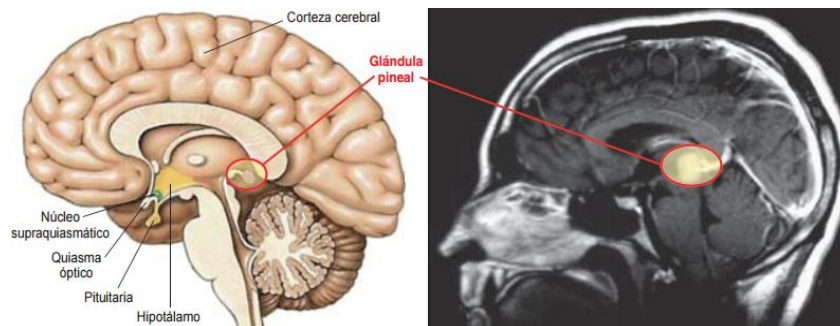


Figura 3: Localización de la glándula pineal (3)

Se conoce desde hace más de 2000 años pero no de la forma actual.

La descripción más antigua es la de Herófilo de Alejandria, en el siglo III a.C., quien pensaba que la pineal era una válvula reguladora del “flujo del pensamiento” en el sistema ventricular. Galeno (siglo II a.C.), en cambio, la consideraba una glándula, lo que en aquella época significaba que era un órgano que llenaba huecos entre vasos sanguíneos y los soportaba. Este también describió su anatomía y la llamó *konarium* (cono de piña), nombre que se emplea actualmente.

Sin embargo, la primera descripción de su situación anatómica no es hasta el siglo XVI en el trabajo de Vesalio, *De Humani Corporis Fabrica* (1543), aunque el texto antiguo más famoso sobre la glándula pineal es el de René Descartes, *De Homine* (1633).

Descartes la calificó de tercer ojo, ya que, según él, constituía el asiento del alma. Consideraba, además, que tenía una función fisiológica, dentro del sistema nervioso, la glándula pineal se encargaba de la percepción del entorno. También creía que los estímulos de la función pineal procedían de impulsos visuales de la retina, lo que hoy en día se sabe que es cierto.

En 1884, Ahlborn, vió la similitud entre la glándula pineal, el órgano parietal de algunos vertebrados inferiores y la estructura de los ojos laterales, lo que hizo que se estudiase la historia evolutiva de la pineal. Esto permitió afirmar que el órgano fotosensorial de los vertebrados inferiores evoluciona hacia la pineal secretora de los mamíferos.

Observaciones sobre tumores de pineal primero por Heubner (1898) y Marburg (1907) y más adelante J.Arend y colaboradores y R.J.Reiter y col (1954) entre otros proporcionaron una de las conclusiones más importantes: la glándula pineal influye en la función reproductiva.

Sin embargo, el descubrimiento más importante en la historia de la glándula pineal fue el aislamiento y desciframiento de la estructura química de la molécula secretada “la melatonina” realizado en 1958 por Aaron Lerner y sus colaboradores. Le dieron ese nombre por sus efectos sobre la pigmentación de la piel de las ranas y por su relación química con la serotonina. Observaron que la melatonina tenía efectos potentes sobre la pigmentación de la piel de muchos animales, aunque no tiene efectos directos sobre los melanóforos en mamíferos. Pero los descubrimientos más importantes fueron los relativos a sus efectos antigonadales sobre el sistema reproductivo de mamíferos (1) (3).

Órganos extrapineales no endocrinos

En los 70 se describió la presencia de melatonina en retina y en cerebelo, así como en células enterocromafines y en plasma. Debido a estos descubrimientos y al posterior desarrollo de anticuerpos específicos para la melatonina, se han identificado otros órganos productores de melatonina.

Constituyen fuentes extrapineales de melatonina: el cerebelo, el tracto gastrointestinal, el sistema inmunitario, el sistema cutáneo y la retina. Esto hace que quede en entredicho la definición de la melatonina como hormona, ya que no es sólo una sustancia secretada por una glándula endocrina (3).

Es conveniente señalar que la melatonina producida en el tracto gastrointestinal es de particular importancia, ya que sus niveles son mucho más altos que los de la glándula pineal. Además, también es relevante esta melatonina porque puede ser liberada a la circulación, especialmente bajo altos niveles de triptófano en la dieta (4).

4.3. Síntesis de melatonina

La producción de melatonina comienza con la captación de triptófano proveniente del torrente sanguíneo por los pinealocitos, las células de la glándula pineal que segregan melatonina, y continúa con 4 reacciones enzimáticas (Fig. 4):

1. El triptófano es hidroxilado en la mitocondria: la triptófano hidroxilasa transfiere un radical HO a la posición 5 del anillo aromático con el cofactor tetrahidro bioterina $BH_4 \rightarrow BH_2$.
2. La mayor parte del 5 OH triptófano formado se convierte en serotonina o 5 HO triptamina en el citosol gracias a la AA descarboxilasa que separa el grupo COO de la cadena.

Las concentraciones pineales de serotonina son las más elevadas del organismo.

3. La serotonina es acetilada: la serotonina -N- acetil transferasa (SNAT) la convierte en N-acetil serotonina o N- acetil 5 HO triptamina.

La SNAT es la enzima reguladora en la biosíntesis de melatonina.

4. La N-acetil HO Triptamina es O.-metilada: la hidroxil indol O metil transferasa transforma a la N-acetil HO Triptamina en melatonina (1) (5).

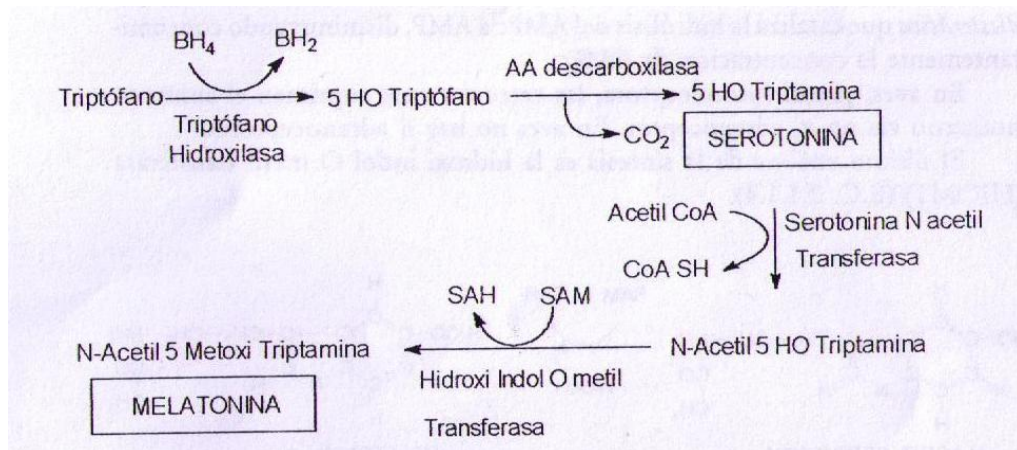


Figura 4: Metabolismo de la melatonina (1)

Una vez formada la melatonina, se libera al sistema vascular por un mecanismo de difusión simple y se dirige a las células, tejidos blanco como el cerebro, y fluidos como

la saliva, la orina... La melatonina alcanza todos los tejidos del cuerpo en un intervalo de tiempo muy corto.

La melatonina circula en plasma unida en un 80% a la albúmina y el resto en forma libre.

