

Dr. Antelm Pujol



Efficient  
Science



# DUERME EFICIENTEMENTE

Duerme para  
ser mejor

z z Z





# ¿Quién es el Dr. Antelm Pujol?

Soy un apasionado de la fisiología, la medicina, la nutrición y el entrenamiento. He conseguido hacer de mis pasiones mi profesión, siempre con un objetivo muy claro: hacer llegar la ciencia a todo el mundo para mejorar su salud y su rendimiento físico y mental. Con la humildad de alguien que está siempre aprendiendo, intento compartir todos mis conocimientos a través de las redes sociales, con mis asesores, con mis alumnos y, ahora, con este libro. Gracias por comprarlo y apoyarme.

## **Currículum**

- Graduado en Medicina y cirugía por la Universidad de Barcelona
- Médico interno residente en Endocrinología y nutrición en el hospital Son Llàtzer (Mallorca)
- Master en Medicina Clínica por la Universidad Camilo José Cela
- Formador de Suplementación para Efficient Science
- Entrenador Personal Certificado por ANEF
- Curso de Nutrición Deportiva por ANEF
- Profesor de AudioFit, Anef y ENFAF.
- Ponente en conferencias y Masters Universitarios
- Preparador de Atletas
- Divulgador en Redes Sociales
- Competidor de Culturismo Natural

## **Agradecimientos**

A mi madre, por TODO.

A mi padre, por el apoyo incondicional.

A Emilio Pérez, por confiar y apostar por mi desde el minuto cero.

Sin vosotros no hubiera sido posible. Gracias.



---

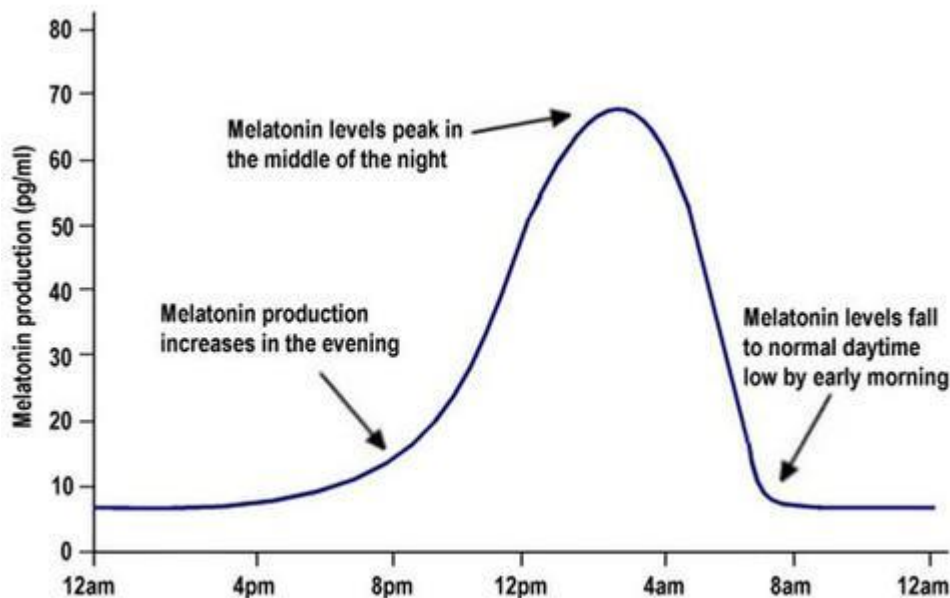
## Tabla de contenidos

---

<b>1</b>	Melatonina		
<b>1.2</b>	¿Qué melatonina escoger?		
<b>1.3</b>	Triptófano, melatonina y alimentación		
<b>1.4</b>	Alimentos que influyen positivamente el descanso	<b>2</b>	Magnesio
<b>1.5</b>	Melatonina y masa muscular	<b>3</b>	No te equivoques: Tómallo adecuadamente
<b>1.6</b>	Melatonina y rendimiento deportivo	<b>4</b>	L-Teanina
<b>1.7</b>	Melatonina y patologías	<b>5</b>	Glicina
<b>1.8</b>	Melatonina y ciclo menstrual	<b>6</b>	¿Por qué no hemos incluido ciertos suplementos?: Conclusiones y consideraciones finales
<b>1.9</b>	Efectos secundarios: ¿Es segura?		
<b>1.10</b>	Jet Lag	<b>7</b>	Bibliografía
<b>1.11</b>	Melatonina y sensibilidad a la insulina		
<b>1.12</b>	Dosis y protocolo		
<b>1.13</b>	Seguridad y efectos secundarios		
<b>1.14</b>	Integración con fármacos		

## 1. MELATONINA

Si tuviera que escoger solo un suplemento para mejorar mi descanso sería, sin duda, la melatonina. Recordemos que la melatonina es una neurohormona producida por la glándula pineal que tiene la función de regular los ritmos circadianos. Recordad que la concentración de melatonina en sangre vendrá determinada en parte por la cantidad de luz a la que nos exponemos. Por eso, suplementarse con melatonina y seguir exponiéndote a luces azules no tendría ningún sentido. La concentración de melatonina en sangre es la que marcará nuestro reloj biológico interno: tiene su pico de concentración justo antes de irnos a dormir<sup>88-90</sup> (ver imagen). Por todo esto, la melatonina es la principal hormona encargada de regular nuestros ritmos circadianos.

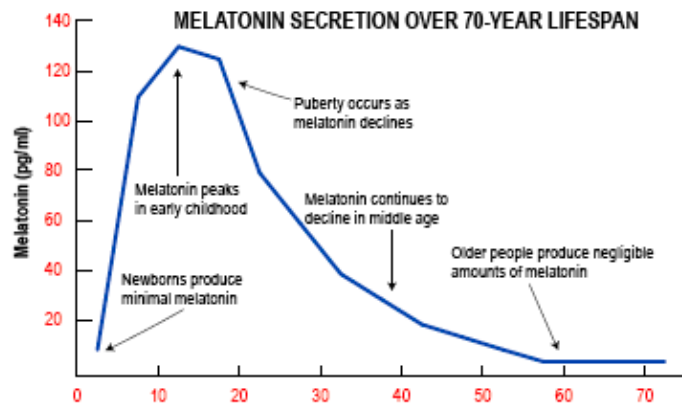


Concentración de melatonina en sangre durante el día. Velayos 2007

Si entendemos bien la imagen, comprenderemos que la función principal de la melatonina es la de la inducción del sueño, es decir, de quedarnos dormidos. Si entendemos esto también, comprenderemos que la melatonina debe ser tomada entre 30 y 60 minutos antes de irnos a dormir.



Algo que quiero destacar que, con el paso del tiempo, nuestra producción hormonal de melatonina va disminuyendo (ver imagen). Por eso, en los estudios observamos las personas mayores las que más se benefician de la suplementación con melatonina.



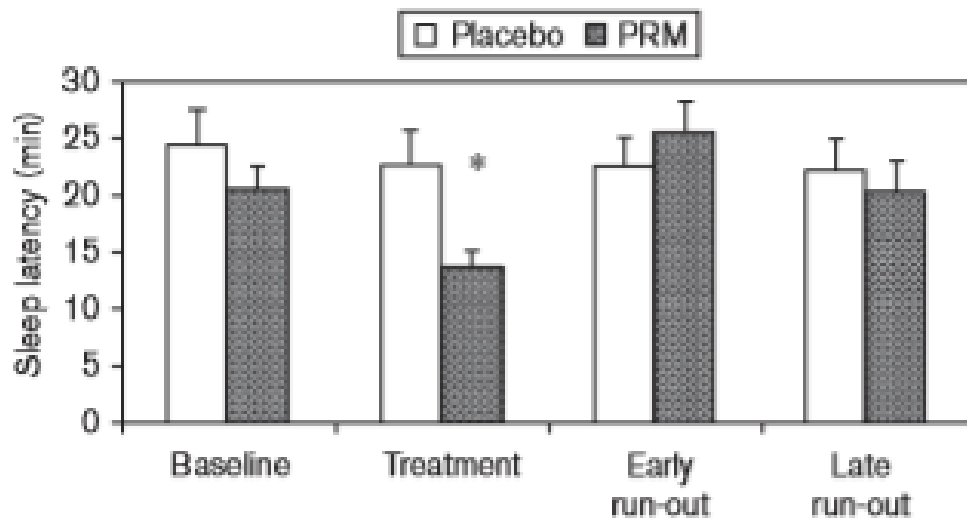
es

que son

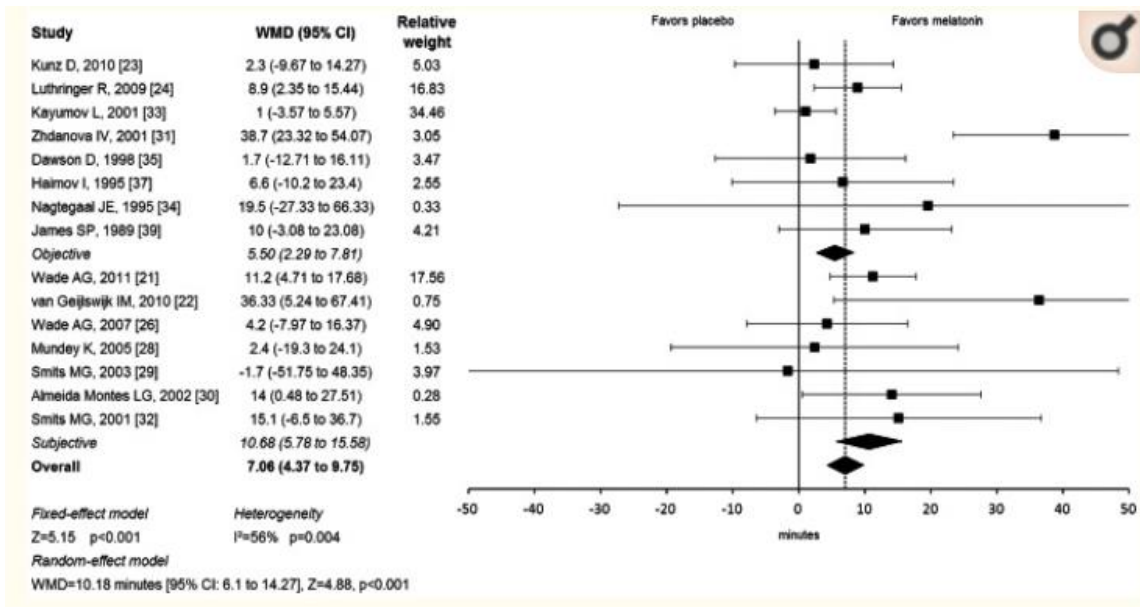
Esto no significa que no podamos beneficiarnos de la eficacia de este suplemento en todas las edades. Incluso en niños, este suplemento se ha mostrado eficaz.

*Concentración de melatonina en sangre a lo largo del paso de los años Hack 2013*

Para profundizar un poco más sobre la evidencia de la melatonina, en este estudio observamos que su efecto más destacable es la reducción del tiempo que tardamos en dormirnos (ver imagen).

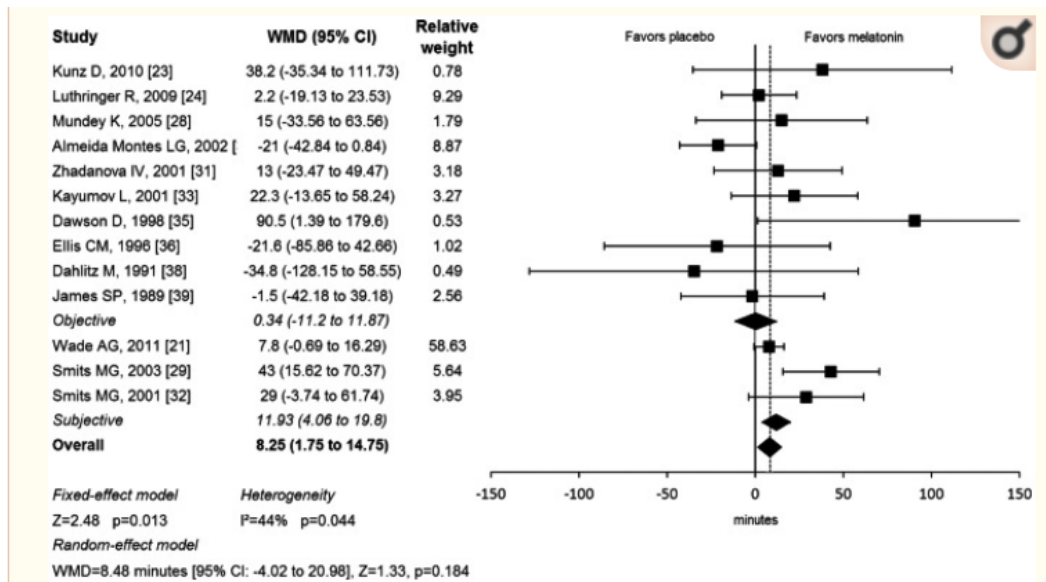


*Reducción del tiempo que tardamos en dormirnos al suplementarnos con melatonina Lemoine 2007*



Reducción del tiempo que tardamos en dormirnos al suplementarnos con melatonina: **Oda 2013**

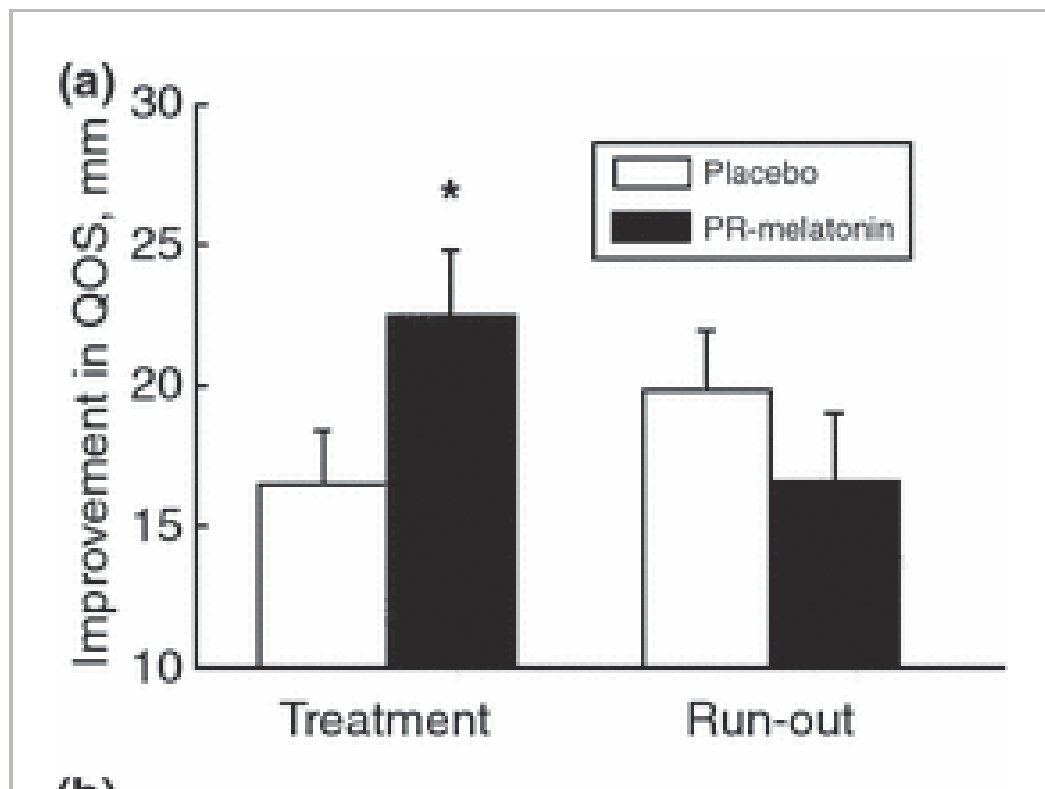
Esta inducción y facilidad para conciliar el sueño, ¿se traducirá en un mayor número de horas dormidas? La respuesta es que sí. Como observamos en este reciente meta-análisis, las intervenciones que usan melatonina aumentan la cantidad de horas de sueño.



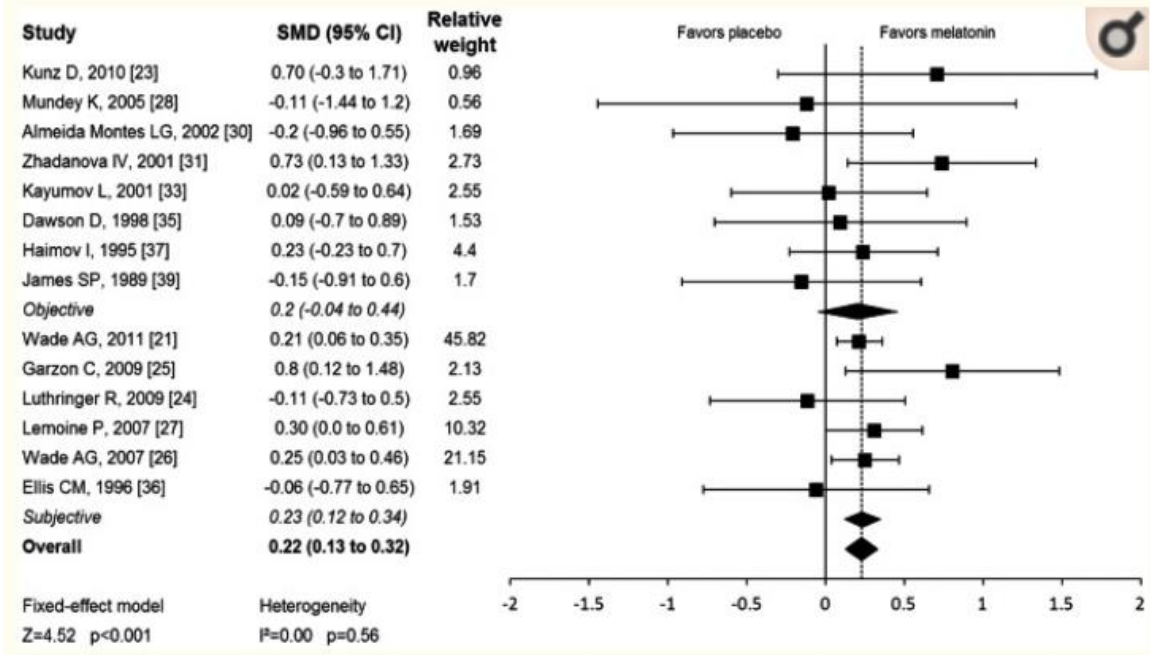
Aumento de la cantidad de horas dormidas usando melatonina vs placebo: **Oda 2013**

## 1.2. ¿QUÉ MELATONINA ESCOGER?

Algo que me parece extremadamente interesante es el producto de Efficient Science que hemos creado junto a EMfit Nutrition: una melatonina de liberación sostenida. Esto no solo ayudaría a la inducción del sueño, sino también a mantenerte dormido durante toda la noche, ya que conseguiríamos que esos niveles de melatonina en sangre estuvieran más elevados durante más tiempo, y esto se traduciría en una mayor calidad del sueño. La mayoría de estudios que muestran el efecto positivo de la melatonina en el descanso con usando melatonina de liberación sostenida: estudios con este tipo de melatonina así lo muestran. Esto no es publicidad, esto se llama crear productos basados en ciencia para resolver los problemas de las personas.



*Mejora de la calidad percibida del descanso (medida con el cuestionario QOS) en pacientes que toman melatonina de liberación sostenida respecto al grupo placebo Lemoine 2007*

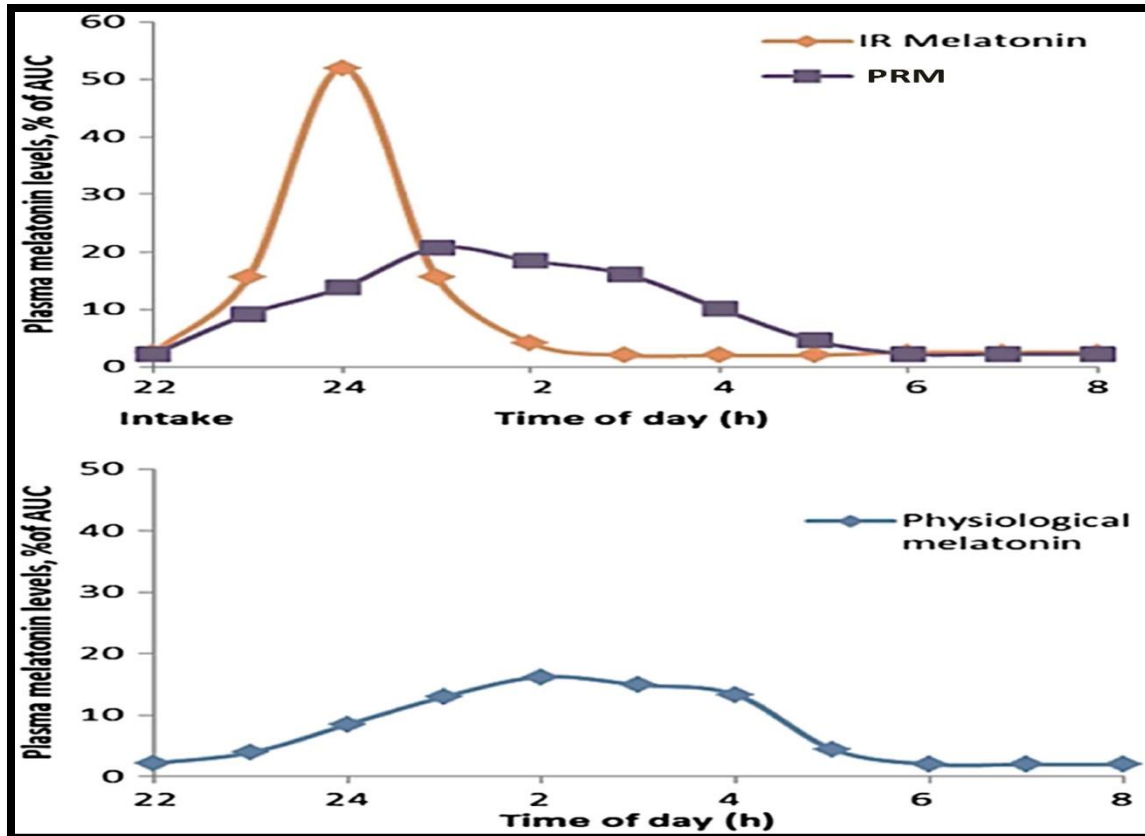


Mejora de la calidad percibida del sueño en pacientes que toman melatonina respecto al grupo placebo, Oda 2013

Por tanto, la melatonina reduce el tiempo de latencia para dormirnos y mejora la calidad y la cantidad del descanso. Sí, es brutal.

En este artículo publicado en 2018 vemos algunos aspectos muy interesantes. La melatonina de liberación sostenida, su patrón de liberación se asemeja muchísimo a la liberación fisiológica. Esto es crucial porque de esta forma nos permite tanto el hecho de quedarnos dormidos como de mantenernos dormidos.