La melatonina no se almacena. La mayor parte (85-90%) se metaboliza en el hígado a través de la hidroxilación en posición 6 para formar la 6-hidroximelatonina, que luego se conjuga con ácido sulfúrico (70-80%) o glucurónico (5-3%), y se excreta en orina y heces.

Los metabolitos 6-sulfatoximelatonina (en orina) y 6-hidroximelatonina (en sangre) reflejan los niveles plasmáticos de la melatonina y son representativos de la producción diaria de la hormona (3) (4) (5).

La síntesis de melatonina en la glándula pineal comienza cuando el núcleo supraquiasmático (NSQ) del cerebro recibe impulsos nerviosos directos desde la retina y los transmite, pasando por la médula espinal, hacia el ganglio cervical superior, en donde las fibras sinápticas postganglionares liberan noradrenalina.

Esta liberación a partir de las terminaciones nerviosas se produce durante la noche. Por tanto, la melatonina presenta un ritmo de producción proporcional al estímulo noradrenérgico nocturno, con valores mínimos diurnos y máximos nocturnos.

La noradrenalina (NA) es un neurotransmisor específico que se une a los receptores α_1 y β -adrenérgicos que se encuentran en la membrana de los pinealocitos.

La NA cuando interactúa con los receptores β , activa la adenilato ciclasa (AC), vía proteína G estimuladora (GS). La AC produce AMPc (2º mensajero) a partir de ATP. El aumento de AMPc promueve la activación de una quinasa la cual activa a numerosas enzimas, entre ellas la enzima reguladora de la síntesis de la melatonina, la SNAT.

Al interactuar también con los receptores α_1 , estos estimulan la cascada de los fosfatidilinositoles, vía proteína G, aumentando el Ca^{2+} libre citosólico y activando la proteína kinasa (PKC). Esta proteína estimula la AC, con lo que aumenta la concentración de AMPc, se activa el enzima SNAT, lo que conlleva a la síntesis de melatonina (Fig. 5).

La interacción de NA con los receptores α_1 -adrenérgicos potencia el efecto de los receptores β (2).

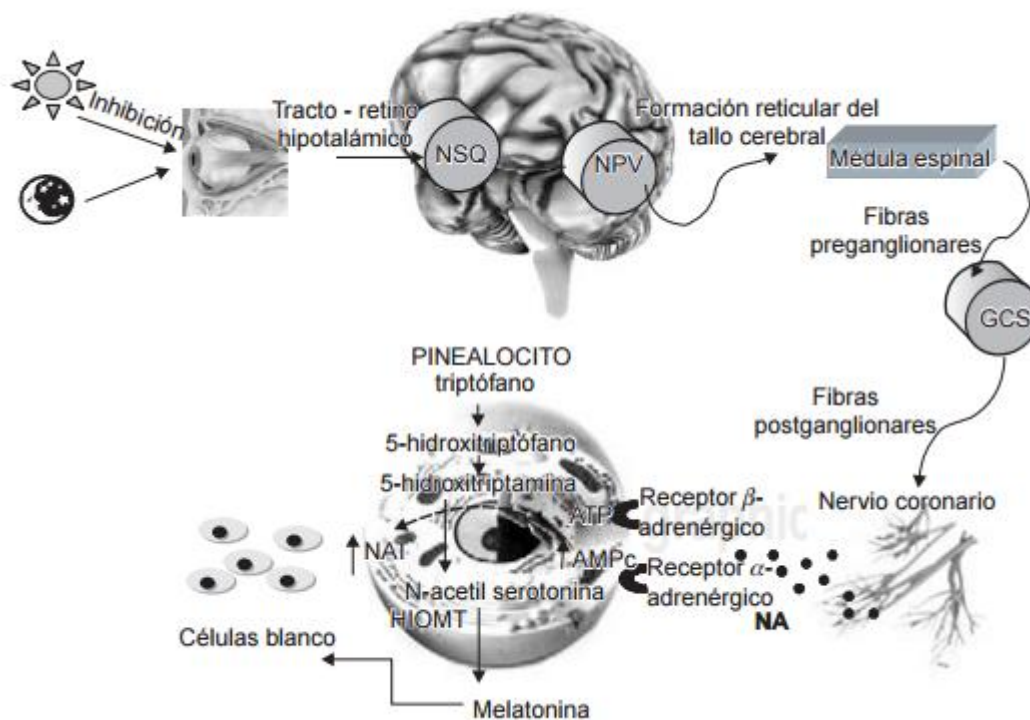


Figura 5: Lugar y síntesis de la melatonina (6)

La síntesis de melatonina en la glándula pineal también está influenciada por neuropéptidos, como el péptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido Y, que parecen potenciar la respuesta a la noradrenalina (4).

4.4. Regulación de la síntesis melatonina

Lo más significativo de la liberación de la melatonina es que está ajustada a los ciclos de luz y oscuridad (1).

El organismo sufre variaciones rítmicas del medio interno. La mayoría duran un día y se llaman ritmos circadianos, aunque también existen los ritmos ultradianos, que tiene un periodo de corta duración, o los ritmos infradianos, con duración mayor a un día.

El núcleo supraquiasmático, del que se ha hablado anteriormente, constituye el centro del sistema circadiano y a través de sus señales pueden sincronizar ritmos de funciones biológicas y conductuales (7). Por esto es considerado como marcapasos biológico endógeno (8). Los ritmos circadianos vienen determinados por la expresión de genes concretos (7).

La melatonina presenta un ritmo circadiano, con niveles bajos en las horas de luz y altos en las horas de oscuridad (Fig. 6). El ritmo circadiano de la melatonina permite al organismo saber en qué momento del día se encuentra, tiene papel como “reloj” (7). Esto ocurre en todas las especies en las que ha sido estudiada (9). En el humano, los niveles de melatonina comienzan a aumentar gradualmente a partir del momento de la transición luz/oscuridad, así como los niveles de las enzimas implicadas en su síntesis. Como consecuencia los niveles de serotonina empiezan a disminuir en ese momento (Fig. 6).

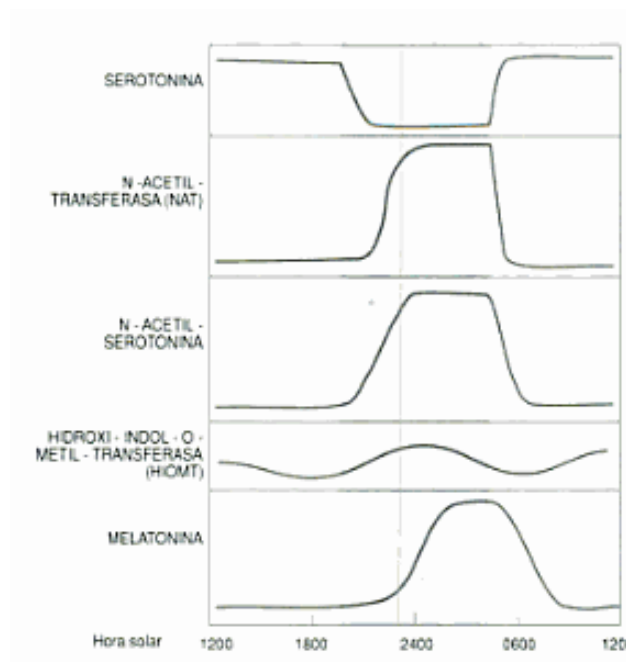


Figura 6: Variación concentraciones melatonina, precursores y enzimas implicadas (5)

En concreto, la concentración intrapineal de melatonina varía de 50 ng/gr durante el día a 40 pg/gr durante la noche y la concentración plasmática entre 100 y 200 pg/ml durante el pico máximo de la noche y entre 10-30 pg/ml durante el pico mínimo del día.