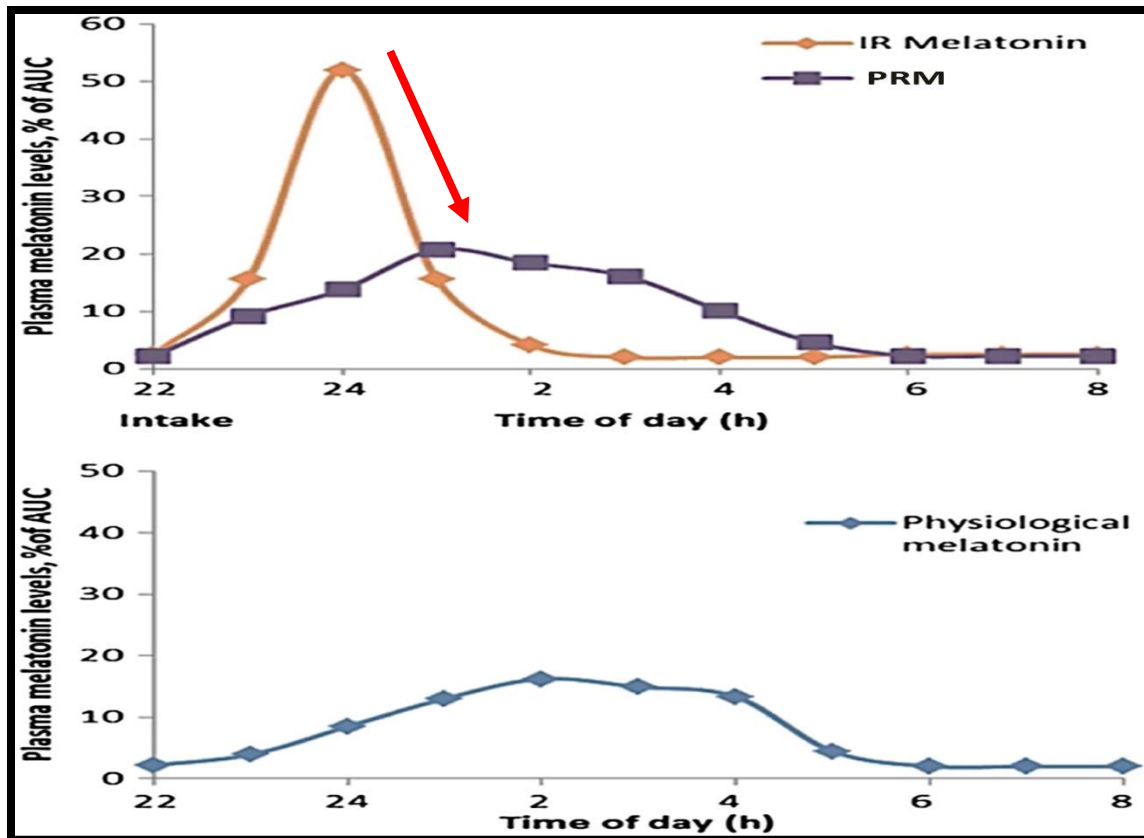




*Farmacocinética de la melatonina de liberación sostenida, la rápida y la secreción endógena, Chipolla-Neto 2018*

Pero no solo tenemos que fijarnos en esto, en la imagen observamos como las melatoninas de liberación rápida generan un pico abrupto de concentración de melatonina con una caída abrupta también de la concentración de esta. Esto puede ser percibido por nuestro cuerpo como una señal para despertarse. Por eso, algunas personas que toman melatoninas de liberación rápida se despiertan a media noche. Es importante escoger siempre formulaciones que contengan melatonina de liberación sostenida.

En este artículo publicado en 2018 vemos algunos aspectos muy interesantes. La melatonina de liberación sostenida, su patrón de liberación se asemeja muchísimo a la liberación fisiológica. Esto es crucial porque de esta forma nos permite tanto el hecho de quedarnos dormidos como de mantenernos dormidos.



*Farmacocinética de la melatonina de liberación sostenida, la rápida y la secreción endógena, Chipolla-Neto 2018*

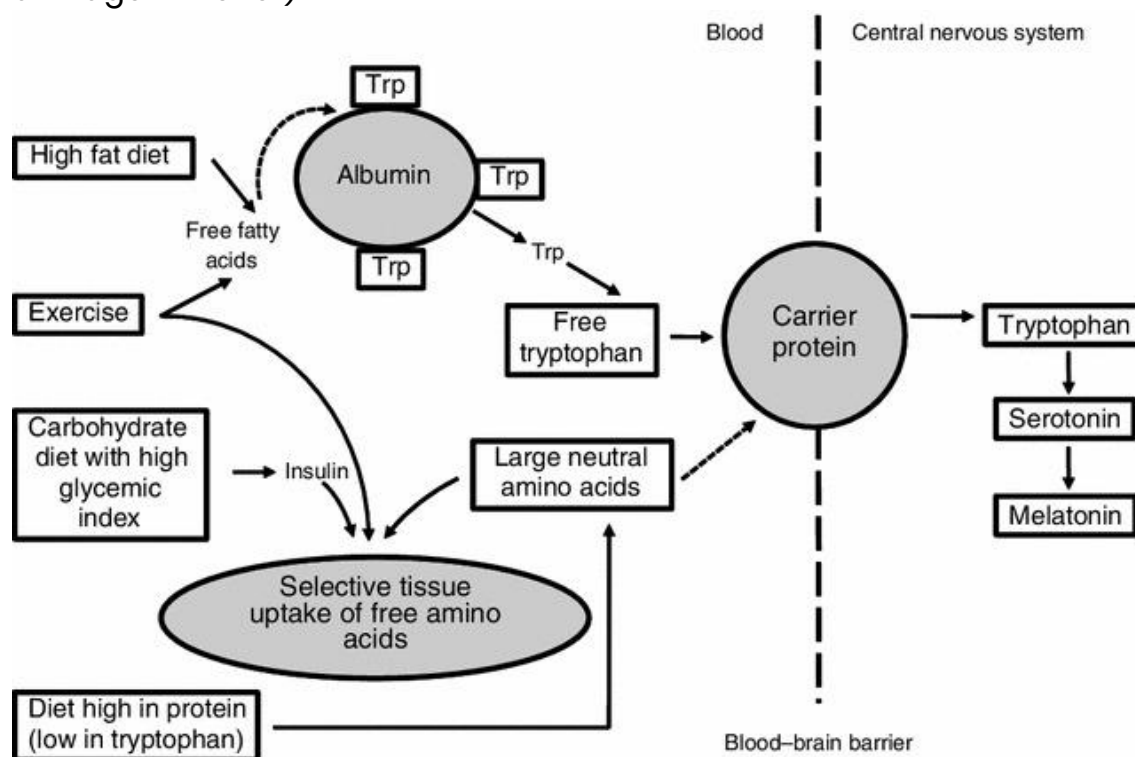
Nuestras formulaciones en Efficient x Science incluyen siempre melatonina de liberación sostenida, os explico: Traemos dos productos brutales para vosotros:

- Melatonina de liberación sostenida (Sustained Release) que pone especial énfasis en MANTENERTE DORMIDO durante la noche.
- Melatonina mixta (combinación de liberación rápida y liberación prolongada): para esas personas que les cuesta más quedarse dormidas.

Ambas tienen un perfil fármaco-cinético compatible con la liberación FISIOLÓGICA hecho que evitaría las bajadas rápidas de concentración de melatonina causada por las formulaciones con sólo melatonina rápida. Estas bajadas pueden causar despertares precoces. Con nuestras formulaciones, esto potencialmente NO OCURRIRÍA. Además, nuestra formulación incluye Vitamina B6 que favorece la producción endógena de melatonina potenciando esta hormona.

### 1.3. TRIPTÓFANO, MELATONINA Y ALIMENTACIÓN

La síntesis de 5-HT (serotonina) está altamente condicionada por la cantidad de triptófano (un aminoácido) disponible en el cerebro. El triptófano es transportado a través de la barrera hematoencefálica mediante unos transportadores compartidos con una alta cantidad de aminoácidos neutros (LNAA), que no influyen en el sueño. Por tanto, como podéis entender, habrá una en que el triptófano competirá con los otros aminoácidos para acceder a los transportadores y que estos lo lleven al cerebro. Por esta razón, la ratio triptófano/LNNA en la sangre es tan importante para llevar el triptófano al cerebro y que a partir de este pueda sintetizarse la melatonina (como vemos en la imagen inferior).



Efectos de la dieta en la cantidad de triptófano disponible para nuestro cerebro, Halson 2014

Aunque la imagen puede parecer complicada, vamos a explicarla con todo lujo de detalles. Como hemos comentado, el triptófano compite con los otros aminoácidos para acceder al cerebro. Por tanto, a mayor cantidad de otros aminoácidos, menor cantidad de triptófano pasará al cerebro. Algunos pensaréis: ¿debería dejar de comer proteína antes de irme a dormir, pues? Esto no es exactamente así. Sabemos que el consumo de proteína pre-cama tiene

importantes funciones para la regeneración de tejidos y, además, también para el descanso. En conclusión, ¿podemos seguir comiendo proteína pre-cama y maximizar la cantidad de triptófano disponible para nuestro cerebro? La respuesta es la siguiente: carbohidratos. Los carbohidratos incrementan la cantidad de triptófano que entra en nuestro cerebro mediante la estimulación de la insulina, que, a su vez, favorece que entren los otros aminoácidos en el músculo esquelético, resultando en un incremento de triptófano en nuestro cerebro.

De esta forma nos beneficiamos de unas cuantas cosas:

- Una ingesta rica de proteínas pre-cama aumentará la cantidad de triptófano presente en nuestro cuerpo.
- La combinación de esta comida con una rica en carbohidratos permitirá que los otros aminoácidos que no son triptófano entren en el músculo esquelético, aumentando la biodisponibilidad del triptófano en nuestro cerebro.
- Hay que destacar también que el consumo de una comida rica en grasas y el ejercicio físico aumentarán los ácidos grasos libres en sangre, que también ayudan a aumentar el triptófano disponible en cerebro. Pero a esta última medida hay que hacer una consideración importante.

#### **1.4. ALIMENTOS QUE INFLUENCIAN POSITIVAMENTE EL DESCANSO**

Alimentos ricos en triptófano, aminoácido esencial para la formación de las hormonas principales que intervienen en el sueño (serotonina y melatonina), facilitarán el sueño. La serotonina es la principal hormona implicada en la regulación del sueño y debe ingerirse pre-sintetizada en sustancias como el triptófano, ya que como tal no atraviesa la barrera hematoencefálica. La melatonina induce y mantiene el sueño. El mejor momento del día para ingerirlos es la tarde o la noche.





Review

## Effects of Diet on Sleep: A Narrative Review

Hannah Binks <sup>1</sup>, Grace E. Vincent <sup>2</sup>, Charlotte Gupta <sup>2</sup>, Christopher Irwin <sup>3</sup> and Saman Khalesi <sup>4,\*</sup>

**Table 1.** The study characteristics and outcomes for the investigations between tryptophan consumption, tryptophan depletion, and sleep.

Author (Year)	Design; Location	Duration; Age; Participants (m/f)	Intervention/Control	Sleep Measurements	Outcomes
Bravo (2013) [15]	SB, P; Spain	3 wk; 55–75 y; 35 (9/26)	30 g tryptophan-enriched cereals (containing 60 mg tryptophan)/control Subjects consumed their habitual diet posttreatment week (third week) with no cereals.	Actigraphy	Increase in actual sleep time, SE and immobile time and decrease in SOL, wake bouts, total activity and fragmentation index for intervention compared with control and habitual diet.  Significant reduction in REM latency for both intervention and control compared to baseline. Significant increase in REM sleep time and REM% for control, non-significant increase in REM% for intervention compared to baseline.
Bhatti (1998) [17]	RC, DB, CO	6 dy; 21–53 y; 11 (11/0)	100% tryptophan-free amino acid drink/control	PSG	Significant increase in TST, SE and stage 2 min for intervention compared to control. Significant increase in WASO for control compared to intervention. No significant difference in NREM measures. Non-significant improvement in sleep quality for intervention compared with control.
Mohajeri (2015) [27]	RC, DB, P; UK	19 dy; 45–65 y; 59 (0/59)	lumiVida™ (egg-white protein hydrolysate formulation containing ~70 mg tryptophan)/placebo	Subjective (sleep diaries)	Non-significant increase in difficulty in getting up out of bed during trial for intervention.
Voderholzer (1998) [28]	RC, DB, CO, P; Germany	2 × 4 dy; 23–55 y; 12 (6/6)	Low protein diet + one capsule of 0.5 g L-tryptophan (day 3 and 4), tryptophan-free amino acid drink (day 4)/placebo	PSG	Significant increase in amount of wake periods, wake times and REM density for tryptophan depletion compared with baseline. Significant decrease in stage 2 sleep for tryptophan depletion compared with baseline.
Arnulf (2002) [29]	RC, DB, CO, P; France	3 dy; 18–39 y; 18 (7/11)	100% tryptophan-free amino acid drink + capsules containing methionine, arginine and cysteine/placebo	PSG	Significant increase in arousal index, REM sleep onset latency and REM density for intervention. Non-significant increase in sleep N1 and N2. No significant difference in SOL, TST, total sleep period, duration of WASO, and 3–4 of NREM sleep or REM sleep for intervention.

CO – Crossover; DB – Double blind; P – Placebo; NREM – Non-rapid eye movement; RC – Randomised controlled; REM – Rapid eye movement; SB – Single blinded; SE – Sleep efficiency; SOL – Sleep onset latency; TST – Total sleep time; WASO – Wake after sleep onset.







Plátanos, piña o aguacate, leche, carne, huevos, pescado azul o frutos secos como las nueces son algunos de los alimentos con mayor contenido en triptófano.

MYFOODDATA

Plant or food	Melatonin content	References
Tomato	3–114 ng/g	Stürtz et al., 2011
Walnuts	3–4 ng/g	Reiter et al., 2005
Cereals (rice, barley)	300–1,000 pg/g	Hattori et al., 1995
Strawberry	1–11 ng/g	Iriti et al., 2010
Olive oil	53–119 pg/ml	de la Puerta et al., 2007
Wine	50–230 pg/ml	Murch et al., 2010
Beer	52–170 pg/ml	Maldonado et al., 2009
Cow's milk (unprocessed)	3–25 pg/ml	Májovský et al., 2017
Night-time milk	10–40 ng/ml	Tan et al., 2014
Whole yellow corn	0.28–1.3 ng/g	Tan et al., 2014
Whole chicken meat and skin	0.23–2.3 ng/g	Tan et al., 2014

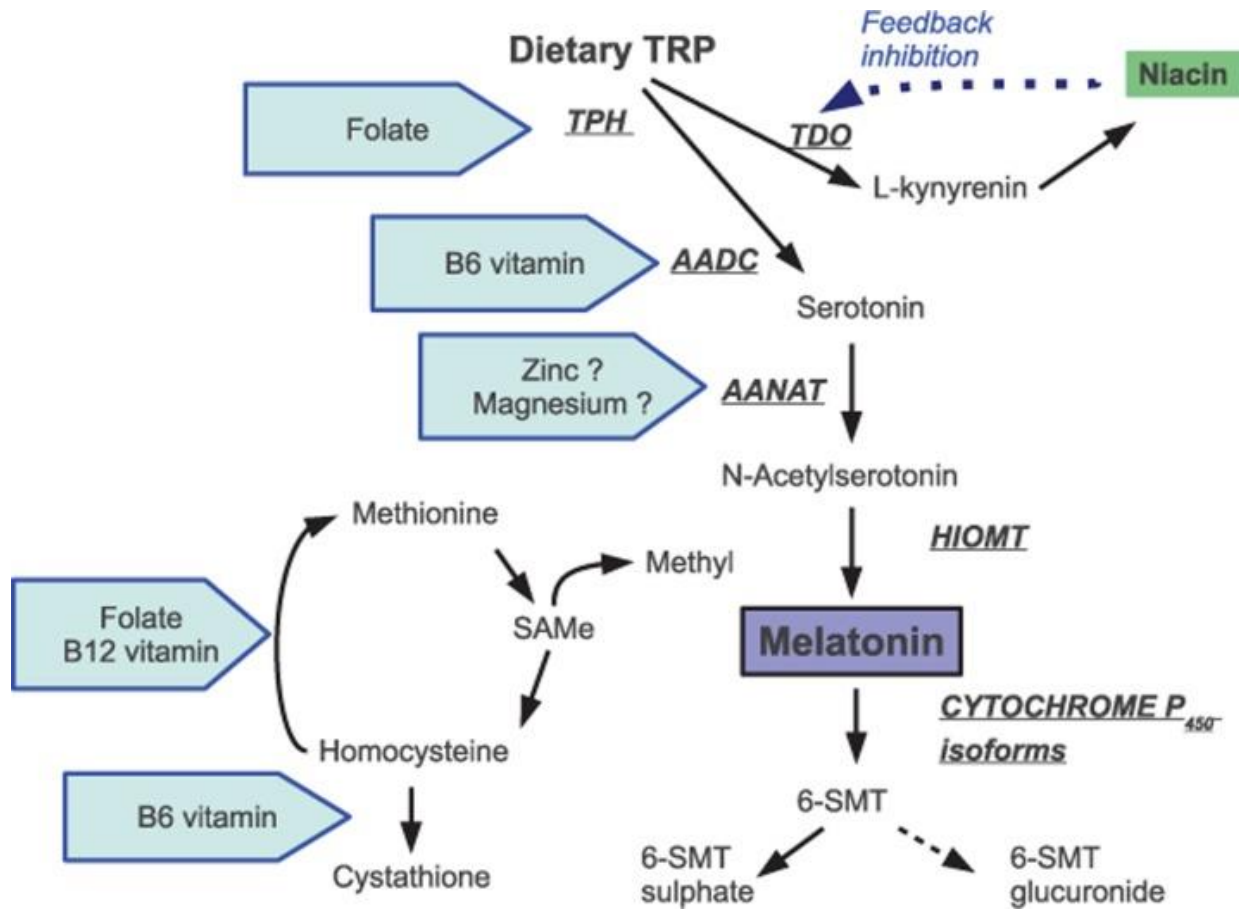
## Top 10 Foods Highest in Tryptophan

280mg of Tryptophan = 100% of the Recommended Daily Intake (%RDI)

<p><b>1 Lean Chicken &amp; Turkey</b></p>  <p><b>245% RDI</b> (687mg) in a 6oz chicken breast 267 calories</p>	<p><b>2 Beef (Skirt Steak)</b></p>  <p><b>227% RDI</b> (636mg) per 6oz steak 456 calories</p>
<p><b>3 Lean Pork Chops</b></p>  <p><b>224% RDI</b> (627mg) in a 6oz chop 332 calories</p>	<p><b>4 Firm Tofu</b></p>  <p><b>212% RDI</b> (592mg) per cup 363 calories</p>
<p><b>5 Fish (Salmon)</b></p>  <p><b>203% RDI</b> (570mg) per 6oz fillet 265 calories</p>	<p><b>6 Boiled Soybeans (Edamame)</b></p>  <p><b>149% RDI</b> (416mg) per cup 296 calories</p>
<p><b>7 Milk</b></p>  <p><b>75% RDI</b> (211mg) per 16oz glass 167 calories</p>	<p><b>8 Squash and Pumpkin Seeds</b></p>  <p><b>58% RDI</b> (164mg) per 1oz handful 159 calories</p>
<p><b>9 Oatmeal</b></p>  <p><b>33% RDI</b> (94mg) per cup 166 calories</p>	<p><b>10 Eggs</b></p>  <p><b>27% RDI</b> (77mg) in 1 large egg 78 calories</p>

Deberán combinarse con otros que contengan ácidos grasos omega 3, magnesio, calcio, zinc y vitamina B e hidratos de carbono. Los primeros son relajantes musculares y necesarios para la conversión de triptófano a serotonina y melatonina en el cerebro, y estos últimos, los carbohidratos, desencadenan una respuesta en la secreción de insulina que mejora la biodisponibilidad del triptófano en el sistema nervioso central.

Quiero destacar el papel de la vitamina B6 en la producción de melatonina. Como he comentado y como vemos en el estudio, la ingesta de algunos nutrientes como la vitamina B6 es clave par la síntesis endógena de melatonina. Otros nutrientes como Zinc y magnesio también podrían tener un papel, pero la evidencia es más escasa y además, es más difícil que no estén presentes en la alimentación. Por esto, nosotros hemos decidió añadir vitamina B6 a nuestra melatonina para crear un producto completo.



Acción de la Vitamina B6 en la producción endógena de melatonina

## 1.5. MELATONINA Y MASA MUSCULAR

Clinical Endocrinology (2016) 84, 342–347 doi: 10.1111/cen.12942

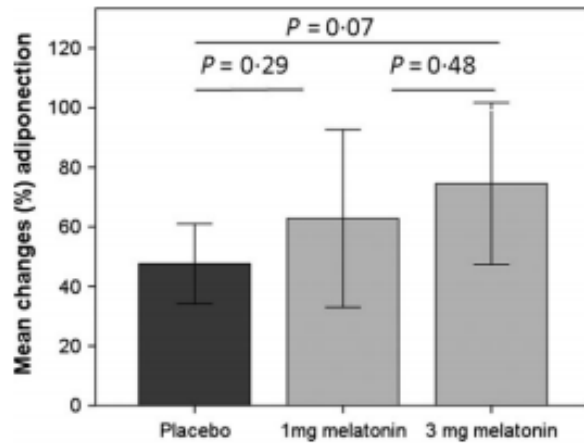
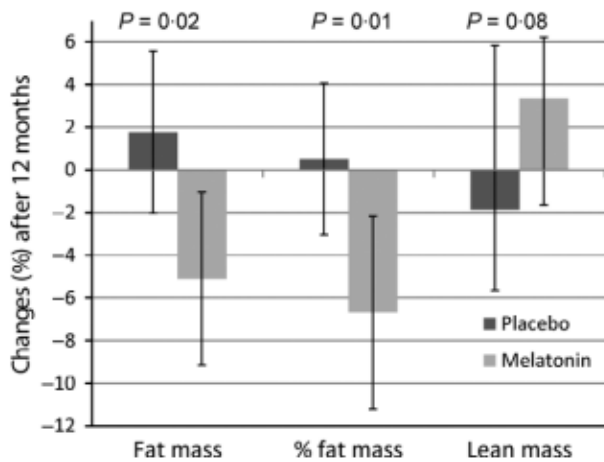
**ORIGINAL ARTICLE**

**Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial**

Anne Kristine Amstrup\*, Tanja Sikjaer\*, Steen B. Pedersen\*†, Lene Heickendorff‡, Leif Mosekilde\* and Lars Rejnmark\*†

Algunos estudios muestran efectos muy positivos de la melatonina en la masa muscular. Amstrup en 2016 hizo este interesante estudio randomizado y con grupo control donde 81 mujeres post-menopáusicas se dividían en 3 grupos: uno tomaba 3 mg de melatonina, el otro tomaba 1 mg de melatonina y el otro grupo tomaba placebo. Se siguió la composición corporal de estas mujeres y

lo que vimos es que las mujeres que tomaban melatonina (concretamente 3 mg) conseguían una disminución del porcentaje de grasa y un aumento de la masa muscular comparado con las mujeres que tomaban placebo. Se hipotetizó que este efecto era secundario a la regulación de la leptina y de la adiponectina.



Resultados del estudio citado anteriormente

Review

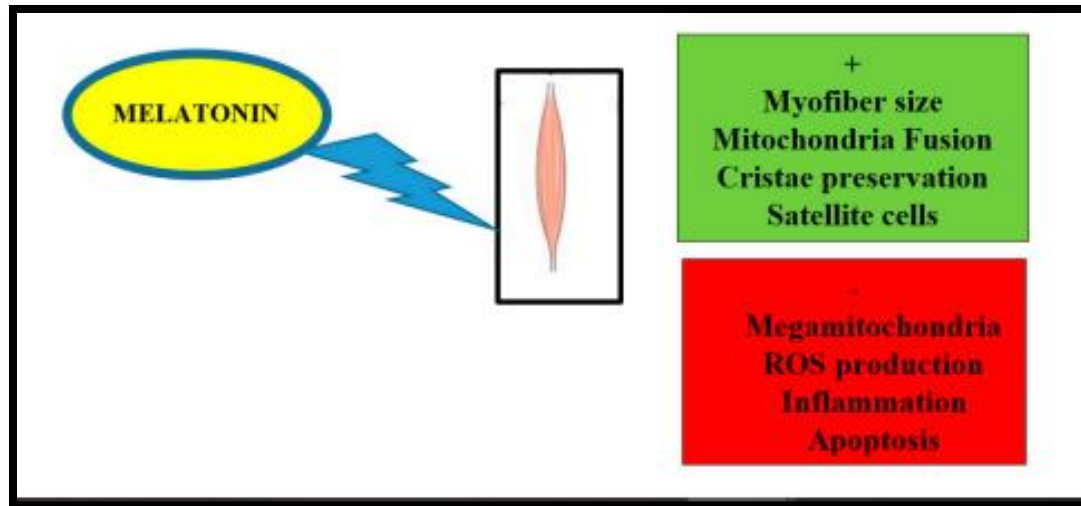
## Impact of Melatonin on Skeletal Muscle and Exercise

Alessandra Stacchiotti <sup>1,2,\*</sup>, Gaia Favero <sup>1</sup> and Luigi Fabrizio Rodella <sup>1,2</sup>

En 2020 se publicó una interesante revisión sobre los efectos de la melatonina en la masa muscular. Este es un tema que aún nos queda muchísimo recorrido por descubrir. Pero, sabemos, que la melatonina es probablemente el mejor antioxidante mitocondrial que existe. Sabemos que hay muchas sustancias antioxidantes pero muy pocas consiguen entrar en la mitocondria: la melatonina lo hace. Esto es clave porque le atribuye unas propiedades que otros suplementos no tiene. La salud de nuestras mitocondrias es clave para nuestra salud general y también la de nuestros músculos. La suplementación con melatonina podría aumentar el tamaño de las miofibrillas musculares, aumentar la proliferación de las mitocondrias y el mantenimiento de una buena salud de las crestas de estas mitocondrias e inhibiría la formación de