También hay que destacar que existen diferentes patrones de secreción de melatonina (Fig. 7). El humano tiene un patrón de secreción de tipo II, lo que implica lo mencionado anteriormente, que los niveles de melatonina comienzan a aumentar gradualmente a partir del momento de la transición luz/oscuridad para alcanzar su valor máximo hacia la mitad del periodo de oscuridad. El pico de secreción de melatonina, por tanto, se producirá, entre las 2 y las 6 de la mañana (Fig. 6) (5).

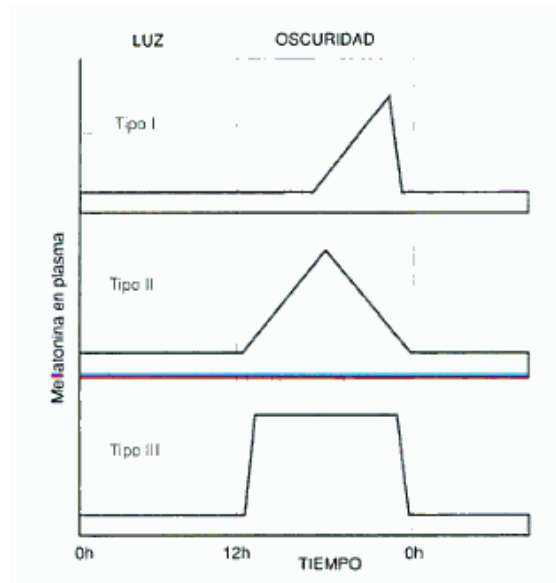


Figura 7: Patrones de secreción de melatonina (5)

4.5. Factores moduladores de la síntesis de melatonina

Existen distintos factores que contribuyen en la producción de melatonina, bien reduciéndola o aumentándola.

Estos factores se pueden clasificar en endógenos, propios del organismo, y exógenos, que provienen del ambiente.

Los factores endógenos son:

- Edad: la concentración de melatonina es de 3 a 5 veces mayor en niños que en ancianos.

El feto no produce melatonina, sino que la recibe de la madre a través de la placenta.

Durante los seis primeros meses de vida, los niveles nocturnos de melatonina son bajos), entre uno y tres años de edad presentan pico nocturno y presentan ritmicidad circadiana. Entre 15 y 20 años experimentan una caída del 80% debido al aumento de la talla del cuerpo, para estabilizarse hasta los 35-40 años. Durante las décadas siguientes disminuyen moderadamente hasta los 70-90 años (Fig. 8).

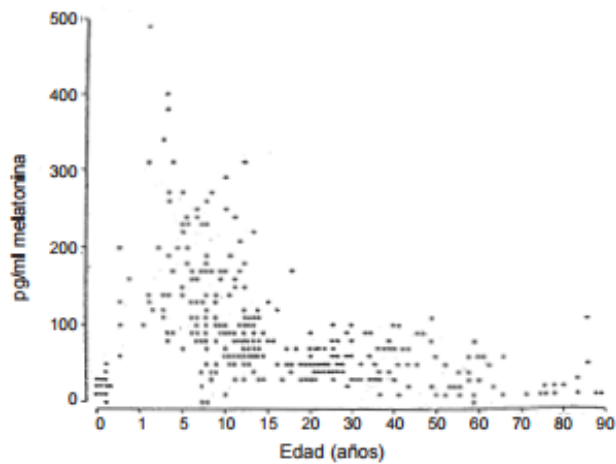


Figura 8: Niveles de melatonina nocturna en suero de 280 personas de todas las edades (10)

Pero no solo sufren cambios los niveles plasmáticos de melatonina, también lo hace la amplitud del pico nocturno. Esta va disminuyendo con la edad (Fig. 9) y hacia los 55-65 años la amplitud del pico nocturno es tan pequeña que las células no son capaces de detectarlo, lo que hace que se pierda su capacidad cronobiótica (7) (10).

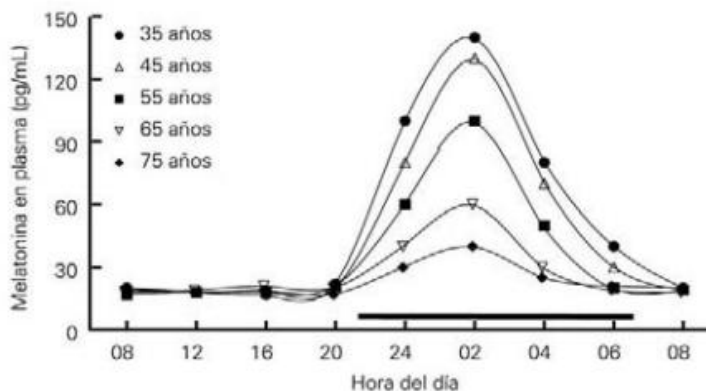


Figura 9: Niveles plasmáticos de melatonina a lo largo del día por edad (7)

- Ciclo menstrual: hay un descenso de secreción de melatonina en la fase preovulatoria.
- Estrés: aumenta el contenido y la secreción de melatonina (5).

- Ejercicio: la relación entre ejercicio físico y la hormona aun está por definir. Se sabe que influye en su producción pero no cómo.

Existe un consenso de que el ejercicio nocturno retrasa la fase de aparición de la melatonina. En cambio no existe un acuerdo sobre la alteración de los niveles de melatonina por el ejercicio. Hay estudios que muestran un aumento de melatonina en plasma tras el ejercicio y otros una disminución o ninguna variación. Esto puede deberse a las diferencias existentes entre cada estudio (tipo, duración e intensidad de ejercicio, condiciones de luz, muestreo de melatonina y sus métodos de medición...).

Lo que parece estar claro también es el aumento de melatonina plasmática tras realizar un ejercicio regular y vigoroso.

Se cree que cómo el ejercicio aumenta la actividad del sistema nervioso simpático esto podría ser lo que modulase la secreción de melatonina (11).

- Consumo de algunos fármacos: los antidepresivos cíclicos, algunos neurolépticos y los inhibidores de la MAO aumentan la amplitud del pico nocturno de melatonina. En cambio, los bloqueantes β -adrenérgicos y las benzodiacepinas disminuyen la amplitud de este (5).

Factores exógenos:

- Fotoperiodo día corto, día largo, que influye en los ciclos estacionales.
- Estacionalidad: los humanos, así como otros animales, muestran variaciones estacionales en su fisiología y su comportamiento. Estas variaciones también afectan a la síntesis de melatonina. En verano (día largo), la duración del pico de secreción de la melatonina es pequeña y en invierno (día corto) la duración del pico de melatonina es mayor (Fig. 10). Esto es debido a que en los meses de verano los días son más largos, y, por tanto, hay más horas de luz y menos de oscuridad (la duración del pico de melatonina disminuye). En cambio, en los meses de invierno los días son más cortos, hay menos horas de luz y más de oscuridad (la duración del pico de melatonina aumenta) (1).

Este ritmo estacional de la melatonina hace posible que el organismo sepa en qué momento del año se encuentra, tiene papel de “calendario”, lo que se añade al papel de “reloj” que se comentaba anteriormente (7).

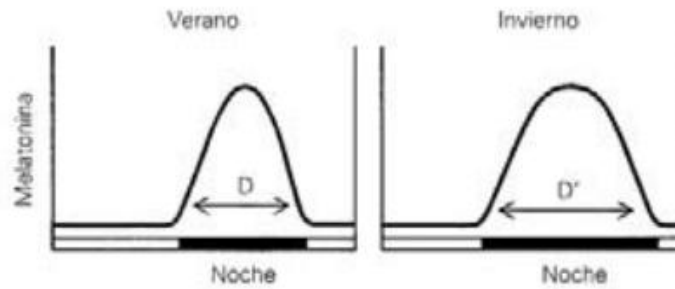


Figura 10: Perfil estacionario de la melatonina (7)

- Tipo de luz: la luz brillante artificial anula el pico nocturno dentro de los 10 a 20 minutos de la exposición. Esa luz aplicada en las últimas horas de luz o primeras de oscuridad lo retrasa. En cambio, aplicada en la última parte de la fase de oscuridad lo adelanta (5) (13).
- La alimentación: la dieta también influye sobre la producción de melatonina.
 - La restricción de energía supuestamente reduce la secreción nocturna de melatonina. Se demostró que, a corto plazo, la no ingesta o la ingesta limitada de Kcal (<300 Kcal/día) durante 2 o 7 días reducía la concentración de melatonina plasmática en un 20% (12).
 - El consumo de alcohol también parece reducir la concentración de melatonina en sangre (12).
 - Una ingesta de alimentos ricos en triptófano aumentaría la producción de la hormona. Estos alimentos son los frutos secos, las legumbres el pescado, algunos cereales como el arroz, la leche y algunas frutas como el plátano (Tabla I) (13) (14).

Tabla I: contenido de triptófano en algunos alimentos (13)

Food	Tryptophan in edible portion (mg/100 g)
Almond	144
Nut	144
Hazelnut	275
Pine nut	178
Rice	75
Corn	22
Lentils	215
Chickpea	172
Peas	92
Tomato	6
Banana	17
Beer	7.8
Milk	39
Olive oil	0

4.6. Melatonina en la dieta

A parte de la melatonina que se produce en nuestro organismo (melatonina endógena), también existe melatonina exógena presente en nuestra dieta.

Para evaluar su contenido hay que tener en cuenta que:

- Los niveles de melatonina en los alimentos están en el rango de microgramo por gramo o incluso inferior, por lo que el método analítico tiene que ser sensible a estas variaciones.
- Su carácter anfipático hace que sea difícil encontrar un disolvente en el cual se obtenga una recuperación completa y unos resultados precisos.
- Es un potente antioxidante que puede reaccionar rápidamente con otros componentes de los alimentos.

El análisis de melatonina en alimentos se puede hacer mediante técnicas inmunológicas o técnicas cromatográficas (14).

Existen numerosos alimentos que tienen en su composición cantidades significativas de melatonina:

- Verduras y cereales:

Cabe destacar que todas las plantas tienen melatonina. Tiene una función similar a la hormona de crecimiento vegetal, el indol acético. Las concentraciones de melatonina en plantas varían de unas a otras.

En este grupo de alimentos sobresalen por sus cantidades de melatonina la cebada, el arroz y el tomate (Tabla IV). En este último se encontró melatonina en todos los órganos del tomate y en todas las etapas del desarrollo (Tabla V) (9) (12).

- Frutas:

La melatonina se ha identificado en diferentes frutas. Su concentración no solo varía entre los diferentes tipos de frutas, sino también entre las diferentes variedades de la misma especie.

Las frutas con mayor cantidad de melatonina son la cereza, la fresa y la uva (Tabla II) (16).

Tabla II: contenido de melatonina en frutas (16)

Fruits	Scientific name	Melatonin (ng/g)
Banana	<i>Musa sapientum</i>	0.47
Apple	<i>Malus domestica</i>	0.05
Kiwifruit	<i>Actinidia chinensis</i>	0.02
Pineapple	<i>Ananas comosus</i>	0.04
Strawberry	<i>Fragaria magna</i>	0.01
Montmorency tart cherry	<i>Prunus cerasus</i> L.	13.46
Balaton tart cherry	<i>Prunus cerasus</i> L.	2.06
Banana	<i>Musa ensete</i>	0.66

Fruits	Scientific name	Melatonin (ng/g)
Apple	<i>Malus domestica</i>	0.16
Pineapple	<i>Ananas comosus</i>	0.28
Strawberry	<i>Fragaria magna</i>	0.14
Pomegranata	<i>Punica granatum</i>	0.17
Barbera grape (skin)	<i>Vitis vinifera</i> L.	0.63
Croatina grape (skin)	<i>Vitis vinifera</i> L.	0.87
Cabernet franc grape (Skin)	<i>Vitis vinifera</i> L.	0.01
Cabernet sauvignon grape (Skin)	<i>Vitis vinifera</i> L.	0.42
Marzemino grape (skin)	<i>Vitis vinifera</i> L.	0.03
Nebbiolo grape (skin)	<i>Vitis vinifera</i> L.	0.97
Sangiovese grape (skin)	<i>Vitis vinifera</i> L.	0.33
Merlot grape (skin)	<i>Vitis vinifera</i> L.	0.26
Burlat cherry	<i>Prunus avium</i> L.	0.22
Sweetheart cherry	<i>Prunus avium</i> L.	0.06
Pico Negro cherry	<i>Prunus avium</i> L.	0.12
Navalinda cherry	<i>Prunus avium</i> L.	0.03
Van cherry	<i>Prunus avium</i> L.	0.01
Pico Colorado cherry	<i>Prunus avium</i> L.	0.05
Montmorency tart cherry	<i>Prunus cerasus</i> L.	12.30
Balaton tart cherry	<i>Prunus cerasus</i> L.	2.90
Camarosa strawberry	<i>Fragaria ananassa</i>	5.58
Candonga strawberry	<i>Fragaria ananassa</i>	5.50

Fruits	Scientific name	Melatonin (ng/g)
Festival strawberry	<i>Fragaria ananassa</i>	11.26
Primoris strawberry	<i>Fragaria ananassa</i>	8.50
Sangiovese grape	<i>Vitis vinifera</i> L.	1.50
Albana grape	<i>Vitis vinifera</i> L.	1.20
Orange	<i>Citrus reticulata</i>	0.15
Pineapple	<i>Ananus comosus</i> Merr.	0.30
Banana	<i>Musa sapientum</i> L.	0.01
Mango	<i>Mangifera indica</i> L.	0.70
Papaya	<i>Carica papyya</i> L.	0.24

- Lácteos:

Podemos encontrar melatonina en la leche (Tabla IV). La concentración es mayor si es producida por la noche.

En la leche materna la melatonina materna pasa al bebé (12).

- Grasas:

El aceite de oliva y las nueces son ricos en melatonina (Tabla III, IV y V).

Los valores de melatonina en el caso del aceite de oliva virgen extra son superiores los del aceite de oliva refinado y del aceite de girasol, a excepción del aceite de oliva virgen extra D.O. Bajo Aragón. En general, los niveles de melatonina son más altos en el aceite que no ha sufrido tratamiento térmico o químico, es decir, el aceite de oliva virgen extra (17).