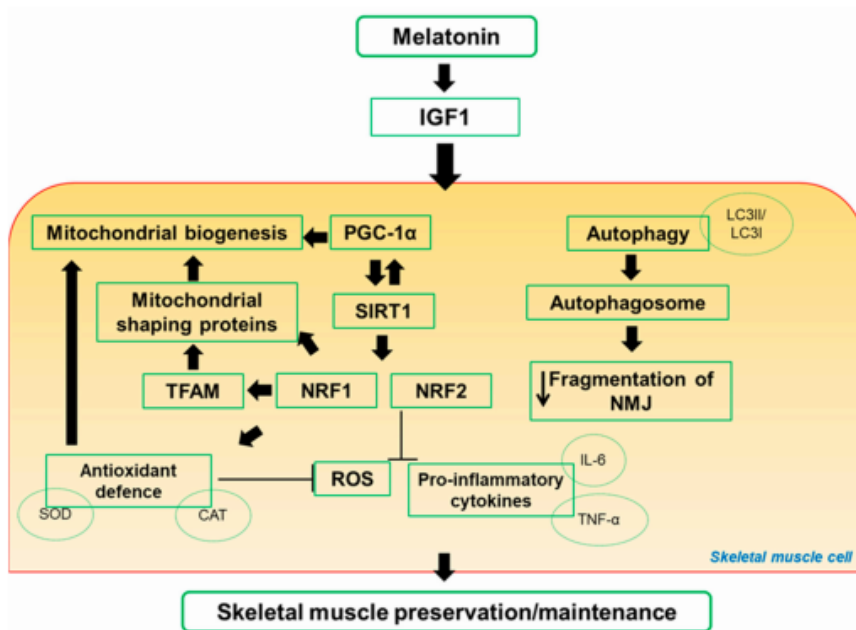
megamitocondrias (que tienen una función anómala), efecto antioxidante (disminuyendo ROS), efecto antiinflamatorio (por ejemplo, inhibiendo NfKb) y un efecto pro-apoptótico de estructuras dañadas. Vemos la imagen.



*Efectos de la melatonina en la fibra muscular, imagen del estudio citado anteriormente*

Todas estas propiedades de la melatonina sobre el músculo y las mitocondrias pueden ser importantes para el mantenimiento de la masa muscular o el crecimiento muscular. Expliquemos porqué: en el envejecimiento, el estrés oxidativo y la inflamación pueden estar elevados y genera una situación de inflamación crónica de bajo grado que dificulta la salud de la masa muscular promoviendo un estado pro-catabólico. Sabemos que uno de los aspectos claves en la salud es mantener la masa muscular. La sarcopenia está asociada con un riesgo aumentado de mortalidad.

Pero no olvidemos que en personas sanas también puede tener su función: en atletas con temporadas de entrenamiento intensas, la cantidad de estrés oxidativo e inflamación presente en el organismo también puede ser elevada. Aquí la melatonina tendría un papel importante. Parece además que podría estimular el factor de crecimiento IGF-1 que sabemos que tiene una función destacable en la hipertrofia muscular. Por tanto, parece que la melatonina podría “cuidar” el músculo mediante sus efectos promotores de IGF-1, regular el estrés oxidativo y controlar la inflamación sumado a la mejora de la salud mitocondrial.



Efectos de la melatonina a nivel molecular en la preservación y salud de la masa muscular, Stacchiotti 2019

Además, a todo esto, tenemos que añadirle el hecho de los beneficios que tiene en la masa muscular el mantenimiento de un descanso de calidad y cantidad. Mensaje: la melatonina puede ser una muy buena herramienta para cuidar algunos aspectos de nuestra salud. Sus beneficios en la masa muscular pueden ser directos o indirectos pero los beneficios superan con creces a los riesgos.

## 1.6. MELATONINA Y RENDIMIENTO DEPORTIVO

JEPonline

### Effects of Melatonin on Sports Performance: A Systematic Review

Marcos López-Flores<sup>1,2</sup>, Raúl Luque-Nieto<sup>2</sup>, Osvaldo Costa Moreira<sup>3</sup>, David Suárez-Iglesias<sup>1</sup>, José Gerardo Villa-Vicente<sup>1</sup>

En 2018, López-Flores publicó una interesante revisión sistemática de los efectos de la ingesta de melatonina en el rendimiento deportivo. En esta revisión, se mencionaba que la ingesta de melatonina puede ser efectiva o no serlo dependiendo del tipo de ejercicio físico. Parece, que, durante el ejercicio aeróbico, la cantidad de melatonina se vería reducida pero que se vería aumentada con el ejercicio de alta intensidad y que, por tanto, los efectos son distintos.

En esta revisión, comentan que la mejora del descanso es CLAVE para la mejora del rendimiento deportivo y que la melatonina ha demostrado claramente mejorar el descanso. Por tanto, los beneficios en rendimiento deportivo serían también por un mecanismo indirecto. Pero, hay que usar correctamente: altos niveles de melatonina en el cuerpo en el momento de la actividad física pueden causar una disminución del rendimiento deportivo muy probablemente por su efecto relajante y depresor del sistema nervioso simpático. A la vez, hay que considerar que algunos estudios comentan que el ejercicio aeróbico podría reducir la producción de melatonina mientras que el ejercicio de fuerza la aumentaría. Entender esto es clave porque nos permitirá interpretar bien los estudios a la vez que en población que hace ejercicio aeróbico antes de irse a la cama el uso de melatonina tendría todo el sentido del mundo. Por tanto, en el estudio destacan la importancia del descanso en la mejora del rendimiento deportivo y el papel que tienen la melatonina para mejorar el rendimiento deportivo.

**Table 2. Recommendations to Improve Sports Performance Sleep Quality and Circadian Resynchronization.**

<b>Intervention</b>	<b>Objective</b>	<b>Intensity, Volume, and Frequency</b>
<b>Exogenous melatonin intake / Red light exposure</b>	To improve sport performance and short term sleep quality	10 mg exogenous melatonin, 30 min before sleep onset/red light exposure therapy 30 min before the onset of sleep
<b>Bright light exposure</b>	To improve performance in the early morning/night in short duration competitions	2500 lux, 1 hr before exercise or 1 hr before the onset of sleep
<b>Melatonin intake, training, and natural light</b>	To improve resynchronization of sleep cycle and reduce the symptoms of jet lag	3 mg exogenous melatonin 30 min before the onset of sleep and outdoor exercise from 8 to 11 a.m. and 1 to 4 p.m. after traveling

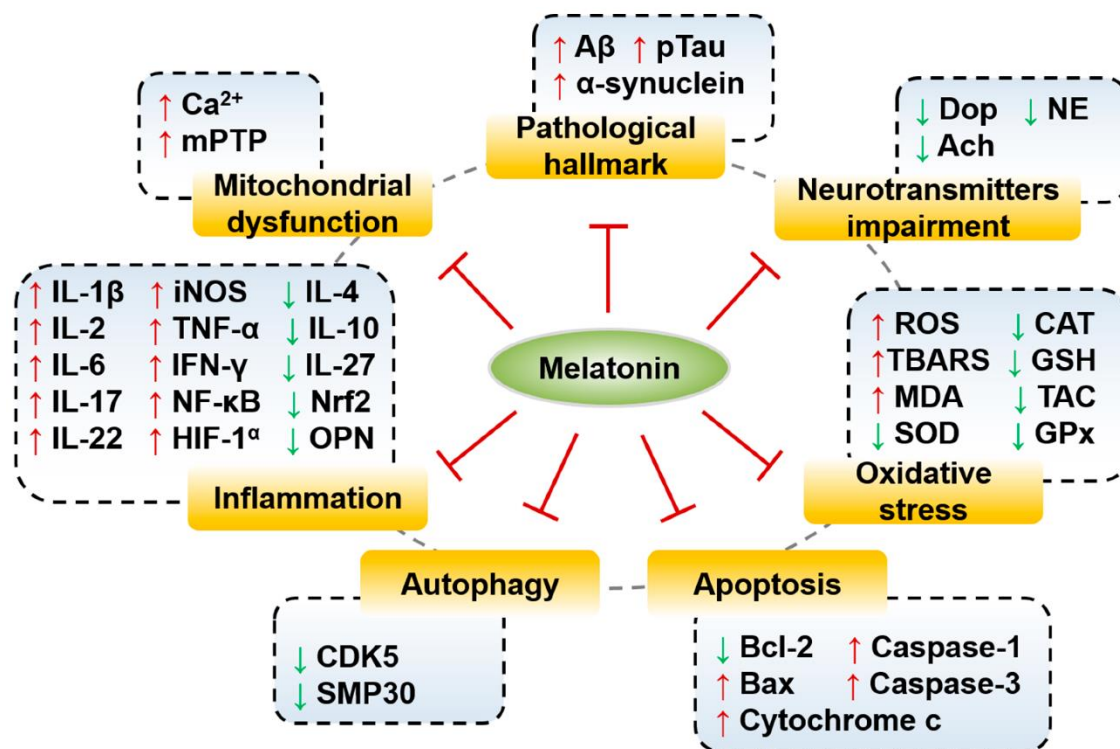
*Recomendaciones uso de melatonina para atletas, del artículo citado previamente*

## 1.7. MELATONINA Y PATOLOGÍAS

La melatonina hemos visto que tiene un efecto claro en la mejora del descanso mediante la regulación de los ritmos circadianos. Sabemos que los ritmos circadianos tienen una importantísima función para la salud: no es solo que se de o que no se de una función o mecanismos, el momento en que sucede importa. Y de eso se tratan los ritmos circadianos. La disrupción de estos, como he comentado, tiene un importante papel para nuestra salud.

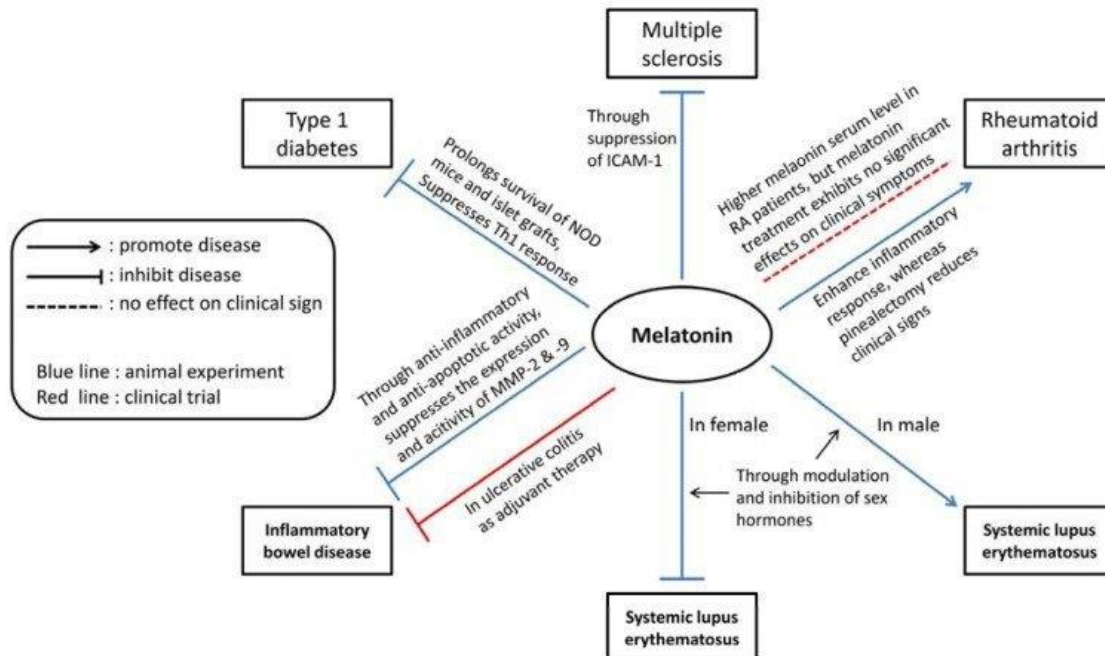
Pero los beneficios de la melatonina no se quedan aquí. A parte de su efecto regulador de ritmos circadianos, la melatonina a nivel molecular tiene importantes acciones: modulador de neurotransmisores a nivel cerebral, reductor del estrés oxidativo, modulador de la autofagia, promotor de la salud mitocondrial, reductor de la inflamación y reductor de algunos tóxicos cerebrales (proteína beta-amiloide, tau, Alpha sinucleina...). Como vemos, a nivel molecular, la melatonina es muy rica en efectos. Por esto, encontramos una gran cantidad de literatura de los efectos interesantes en múltiples patologías, pero sin concretar. Es decir, tenemos gran diversidad de literatura científica en superficie, pero poca profundidad, es decir, nos falta más evidencia de la aplicación clínica de la melatonina en patologías y contextos concretos.