Tabla III: valores de melatonina en aceite de oliva virgen extra (D.O.), del aceite de oliva refinado y del aceite de girasol (17)

Oil sample	Mean \pm S.E.M
D.O. Sierra Mágina	107 \pm 36.2
D.O. Siurana	95 \pm 20.3
D.O. Bajo Aragón	71 \pm 15.1
D.O. Montes de Toledo	108 \pm 9.76
D.O. Baena	119 \pm 2.93
D.O. Sierra de Segura	89 \pm 2.93
D.O. Les Garrigues	98 \pm 3.89
D.O. Toscano	108 \pm 17.3
Refined olive oil sample 1	53 \pm 5.6
Refined olive oil sample 2	75 \pm 6.92
Refined sunflower oil sample	50 \pm 12.2

- Bebidas alcohólicas:

Las principales bebidas alcohólicas que encontramos con melatonina son el vino y la cerveza (Tabla IV y V).

Dentro del vino hay que tener en cuenta la variedad de uva con la que se realiza, ya que dependiendo de esta varían mucho las cantidades. Por ejemplo, los vinos españoles, tintos, tienen mayor concentración que los italianos, blancos y rosados (Tabla V).

En cuanto a la cerveza, a mayor grado alcohólico mayor concentración de melatonina. Una posible fuente de melatonina en la cerveza puede ser la cebada (9) (12).

Tabla IV: contenido de melatonina en algunos alimentos (12)

Plant/food	Melatonin
Tomato	3–114 ng/g
Walnuts	3–4 ng/g
Cereals (rice, barley)	300–1,000 pg/g
Strawberry	1–11 ng/g
Olive oil	53–119 pg/ml
Wine	50–230 pg/ml
Beer	52–170 pg/ml
Cow's milk (unprocessed)	3–25 pg/ml
Nighttime milk	10–40 ng/ml

Tabla V: contenido de melatonina en la dieta mediterránea (9)

Los productos alimenticios	Contenido de melatonina
Bayas de uva (piel)	5-96 pg / g
Vinos españoles	50-80 pg / mL
Vinos italianos	0,4-0,5 ng / mL
Cerveza	52-170 pg / ml
El aceite de oliva virgen extra (DO)	71-119 pg / ml
Bayas tomate (pericarpio, etapa rojo maduro)	2,8 ng / g
Bayas de tomate (loculi, etapa roja madura)	3,4 ng / g
Bayas de tomate (semillas, etapa roja madura)	66,5 ng / g

La ingesta de alimentos que contengan melatonina aumenta los niveles de melatonina tanto en sangre como en tejido (14).

4.7. Melatonina exógena: fármaco

Además de la melatonina presente en la dieta existe un fármaco cuyo principio activo es la melatonina.

Sin embargo, la *Food & Drug Administration* (FDA) de EEUU no permite el uso de melatonina como fármaco, pero si acepta su venta como suplemento dietético.

Esta ha sido la situación legal también en muchos otros países europeos hasta hace poco tiempo, como España. Pero en 2007 la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (EMA) autorizó la comercialización de la melatonina como fármaco

hipnótico para el tratamiento de corta duración del insomnio primario y en personas mayores de 55 años. En realidad, el efecto hipnótico es el único efecto sobre el cual se han hecho estudios sobre la eficacia de la administración de melatonina en personas. En España se introdujo en el mercado a finales de 2008 con el nombre comercial de Circadin®.

La seguridad de la melatonina es buena, ya que no se conoce dosis tóxica a pesar de que se han administrado dosis entre 600 y 3.000 veces superiores a la terapéutica. Sin embargo, no se conoce su toxicidad potencial a dosis muy altas en tratamiento crónico (18). En cuanto a su efecto sobre los niveles plasmáticos se ha demostrado que la melatonina en forma de fármaco se absorbe bien tras la administración oral y que después de una la ingesta de 250 mg, la concentración plasmática varía de 155 pg/ml a 720 pg/ml (14).

No existen estudios que comparen la administración de melatonina como fármaco y la ingesta de alimentos con melatonina.

4.8. Efectos

Existen numerosos estudios sobre los efectos potenciales de la melatonina. Sin embargo el único demostrado y aplicado es su papel contra las alteraciones del ritmo sueño/vigilia (insomnio y jet lag).

4.8.1. La melatonina y el ritmo sueño/vigilia

Existen situaciones en las que el ritmo de sueño/vigilia está alterado. Esto ocurre cuando existen mutaciones en los genes que determinan los ritmos circadianos (alteraciones primarias) o en el jet-lag, el envejecimiento, el trabajo a turnos y patologías cerebrales (alteraciones secundarias) (7). En el jet-lag la alteración del ritmo se produce debido a un cambio rápido de zona horaria (se observa a partir de dos husos horarios), lo que provoca una desincronización del ciclo sueño/vigilia y el ciclo generado por el reloj biológico. En el envejecimiento, lo que ocurre es lo que se comentaba anteriormente, disminuye la producción de melatonina y la amplitud del pico nocturno de esta. En el trabajo a turnos se altera el ritmo de sueño/vigilia porque muchas veces coincide el turno con la hora de sueño. Y en las patologías cerebrales lo que sucede es que se altera el SNC. (11)

La melatonina regula el sueño y permite revertir las alteraciones del ritmo sueño/vigilia.

El aumento de los niveles de melatonina endógena por la noche produce una disminución de la función neuroconductual, un descenso en la producción de calor e incremento de la pérdida de este (aumenta el flujo sanguíneo hacia las regiones distales de la piel), con el consiguiente descenso de la temperatura corporal. Todo esto que hace que aumente la somnolencia.

La administración de melatonina exógena en personas con alteraciones del sueño (insomnio) tiene como efectos una reducción del inicio del sueño, una reducción en el número y duración de los periodos de alerta durante la noche, y una mejoría subjetiva de la calidad del sueño. Además, puede ayudar en la fragmentación del sueño en pequeños periodos, como ocurre con la edad, en algunas enfermedades neurológicas o en niños con déficit intelectuales, revirtiéndola (Fig. 11) (7).

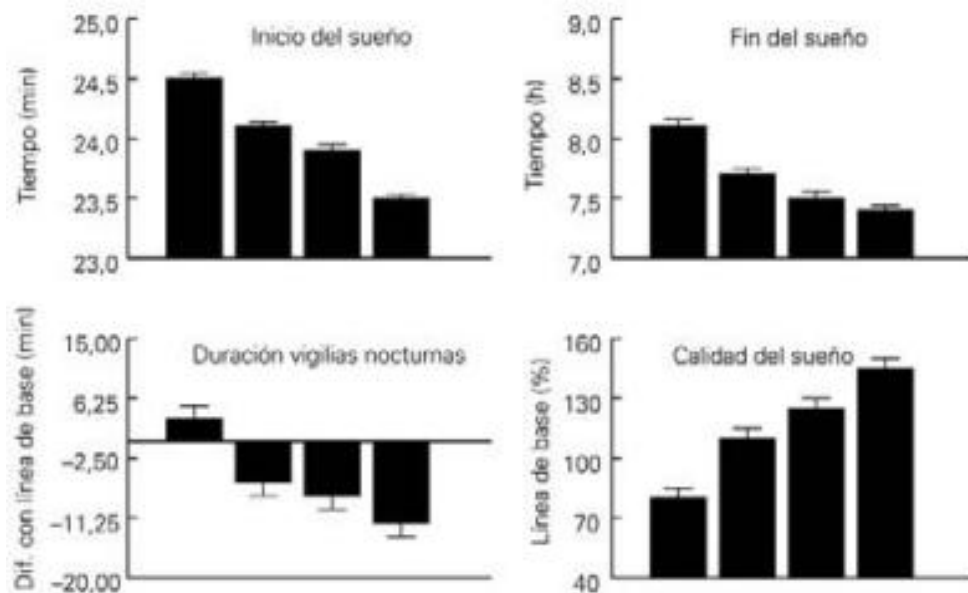


Figura 11: Relación dosis respuesta entre la melatonina y diferentes parámetros relativos al sueño (7)

También es útil cuando se da el síndrome de retraso de fase (personas que se despiertan dos o más horas después de lo normal y permanecen en vigilia hasta tarde) o con síndrome de avance de fase (personas con somnolencia al final del mediodía o principio de la tarde) ya que si se da al final del día induce el avance de fase, mientras que si se da por la noche induce retraso de fase.

La dosis de melatonina en personas con estas alteraciones de sueño es de 3-10 mg. En personas sanas también produce somnolencia a una dosis de 5 µg.

En el jet-lag existe evidencia de que una dosis de 2-5 mg de melatonina antes de dormir durante las primeras noches es eficaz para aliviarlo (7). Sin embargo, existen estudios en los que se observa que la melatonina en el jet-lag puede producir cansancio en la mañana siguiente.

En el trabajo a turnos el uso de melatonina no está del todo claro, hacen falta más estudios (7) (19).

Se puede concluir entonces que la melatonina puede ser útil en el insomnio producido por mutaciones en los genes que determinan los ritmos circadianos, por el jet-lag, por el envejecimiento o por patologías cerebrales, pero no en el producido por trabajo a turnos.

4.8.2. La melatonina como antioxidante

Un radical libre es un átomo o molécula que tiene uno o más electrones desapareados. Debido a esta inestabilidad son especies muy reactivas, lo que hace que sean tóxicas a concentraciones elevadas. Tales concentraciones elevadas son causadas por un desequilibrio entre la producción y el consumo de los radicales libres, que se conoce comúnmente como estrés oxidativo. Sin embargo, los radicales libres no son solo tóxicos, ya que a concentraciones fisiológicas actúan como mediadores y reguladores.

La mayoría de los radicales libres que se producen en nuestro organismo surgen o de especies reactivas del oxígeno (ROS) o de especies reactivas del nitrógeno (RNS). Bajo esta denominación no solo se encuentran radicales libres, sino también agentes oxidantes no radicales pero fácilmente convertibles en radicales. Destacan como radicales:

- Anión superóxido (O_2^-): se forma a partir de la reducción de la molécula de oxígeno (Fig. 12). Se da en la respiración aeróbica y la destrucción por células fagocíticas de células infectadas.
- Hidroxilo ($\cdot OH$): se forma a partir del agua oxigenada (H_2O_2) proveniente del O_2^- (Fig. 12). Se da en la respiración aeróbica y la destrucción por células fagocíticas de células infectadas.
- Peróxido (ROO): se forma a partir de la reacción del oxígeno con radicales libres.

- Óxido nítrico (NO^\bullet): se forma a partir de la transformación de la L-arginina gracias a la óxido nítrico sintetasa (Fig. 12). Se da en la destrucción por células fagocíticas de células infectadas y de forma exógena esta en el humo del tabaco (20).
- Peroxinitrito (ONOO^-): se forma cuando el O_2^- y el NO^\bullet se unen de forma no espontánea (Fig. 12) (21).

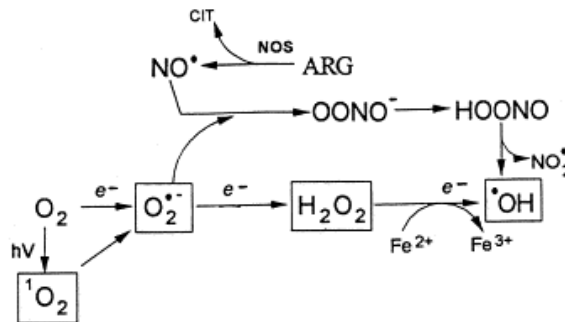


Figura 12: Formación de radicales libres en el organismo (22)

Los radicales libres en unos niveles elevados son perjudiciales porque actúan sobre moléculas biológicamente importantes:

- Lípidos: un ácido graso poliinsaturado (AGP), presente en las membranas celulares, reacciona con un radical libre, perdiendo así su hidrógeno y se forma un radical lipídico. Este radical reacciona rápidamente con el oxígeno y se transforma en radical peroxilo, el cual da lugar a un hidroperóxido lipídico y a un nuevo radical lipídico por sustracción de un hidrógeno a otro AGP, lo que hace que vuelva a comenzar la cadena. Todo esto se conoce como peroxidación lipídica y conduce a la pérdida de la integridad celular.
- Proteínas: al tener contacto con algunos radicales libres se puede producir peroxidación, cambios en su estructura terciaria, alteración de residuos de Aa o fragmentación, inactivación y degradación proteica. Todo ello puede conducir a pérdidas de actividad enzimática o a alteraciones de funciones celulares.
- ADN: al reaccionar con algunos radicales, especialmente el radical hidroxilo, se puede dar modificaciones en sus bases o rotura en las cadenas, cruces entre las proteínas y el ADN y alteraciones en los sistemas de reparación.

Todo ello tiene consecuencias para el organismo, las cuales pueden llevar a la aparición de algunas enfermedades como cáncer, enfermedades respiratorias, envejecimiento...

Para frenar el daño de estos radicales libres están los antioxidantes, sustancias que previene o eliminan el daño producido por los radicales libres.

En el organismo forman parte del sistema de defensa antioxidante, los siguientes:

- Sistemas enzimáticos:
 - Superóxido dismutasa: cataliza la conversión del O_2^- en H_2O_2 , que se convertirá en agua.
 - Catalasa: reacciona con el H_2O_2 para formar agua y oxígeno.
 - Glutathion peroxidasa: cataliza la reducción de hidroperóxidos como el H_2O_2 .
- Sistemas no enzimáticos: como moléculas que quelan metales para que no participen en reacciones de formación de radicales libres, secuestradoras de radicales libres o transferidoras de electrones. En este grupo se encuentra la melatonina (20).

La melatonina actúa como antioxidante de forma directa y de forma indirecta:

- Forma directa: la melatonina se identificó como eliminadora de radicales libres en 1993, cuando se evidenció su capacidad de neutralizar la alta capacidad del radical hidroxilo. Esta propiedad se ha ido confirmando en posteriores estudios e incluso se ha identificado la molécula que demuestra esa interacción, la 3-hidroximelatonina cíclica (23).

La melatonina cede electrones fácilmente, lo que hace que los radicales libres se reduzcan. Esto es debido a su estructura química indólica y a su elevado potencial redox (24).

Además de neutralizar el radical hidroxilo, en posteriores estudios se ha evidenciado que limpia al organismo de otros ROS como el anión superóxido, el agua oxigenada, el óxido nítrico y el radical peroxilo (25).

Respecto a los RNS se ha demostrado que la melatonina interactúa con el radical NO^\cdot . Sin embargo, también se ha evidenciado que esta reacción solo se lleva a cabo en presencia de oxígeno (23).