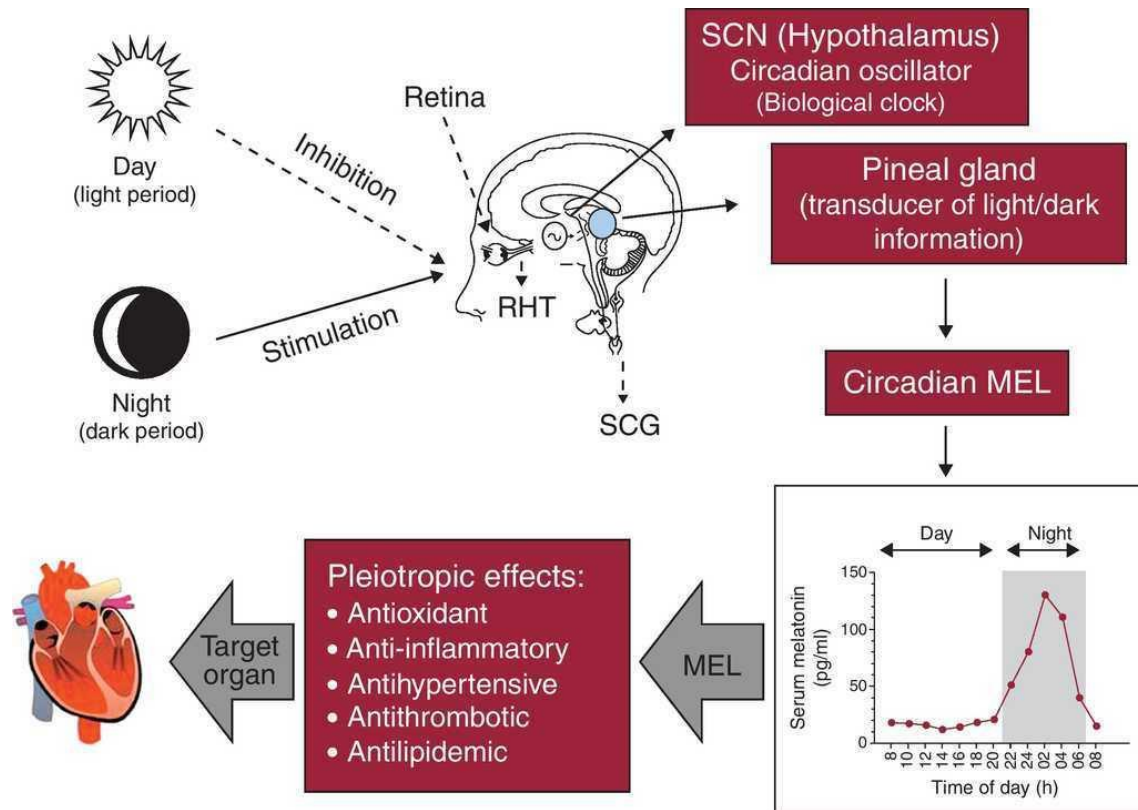
*Mecanismos moleculares de la melatonina, Lin 2013*

Tenemos múltiples estudios de la melatonina en gran diversidad de enfermedades y poca literatura científica en concreto más allá del descanso. No es difícil pensar eso ya que el exceso de inflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, es decir, procesos donde la melatonina interviene son comunes en varias patologías. Por eso, encaja bastante bien que sea una aliada en gran diversidad de patologías. Si a eso, le sumamos su efecto sobre los ritmos circadianos, no es difícil pensar que tenga utilidad más allá de solo (por si fuera poco) mejorar el descanso.



Patología autoinmune e ingesta de melatonina, Lin 2013

De todas maneras, hay que ser muy prudentes y falta más evidencia y de forma concreta sobre el uso de la melatonina en casos y patologías concretos.



Melatonina y salud cardiovascular, Rodríguez-Domínguez 2017

## 1.8. MELATONINA Y CICLO MENSTRUAL

Como he ido comentado, la melatonina también regula la concentración de algunos neurotransmisores. La producción de serotonina a nivel de SNC puede estar influenciada por distintos factores. En las mujeres, el ciclo menstrual influye la cantidad de melatonina que tenemos disponible. En la fase premenstrual, los niveles de serotonina caen y esto puede aumentar la percepción al dolor, un peor estado anímico, peor descanso...

Obviamente y como hemos visto, peor cantidad de serotonina condicionaría una menor cantidad de melatonina producida.

Es paradójico observar como en algunos trastornos del ciclo menstrual como las amenorreas hipotalámicas, el síndrome del ovario poliquístico y en mujeres con alteraciones menstruales las concentraciones de melatonina están elevadas en sangre. A pesar de ello, algunos ensayos como el de Tagliaferri

observan como las mujeres con síndrome del ovario poliquístico se benefician de los efectos de la melatonina. Parece en estas patologías, las necesidades de esta hormona estarían aumentadas. Además, hay que destacar el efecto importante de esta hormona en la mejora del descanso que se mantiene en este contexto y esto condicionará beneficios a nivel de salud y composición corporal importante. Y con solo esto, el efecto reductor del estrés oxidativo y de la inflamación crónica jugarían también un papel importante en estas patologías. Parece que, en la salud femenina, la melatonina también tendría un papel interesante (aunque nos falta aún muchísima más evidencia).

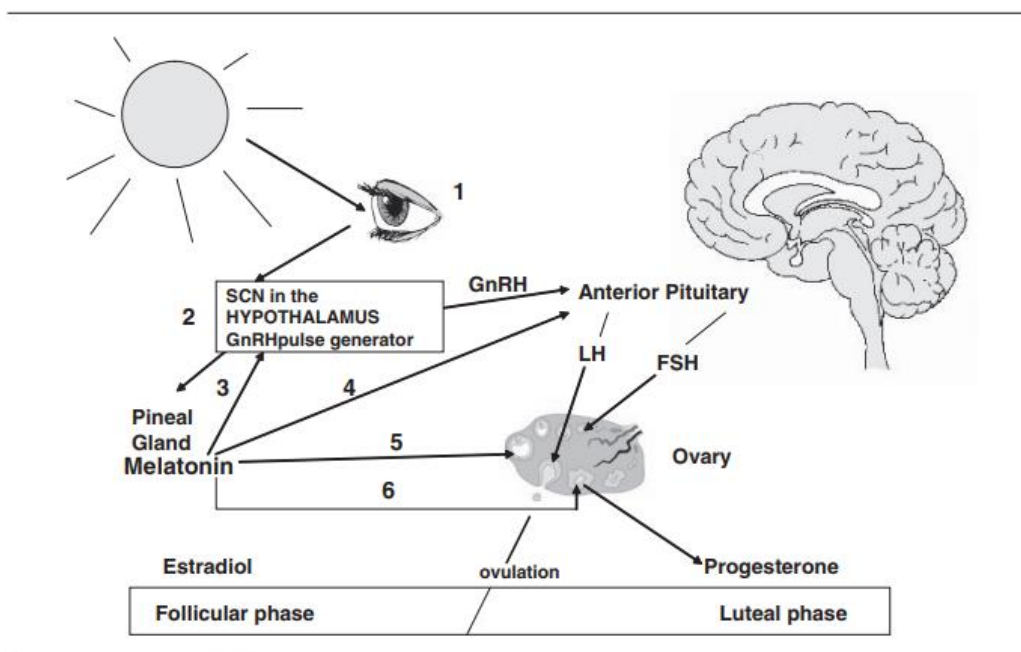


Figure 1. Melatonin and the reproductive cycle.

Melatonina y ciclo menstrual, Barron 2007

## 1.9. EFECTOS SECUNDARIOS: ¿ES SEGURA?

Los fármacos más usados para los problemas relacionados con el descanso son las benzodiazepinas (sujetas a receta médica) y los somníferos dispensados en farmacia (en España se usa mucho la “dormidina”). Ambos fármacos tienen una característica importante: por la mañana te despiertas con resaca. No terminas de dormir bien y te levantas con la sensación de haber dormido y no descansado. Esto lo encontramos documentado en distintos

estudios.<sup>82</sup> Y recordad, las benzodiazepinas alteran la arquitectura y calidad del sueño, además de ser muy adictivas.<sup>81,82</sup> La melatonina no es nada de todo eso: no es adictiva ni te genera la sensación de resaca en la gran mayoría de casos y mejora la calidad del sueño.<sup>81</sup> Por eso, opinión, cada vez me cuesta más entender por qué se prescriben con mayor facilidad las benzodiazepinas para los trastornos del descanso antes que la melatonina, que me parece más segura y efectiva en algunos casos.

**Tolerancia:** La tolerancia es la necesidad de aumentar la dosis para sentir los mismos efectos con el paso del tiempo. En el caso de la melatonina, parece que podría haber una ligera tolerancia a esta cuando se usa muy a largo plazo; aumentando la dosis 0,5 mg ya sería más que suficiente. Pero, repito, a largo plazo.

**Dependencia:** Hay que diferenciar la dependencia física de la psíquica. La dependencia física recae en una serie de síntomas provocados al cesar el consumo de una sustancia (en el lenguaje de la calle: “el mono”). La melatonina no genera dependencia física. En cuanto a la dependencia psíquica, los estudios no hablan demasiado de ello. En mi experiencia personal, el uso prolongado de melatonina hace que la persona asocie la toma de melatonina con un buen descanso y, cuando no pueden tomarla, les genera la intranquilidad de que su descanso no será bueno. Esto nos pasa con muchas cosas en esta vida. Todos tenemos una serie de rituales que nos gusta hacer antes de irnos a dormir; no hacerlos puede generar intranquilidad y esto afectar al descanso. Por tanto, la melatonina puede generar dependencia psíquica, pero eso no es algo estrictamente negativo y/o a evitar.

## 1.10. JET LAG

Para las personas que trabajamos a turnos o las personas que viajáis mucho, la melatonina es vuestra aliada. Este tipo de personas acostumbramos a hacer malas pasadas a nuestros ritmos circadianos, con noches de no dormir o modificaciones horarias con los cambios de iluminación y secreción de melatonina pertinentes. Por esto, este suplemento me parece clave en este tipo de personas. Debemos tomar la melatonina de la misma forma que se ha indicado previamente: de 30 a 60 minutos antes de irnos a dormir. Esto nos ayudará a controlar nuestros ritmos circadianos y a mitigar los efectos de los constantes viajes y/o de los cambios de turnos.



## 1.11. MELATONINA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA

En un estudio publicado muy recientemente se analiza con detalle esta cuestión. Primero de todo quiero dar una dosis de contexto, esto tendrá especial relevancia en personas con diabetes tipo 2 o prediabetes, y que tengan el receptor de la melatonina MTRN1B mutado. Hay que considerar que, en estos casos, la presencia de altos niveles de melatonina junto con altas cantidades de comida tendría un impacto negativo en la sensibilidad a la insulina y/o en la secreción de esta por el páncreas. Por eso, es importante, si quieres maximizar tu sensibilidad a la insulina, cenar 2-3 horas antes de tomarte la melatonina. Así, este efecto de alta cantidad de comida junto con alta dosis de melatonina no impactaría de ninguna manera en tu sensibilidad a la insulina. Por esta misma razón, la de evitar altas concentraciones de melatonina con altas dosis de comida, parece un buen consejo retrasar la hora de tomarnos el desayuno. De esta forma, tenemos las concentraciones de melatonina más bajas y de ninguna manera impactaría negativamente en la sensibilidad a la insulina.

	Low melatonin Circadian day Light exposure	High melatonin Circadian night Exogenous melatonin
Fasting	$\beta$ cell rest ↓	$\beta$ cell rest ↑
Postprandial	$\beta$ cell function ↑ insulin sensitivity ↑	$\beta$ cell function ↓ insulin sensitivity ↓

*Efectos del momento de la ingesta y de la concentración de melatonina en la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina, Garaulet 2020*

De hecho, si os fijáis en la tabla superior, concentraciones altas de melatonina con bajas concentraciones de comida son algo muy positivo para nuestras células beta-pancreáticas, donde puede descansar y restaurarse. Por eso vemos que es tan importante el *timing* de la melatonina respecto a la cena. No es que algo sea bueno o malo, es saberlo usar correctamente.

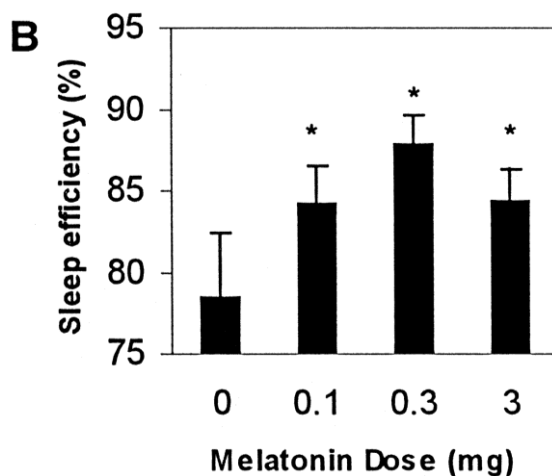
Seguridad en niños: Hay estudios en niños de 6 años donde es totalmente seguro. Las dosis, iguales que en los adultos. Pero debemos recordar que en

niños la producción de melatonina está aumentada en comparación con los adultos y que muy probablemente necesiten dosis enormes.

Mujeres embarazadas: No tenemos estudios, por lo que no puedo recomendar su uso.

## 1.12. DOSIS Y PROTOCOLO

“La dosis hace el veneno”. Esta frase es muy importante. No es solo significativo el hecho de usar o no un suplemento, la dosis y el como tomarlo importan y mucho. Uno de los errores que veo con el uso de melatonina es empezar por dosis demasiado elevadas. Hay unas cuantas razones para no hacer esto, pero quiero comentaros algo importante: más no es mejor, mejor es mejor. Y con la melatonina también. En este estudio hecho en gente mayor observábamos que la eficiencia del sueño mejoraba más con el uso de 0.3 mg de melatonina que con el uso de 3mg. Vemos imagen



*Dosis de melatonina y su efecto en la eficiencia del sueño, Zhdanova 2007*

Es importante tener en cuenta que el contexto y de que estamos hablando de gente mayor con problemas de insomnio y que quizás otra población, necesite dosis un poco más elevadas. Por eso, con EmfitNutrition y EfficientxScience, hemos creado un formato de melatonina de 1mg ya que es la dosis que consideramos que deberíamos empezar. De esta forma encontraremos la

mínima dosis efectiva algo que es muy importante para maximizar beneficios y reducir efectos secundarios. Esto, es clave.

Cómo tomarla: La dosis oscila entre 0,5 y 5 mg. Y recordar que debemos empezar por la mínima dosis efectiva. Más de esta neurohormona NO ES MEJOR. Recuerda, 30-60 minutos antes de irte a dormir y minimizando la exposición a luces azules 2 horas antes de irte a la cama.<sup>81</sup> Importante: separa la cena de 2 a 3 horas del momento de acostarte y toma la melatonina entre 30 y 60 minutos antes de irte a dormir.

## 1.13. SEGURIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Clin Drug Investig  
DOI 10.1007/s40261-015-0368-5



REVIEW ARTICLE

### The Safety of Melatonin in Humans

Lars Peter Holst Andersen<sup>1</sup> · Ismail Gögenur<sup>2</sup> · Jacob Rosenberg<sup>1</sup> · Russel J. Reiter<sup>3</sup>

#### 8 Conclusions

A substantial number of both animal and human studies document that short-term use of melatonin is safe, even in extreme doses. No studies indicate that exogenous melatonin possesses any serious adverse effects. Also, randomized clinical studies indicate that long-term administration only induces mild adverse effects comparable to placebo treatment. Due to a lack of human studies, pregnant and breast-feeding women should not take exogenous melatonin. Also, long-term safety of melatonin in children and adolescents requires further investigation.

La gran mayoría de personas no reportan ningún efecto secundario. Algunos estudios comentan aumento de la actividad onírica (sueños), molestias gastrointestinales, náuseas y vómitos, pero de forma muy puntual. Los efectos secundarios más frecuentes son:

- Dolor de cabeza.
- Mareos
- Nauseas

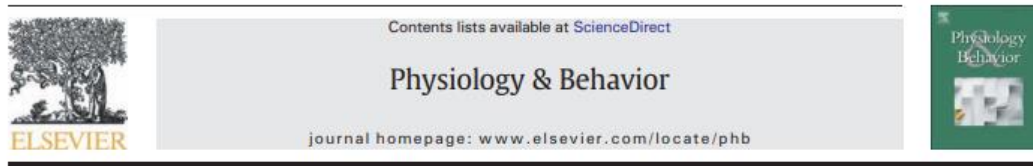
- Somnolencia
- Sueños vívidos
- Despertar precoz

La mayoría de estos efectos secundarios son por una mala posología, es decir, tomar demasiada cantidad o tomar la formulación de melatonina incorrecta.

Preguntas frecuentes sobre la melatonina:

- Si hemos estado atentos durante todo el libro, recordaremos que hemos comentado que la melatonina provenía del triptófano. Por tanto, ¿por qué no suplementarnos con este o con el 5-HTP? Pues bien, un tema de biodisponibilidad. La melatonina es más biodisponible que el triptófano y el 5-HTP; por eso es mejor y más barato que te suplementes con esta.
- ¿Puedo tomarla siempre (de forma prolongada e ininterrumpida)? El estudio más largo hecho con la suplementación de melatonina es de 12 meses y ha demostrado ser segura. Recordemos que la función de la melatonina es regular, por lo que no le veo el sentido a que la tomes durante todo el año, a no ser que seas un trabajador a turnos o con viajes frecuentes. Mi recomendación es que la tomes durante periodos concretos y que hagas descansos cuando normalices tu descanso.
- ¿Es segura? Sí. La gran mayoría de personas no reportan ningún efecto secundario. Algunos estudios comentan aumento de la actividad onírica (sueños), molestias gastrointestinales, náuseas y vómitos, pero de forma muy puntual.
- ¿Tiene otros beneficios? Absolutamente. La melatonina es uno de los suplementos más versátiles que existen y cada día vamos aprendiendo más sobre ella y sobre sus distintas e importantes funciones en nuestro cuerpo. A destacar: acción antiinflamatoria, antioxidante, sensibilizadora a la glucosa (cuando la usamos correctamente), y se está estudiando su potencial acción en múltiples patologías (tinnitus, migraña, hipertensión ocular, cáncer, longevidad...).
- ¿Si tomo melatonina, mi cuerpo deja de producirla? No, nuestro cuerpo sigue produciendo la misma cantidad de melatonina. La glándula pineal no se ve afectada por el consumo exógeno de melatonina. A diferencia del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en las personas que usan sustancias dopantes como la testosterona, con la que nuestro cuerpo deja de producir testosterona endógena, esto no se observa en el caso de la melatonina.

## 1.14. INTERACCIONES CON FÁRMACOS



### Potential drug interactions with melatonin

Eleni Papagiannidou, Debra J. Skene\*, Costas Ioannides

*Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey GU2 7XH, UK*



Nos falta mucho por saber en este campo por esto hay que ser prudente al usar la melatonina. Aquí algunas interacciones con fármacos habituales:

- Anticoagulantes y antiplaquetarios: este tipo de fármacos combinados con melatonina puede tener aumentar el riesgo de sangrando.
- Anticonvulsivantes: la melatonina podría inhibir el efecto del anticonvulsivante. Solo visto en estudios en niños.
- Depresores del SNC /sedantes: la melatonina puede causar un efecto sedante extra.
- Anticonceptivas: el uso de anticonceptivas puede aumentar la cantidad de melatonina en sangre. Empieza por una dosis menor.
- Inhibidores de la receptación de serotonina /ISRS/Antidepresivos: puede aumentar la cantidad de melatonina en sangre. Empieza por una dosis menor.
- Sustratos del citocromo CYP P450 1A2 (CYP1A2) y del citocromo CYP P450 2C19 (CPY2C19) como el Valium: empieza por dosis bajas de melatonina.
- Inmunosupresores: no tomar melatonina.

## 2. MAGENSIO

El magnesio es un mineral importantísimo para nuestra salud. Muchos asocian el magnesio a la contracción muscular y la realidad es que no van desencaminados. El magnesio es un catión clave para la contracción muscular y, de hecho, algunos autores relacionan la deficiencia de magnesio con la generación de los calambres (como os digo, es una teoría).



La deficiencia de magnesio es más frecuente de lo que creemos. Muchos estudios, especialmente en población deportista, observan una deficiencia de este importante mineral. El magnesio se elimina de nuestro cuerpo mediante el sudor, por lo que los sujetos deportistas, que acostumbran a sudar más, tienen mayor pérdida de magnesio. Quiero destacar que la gran mayoría de beneficios reportados por la suplementación con magnesio es en personas con deficiencia de este mineral, algo que como os he comentado es bastante frecuente. Con la suplementación, o poner énfasis en la alimentación para incluir fuentes de magnesio, al ser intervenciones baratas y sin riesgo, me parece que la ratio beneficio/perjuicio es muy favorable. Si tenéis curiosidad por conocer vuestros niveles de magnesio, la forma más precisa de hacerlo es mediante un mineralograma de pelo (análisis de vuestro pelo). No hace falta que lo hagáis.

**Magnesio, imprescindible para un buen estado de salud**

- Mejora la salud ósea y la contracción muscular
- Favorece la salud cardiovascular
- Impulsa la función cognitiva
- Facilita los procesos digestivos
- Regula estrés y ansiedad y mejora la calidad del sueño
- Mejora episodios de calambres musculares

La deficiencia de magnesio es una de las más comunes en países desarrollados, especialmente en población deportista y en dietas altas en cereales y pobres en legumbres, frutos secos y vegetales

@thefitmedstudent thefitmedstudent.com

Pero no estamos hablando de la contracción muscular, estamos hablando del descanso. Y es que el magnesio es un mineral clave para nuestro cerebro. Los receptores de GABA del SNC son los encargados de reducir la excitabilidad neuronal. A través de ellos, circulan iones cloro en dirección al interior celular o iones de potasio en dirección al exterior celular. La correcta abertura de estos receptores permitiría la entrada de iones de cloro y la reducción de la excitabilidad del sistema nervioso central. Esto nos podría ayudar a dormir

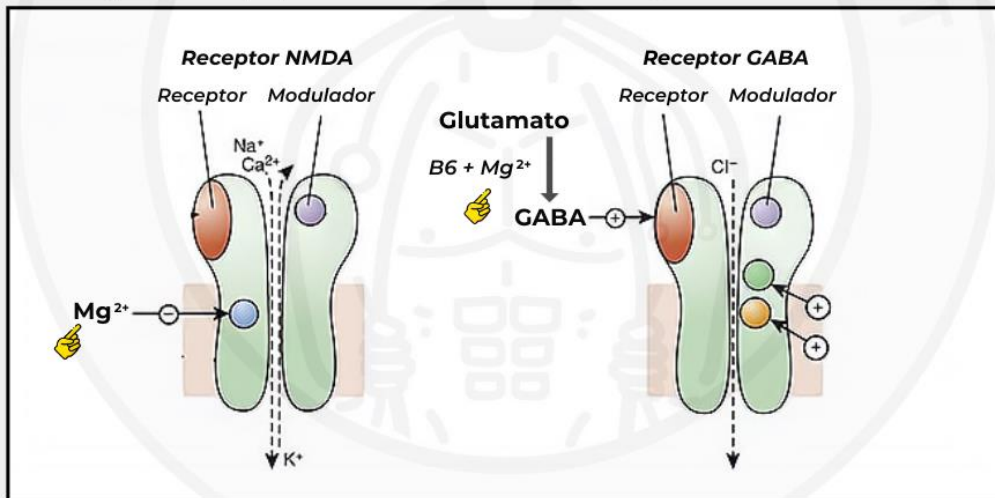
mejor y a la reducción del estrés. El magnesio se une a estos receptores facilitando su apertura, explicando así por qué el magnesio puede ayudarnos a descansar mejor.