También actúa contra el radical ONOO^\cdot . Sobre esta molécula, producida en situaciones de estrés oxidativo, ejercen efectos beneficiosos cualquier antioxidante. Sin embargo, cuando el estrés oxidativo es crónico se genera masivamente ONOO^\cdot , ante el cual los antioxidantes que antes si eran beneficiosos ahora se vuelven ineficaces. La melatonina, en cambio, si elimina este radical (21).

– Forma indirecta:

- Aumenta la expresión y actividad de los sistemas enzimáticos de defensa antioxidante mencionados anteriormente (catalasa, glutathion peroxidasa y superóxido dismutasa) y otros como el cobre el zinc, la glutathion reductasa, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la γ -glutamylcystein sintasa y la mieloperoxidasa.
- Aumenta la efectividad de la cadena de transporte de electrones, lo que ayuda a reducir la fuga de electrones, y, por tanto la formación de radicales libres. (25)
- Aumenta la actividad de otros antioxidantes: se ha demostrado que, *in vitro*, la melatonina aumenta la acción de la vitamina E y la vitamina C contra la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados a partir de los radicales libres.
- Al depurar un radical libre, la melatonina se transforma en una serie de metabolitos, a su vez con capacidad antioxidante, por lo que se habla de la melatonina como la "cascada de defensa antioxidante".

Esto ocurre cuando dona un átomo de H al grupo NH de su anillo pirrólico, lo que genera un radical de melatonina, que al reaccionar con el anión superóxido da lugar a los metabolitos de los que se hablaba antes, N-acetil-N-formil-5-metoxiquinuramina (AFMK) y N-formil-5-metoxiquinuramina (AMK) (24).

También tiene función antioxidante el metabolito que se mencionaba anteriormente, la 3-hidroximelatonina cíclica (23).

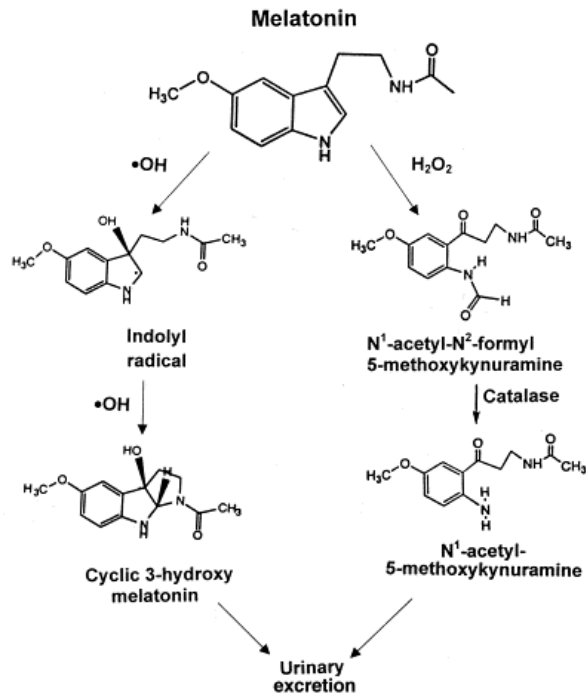


Figura 13: Resultado de la neutralización del $\bullet\text{OH}$ y H_2O_2 por la melatonina (22)

Además del sistema antioxidante del organismo, existen sustancias antioxidantes exógenas. Estas son algunas vitaminas (la vitamina E, la vitamina C, entre otras), las sustancias terpénicas, las sustancias fenólicas, los tioles, las sustancias azufradas, entre otros (20). En este grupo también podríamos incluir a la melatonina, ya que, como hemos visto antes, también existe la melatonina en algunos alimentos.

Se ha comprobado que en la protección de las membranas celulares, la melatonina es al menos dos veces más potente que la vitamina E y neutralizando los radicales el radical hidroxilo es cinco veces más potente que el glutatión (9). Esto se debe a que la melatonina es tanto liposoluble como hidrosoluble y alcanza todos los compartimentos celulares.

Otra ventaja es su falta de acciones pro-oxidantes. Todos los antioxidantes son posibles donantes de electrones y cuando donan un electrón para neutralizar un radical libre pasan de un estado reducido a un estado oxidado. El antioxidante en estado oxidado se regenera para volver a su estado inicial a través de una reacción redox, por tanto, puede oxidar a otras moléculas, es pro-oxidante. La melatonina después de eliminar los radicales libres, no participa en ninguna reacción redox, ya que se transforma en metabolitos estables. Se puede decir que es un antioxidante suicida o terminal (21).

4.8.3. La melatonina y el envejecimiento

El envejecimiento es un proceso en el que se producen cambios en la estructura y función del organismo, lo que conlleva una pérdida de capacidades físicas y cognitivas. Esta pérdida se debe a que con el envejecimiento descienden la síntesis proteica, las funciones inmunológicas y la masa muscular, lo que origina un aumento de reacciones inflamatorias, de ROS y RNS y de daño mitocondrial, y en última instancia una disminución de la síntesis de ATP y de la eficiencia de los sistemas de reparación (22).

Existe la teoría inflamatoria mitocondrial para explicar la posible causa del envejecimiento. Esta teoría se relaciona con lo anterior. El estrés oxidativo produce una lesión de membranas, proteínas y ADN, lo que hace que aumente dicho estrés. El daño oxidativo se va acumulando en el organismo con la edad (10) y va a provocar que descienda la capacidad bioenergética de la mitocondria (de producir ATP). Esta discapacidad o menor capacidad va a hacer que aumente la susceptibilidad a la enfermedad y que aumente la probabilidad de muerte.

La melatonina, como se ha visto anteriormente, es un potente antioxidante que disminuye con la edad. Debido a esto la suplementación de melatonina podría ser lo ideal para prevenir este déficit y beneficiar a personas en edad avanzada.

En estudios experimentales con ratones que presentan alteraciones similares a las humanas con la edad (pérdida de actividad física, alopecia, déficit de memoria...) a los cuales se administró melatonina exógena, se vio que esta evitó el desarrollo de aquellos procesos que provocaban la disfunción mitocondrial. Además se redujeron las manifestaciones inflamatorias presentes a valores normales y se incrementó la supervivencia y la longevidad.

Según esto, la administración de melatonina en personas a partir de 40 años podría frenar el deterioro producido por el envejecimiento (22).

4.8.4. La melatonina y la obesidad

La obesidad tiene como principales causas: la predisposición genética, alteraciones en el balance energético y determinados factores sociales y ambientales.

Una de las causas de la obesidad es la alteración del balance energético. El balance energético es el equilibrio entre la energía ingerida y la energía gastada. Cuando se ingiere más de lo que se gasta se produce un desequilibrio que lleva a un acumulo de

la energía sobrante en depósitos grasos. El gasto energético son las necesidades energéticas del organismo y para establecerlas se utiliza el concepto de metabolismo total, que incluye el metabolismo basal, el gasto en actividad física, en crecimiento y en estrés.

Como se ha comentado anteriormente muchas funciones y reacciones del organismo siguen un patrón determinado a lo largo del día, siguen un ritmo circadiano. Esto es lo que ocurre con el metabolismo. El día o la fase activa del organismo está relacionada con el almacenamiento de la energía ingerida lo que se asocia a una alta sensibilidad a la insulina, secreción de insulina, síntesis hepática de glucógeno y glucólisis y lipogénesis. En cambio, la noche o la fase de reposo, caracterizada por un periodo de ayuno, se asocia a la utilización de la energía almacenada para el mantenimiento de los procesos celulares, lo que está ligado a una resistencia a la insulina, secreción de glucagón, glucogenólisis y gluconeogénesis y lipólisis. Se sabe que la melatonina actúa como un “reloj” biológico, que permite que el organismo sepa en qué momento del día está. Por lo tanto, la melatonina contribuirá al mantenimiento de este patrón día-noche del metabolismo. Existe evidencia de que en los animales sin glándula pineal, y por tanto, sin secreción de melatonina, se alteran los patrones metabólicos anteriores, invirtiéndolos, lo conlleva a la obesidad. Esta inversión se revierte si se da melatonina (26).

Además de ser un sincronizador metabólico, se ha visto que la melatonina induce la transformación del tejido adiposo blanco a tejido adiposo beige. Este tipo de grasa se caracteriza porque tiene un gran número de mitocondrias, expresan proteínas termogénicas (UCP1) las cuales dotan a este tejido de la capacidad de metabolizar ácidos grasos y glucosa para generar calor, elevando la temperatura, lo que aumenta el gasto energético. Esto hace que el peso corporal y la ganancia de peso se reduzca (27).

Todo en su conjunto parece ser el mecanismo por el cual la melatonina tiene un efecto anti-obesogénico.

5. CONCLUSIONES

- La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal en las horas de oscuridad. Su síntesis esta potenciada por el estrés, por fármacos como los antidepresivos cíclicos, algunos neurolépticos y los inhibidores de la MAO, por la ingesta de alimentos ricos en triptófano y en melatonina. En cambio se ve disminuida con la edad, en la fase preovulatoria del ciclo menstrual, con los bloqueantes β -adrenérgicos y las benzodiacepinas, con la exposición a la luz artificial, con la restricción energética, con el consumo de alcohol.
- Existen numerosos estudios sobre sus efectos. Se ha demostrado que tiene un efecto antioxidante, anti-envejecimiento, anti-obesogénico y regulador del ritmo sueño/vigilia. Pero solo este último es el único que se ha comprobado en humanos.
- Se ha observado que la presencia de melatonina en la dieta es importante, destacando su contenido en cerezas, fresas, tomates, nueces. Además se ha visto que el consumo de alimentos ricos en melatonina aumenta los niveles plasmáticos de esta. Sin embargo, son necesarios más estudios en los que se incluyesen más alimentos, ya que la cantidad de artículos concernientes a este tema es escasa. También sería interesante evaluar cómo afectan los procesos culinarios a la concentración de melatonina en alimentos.
- Se ha visto que la melatonina está disponible como fármaco para tratar el insomnio. Sin embargo solo se ha evaluado su efecto sobre el sueño. Convendría evaluar los otros potenciales usos que puede tener su administración en humanos.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Agapito Serrano MT. Glándula pineal y melatonina: algunos aspectos cronobiológicos. *Anal Acad Med Cir Vall.* 1995 Sep-Dic; 33: 261-79.
2. M^a del Carmen González Martín. Estudio del efecto de melatonina exógena en tres momentos diferentes del desarrollo, sobre los contenidos de glutatión y glutatión peroxidasa en diferentes tejidos de *Gallus Domesticus L.* [tesis de licenciatura]. Universidad de Valladolid. 2000.
3. Guerrero JM, Carrillo-Vico A, Lardone PJ. La melatonina. *Investigación y ciencia.* 2007 Oct; 373: 30-8.
4. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin, nature's most versatile biological signal?. *FEBS J.* 2006 Jul; 273 (13): 2813-38.
5. Cardinali DP, Sánchez-Barceló EJ. Homeostasis reactiva y predictiva; La glándula pineal. En: Cardinali DP, Jordá-Catalá JJ, Sánchez-Barceló EJ. *Introducción a la cronobiología: fisiología de los ritmos fisiológicos.* Santander: Servicio de Publicaciones Universidad de Cantabria, Caja Cantabria; 1994. p. 41-54.
6. Reyes-Prieto BM, Velázquez-Paniagua M, Prieto-Gómez B. Melatonina y neuropatologías. *Rev Fac Med Univ Nac Aton Mex.* 2009 May-Jun; 52 (3): 105-9.
7. Escames G, Acuña-Castroviejo D. Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. *Rev Neurol.* 2009; 48 (5): 245-54.
8. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Feb; 349 (1): 91-104.
9. Inmaculada Redondo Laguna. Estudio del ritmo biológica e influencia de diferentes dosis de melatonina exógena en la actividad del enzima catalasa (E.C. 1.11.1.6) en distintos tejidos de *Gallus Domesticus L.* [tesis de licenciatura]. Universidad de Valladolid. 1997.
10. Díaz López B. Acción de la melatonina en el proceso de envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2001; 36 (5): 262-69.

11. Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, Pozo MJ, Madrid JA, Reiter RJ, et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res.* 2012 Jan; 52 (1): 1-11.
12. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res.* 2012 Jul; 56.
13. Fukushige H, Fukuda Y, Tanaka M, Inami K, Wada K, Tsumura Y et al. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *J Physiol Anthropol.* 2014 Nov; 33 (1): 33.
14. Garcia-Parrilla MC, Cantos E, Troncoso AM. Analysis of melatonin in foods. *J Food Compost Anal.* 2009 May; 22 (3): 177-83.
15. Iriti M, Varoni EM, Vitalini S. Melatonin in traditional Mediterranean diets. *J Pineal Res.* 2010 Sep; 49 (2): 101-5.
16. Feng X, Wang M, Zhao Y, Han P, Dai Y. Melatonin from different fruit sources, functional roles, and analytical methods. *Trends Food Sci Technol.* 2014 May; 37 (1): 21-31
17. de la Puerta C, Carrascosa-Salmoral MP, García Luna PP, Lardone PJ, Herrera JL, Fernández-Montesinos R et al. Melatonin is a phytochemical in olive oil. *Food Chem.* 2007; 104 (2): 609-12.
18. Adan A. Melatonina, utilidad clínica en el anciano. *Informaciones psiquiátricas.* 2009; 195-96.
19. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J.* 2014 Nov; 13: 106.
20. Vanessa Ugartondo Casadevall. Caracterización de derivados polifenólicos obtenidos de fuentes naturales. Citotoxicidad y capacidad antioxidante frente a estrés oxidativo en modelos celulares [tesis doctoral]. Barcelona: Departamento de Fisicoquímica, Universidad de Barcelona. 2009.
21. Korkmaz A, Reiter RJ, Topal T, Manchester LC, Oter S, Tan DX. Melatonin: an established antioxidant worthy of use in clinical trials. *Mol Med.* 2009 Jan – Feb; 15 (1-2): 43-50.

22. Reiter RJ, Tan DX, Burkhardt S. Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin. *Mech Ageing Dev.* 2002 Apr; 123 (8): 1007-19.
23. Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol.* 2007; 54 (1): 1-9.
24. International Institute of Melatonin (IIMEL). Mecanismos de acción de la melatonina [Internet]. [citado 15 jun 2015]. Disponible en: <http://iimel.org/index.php/que-es-la-melatonina/13-que-es-la-melatonina/32-mecanismos-de-accion-de-la-melatonina>.
25. Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta.* 2006 May – Jun; 1757 (5-6): 573-89.
26. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014 May; 56 (4): 371-81.
27. Ahmad A. La melatonina en el tratamiento de la obesidad y la diabetes (diabesidad). Granada, España. 2014.
28. Stevens N. El milagroso poder de la melatonina. 2ª ed. Barcelona, España: Sirio; 1996.