## Magnesio y mejora del descanso

La suplementación con magnesio podría mejorar potencialmente la calidad y la cantidad del sueño nocturno

Incremento	Disminución
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo total sueño</li> <li>• Eficiencia del sueño</li> <li>• Niveles melatonina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Latencia del sueño</li> <li>• Niveles de cortisol</li> </ul>

El magnesio, como antagonista del NMDA y agonista del GABA, desempeña un papel fundamental en la regulación del sueño



@thefitmedstudent

thefitmedstudent.com

De hecho, no solo esto, sino que el no tener una deficiencia de magnesio se ha relacionado con menos depresión y ansiedad. Esta asociación tiene sentido entendiendo el mecanismo bioquímico que desencadena el magnesio a nivel cerebral. Recordemos que entre salud mental y descanso existe una relación bidireccional: uno influencia al otro. Pero, como digo siempre, no somos solo reacciones bioquímicas. Así que vamos a ver el impacto del magnesio en el descanso, la ansiedad y la depresión.

Los estudios que hablan de ansiedad, depresión y magnesio son de baja calidad. Son estudios de asociación con diseños mejorables y con bastantes factores de confusión. En estos estudios se ha observado que los enfermos de depresión y ansiedad tenían niveles más bajos de este mineral.<sup>94,95</sup> En estos enfermos se ha visto que intervenciones donde se suplementaba con magnesio mejoraban sus síntomas. De hecho, en este estudio francés,<sup>94</sup> se llegaba a la conclusión de que 450 mg de magnesio eran igual de efectivos que 50 mg de Imipramina (antidepresivo tricíclico) para atenuar los síntomas depresivos en hombres mayores, deficientes en magnesio y diabéticos tipo II. Personalmente, opino que, a pesar de la baja calidad de la evidencia que tenemos, hay un mecanismo fisiológico que explica claramente cómo interactúa el magnesio a nivel cerebral y explica perfectamente su papel en el descanso, la depresión y la ansiedad. Al ser una intervención muy barata y sin efectos secundarios, y considerando que muchas personas son deficientes en magnesio, me parece una opción válida.

Respecto al magnesio y el descanso, en este estudio controlado con grupo placebo, randomizado y a doble ciego a 46 sujetos con insomnio durante 8 semanas, unos sujetos tomaban 500 mg y otros placebo. Los resultados: mejora en la calidad del sueño percibida, disminución del tiempo hasta quedarse dormidos y mejor eficiencia del sueño, entre otros parámetros (tabla de abajo).

Parameter	% Change over baseline*	
	Supplement	Placebo
Insomnia severity index	-14.4 (-31.6, 2.8) <sup>a,b</sup>	-2.7 (-7.2, 1.6)
Total sleep time (h)	3 (-1.8, 7.6)	-0.19 (-2.3, 1.9)
Sleep time (h)	12 (5.2, 18.9) <sup>a,b</sup>	-0.27 (-2.7, 2.2)
Sleep onset latency (h)	-14 (-30.8, 2.7) <sup>a,b</sup>	3.7 (-1.0, 8.4)
Early morning awakening (h)	-3 (-5.1, -0.8) <sup>a</sup>	-1.0 (-1.7, -0.3)
Sleep efficiency (h)	9.6 (2.5, 16.7) <sup>a,b</sup>	0.1 (-2.9, 3.1)
Serum magnesium (mmol/l)	4.2 (-0.2, 8.5)	-1.3 (-5.5, 2.9)
Serum renin (mIU/ml)	36.7 (18.2, 55.2) <sup>a,b</sup>	-5.9 (-13.8, 1.9)
Serum melatonin (pg/ml)	35 (10.5, 59.5) <sup>a,b</sup>	-1.1 (-23.6, 21.3)
Serum cortisol (µg/dl)	-8.2 (-19.6, 3.1) <sup>a,b</sup>	3.5 (-0.48, 7.6)

<sup>a</sup>% change over baseline significant ( $P < 0.05$ ); <sup>b</sup>% change over baseline significantly higher than control ( $P < 0.05$ ); \*Figures in parentheses show 95% confidence interval for mean

Resultados de la suplementación con magnesio en la mejora del descanso, Abbasi 2012

Una vez hemos entendido el papel del magnesio, la siguiente pregunta lógica es: ¿debería suplementarme? No necesariamente. Hay muchos alimentos ricos en magnesio que te recomiendo que incluyas en tu alimentación (consulta la lista). Pero, de todas formas, aun así, hay casos donde podemos encontrar deficiencias de este mineral y en este contexto sí que valdría la pena suplementarse.

En cuanto a la suplementación con magnesio, existen distintas formas... Te recomiendo tres que, en mi criterio, son igual de válidas: citrato, gluconato y glicinato. El magnesio gluconato te recomiendo que lo tomes con las comidas; los demás, da igual. Hay que considerar que, como hemos hablado, el magnesio puede tener un efecto sedativo, por eso te recomiendo que te lo tomes pre-cama. La forma óxido de magnesio la desaconsejo por las molestias gastrointestinales que puede desencadenar (náuseas, vómitos, disconfort abdominal) y por su baja biodisponibilidad.

La dosis de magnesio elemental (ahora os cuento más a continuación) a tomar es de 200-400 mg diarios (recomiendo la parte baja de este rango si estás cuidando tu alimentación).

Algunas consideraciones con la toma de magnesio:

- La toma de magnesio es, en general, segura.
- Evita tomar magnesio, hierro, calcio y zinc a la vez en combinación con más de 800 mg, ya que altas cantidades de estos minerales competirán por su absorción. El magnesio puede impedir la absorción de antibióticos, especialmente las tetraciclinas (como por ejemplo la doxiciclina usada para el tratamiento del acné, entre otros) y la familia de los antibióticos quinolonas (ciprofloxacino, moxifloxacino...). Por tanto, tómate el magnesio y los antibióticos con un mínimo de 6 horas de distancia entre ambos.

Table 2: Selected Food Sources of Magnesium [10]

Food	Milligrams (mg) per serving	Percent DV*
Almonds, dry roasted, 1 ounce	80	19
Spinach, boiled, ½ cup	78	19
Cashews, dry roasted, 1 ounce	74	18
Peanuts, oil roasted, ¼ cup	63	15
Cereal, shredded wheat, 2 large biscuits	61	15
Soymilk, plain or vanilla, 1 cup	61	15
Black beans, cooked, ½ cup	60	14
Edamame, shelled, cooked, ½ cup	50	12
Peanut butter, smooth, 2 tablespoons	49	12
Potato, baked with skin, 3.5 ounces	43	10
Rice, brown, cooked, ½ cup	42	10
Yogurt, plain, low fat, 8 ounces	42	10
Breakfast cereals, fortified with 10% of the DV for magnesium, 1 serving	42	10
Oatmeal, instant, 1 packet	36	9
Kidney beans, canned, ½ cup	35	8
Banana, 1 medium	32	8
Salmon, Atlantic, farmed, cooked, 3 ounces	26	6
Milk, 1 cup	24-27	6
Halibut, cooked, 3 ounces	24	6
Raisins, ½ cup	23	5
Bread, whole wheat, 1 slice	23	5
Avocado, cubed, ½ cup	22	5
Chicken breast, roasted, 3 ounces	22	5

Lista de alimentos ricos en magnesio, página web NIH

- El magnesio puede impedir la absorción de algunos fármacos, especialmente los bifosfonados (usados principalmente para el tratamiento de la osteoporosis). El magnesio interactúa de forma sinérgica con los bloqueadores de los canales de calcio usados para tratar la hipertensión, por lo que usar magnesio y estos a la vez podría crear el riesgo de hipotensión. Si tomas alguna medicación, consulta con tu médico antes de suplementarte con magnesio.

## **2.1. NO TE EQUIVOQUES: TÓMALO ADECUADAMENTE**

Uno de los errores más grandes en cuanto al uso del magnesio es tomarlo adecuadamente. Nos ha quedado claro, que tiene importantes funciones para nuestro organismo y que su deficiencia es bastante frecuente. Pues bien, también hay que tener en cuenta que cuando miramos las distintas formas de magnesio en la suplementación, acostumbramos a quedar indecisos sobre “qué magnesio escoger”, pues existe citrato de magnesio, enantato de magnesio, óxido de magnesio... Estas formas no son 100% magnesio, es decir son las sales orgánicas o inorgánicas en las cuáles vienen el magnesio. ¿Te has perdido? Te simplifico: lo importante es el magnesio elemental. Es decir, 200mg de citrato de magnesio (por ejemplo) llevara una pequeña parte de magnesio elemental. Y es el magnesio elemental el que realmente importa. Esto es muy importante porque posiblemente nos habremos infradosificados durante mucho tiempo con la suplementación con magnesio. Aquí está la clave de tomarlo bien. Vemos tablas.

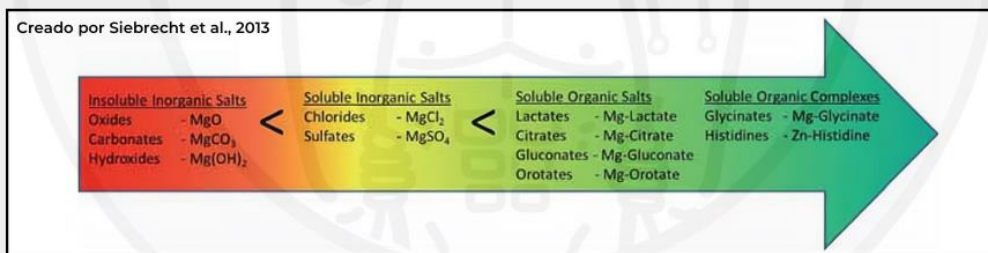


## Magnesio y biodisponibilidad

La cantidad de magnesio absorbida por el organismo dependerá de la cantidad elemental de magnesio y de la solubilidad de la sal

Sal de Magnesio	Carbonato	Óxido	Cloruro	Citrato	Glicinato	Gluconato
Magnesio elemental	28,5 %	60 %	25 %	16 %	10 %	6 %
Solubilidad en agua	Insoluble	Insoluble	Alta	Muy buena	Buena	Moderada
Biodisponibilidad	Extrem. baja	Extrem. baja	Buena	Buena	Buena	Buena
Efectos adversos	Molestias gastrointestinales y episodios de diarrea			Laxante	Poco frecuentes	Molestias GI, diarrea

Adaptado de Renade et al., 2001



@thefitmedstudent

thefitmedstudent.com

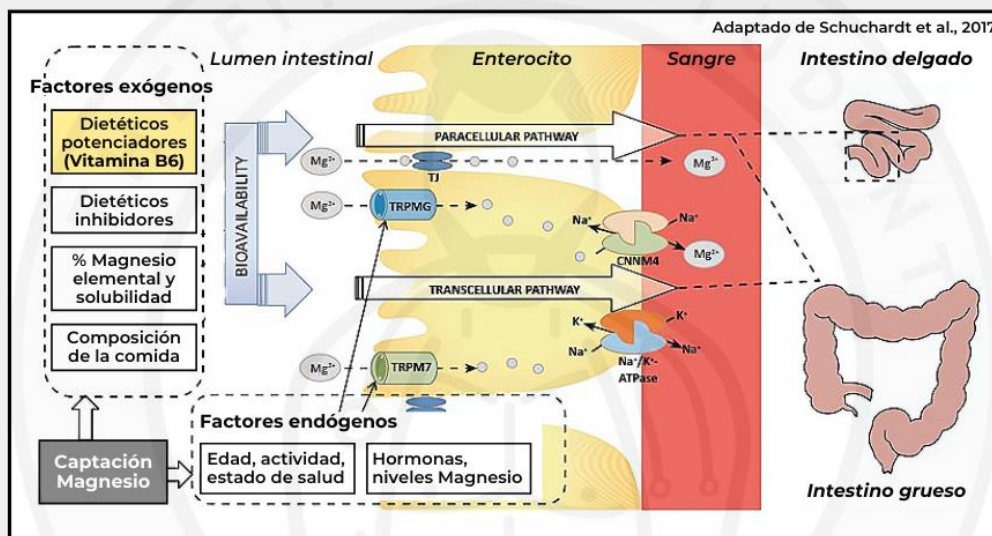
¿Cómo tomarlo correctamente? Pues bien, La dosis de magnesio elemental a consumir es entre 150-300mg de magnesio elemental. Por tanto, con un servicio de Efficient DREAMS ya consigues la cantidad de magnesio necesaria.

Vitamina B6 más magnesio: Hemos añadido vitamina B6 porque algunos estudios muestran una mayor absorción intraeritrocitaria del magnesio cuando este es combinado con la vitamina B6. Este aumento de la biodisponibilidad también se daría a nivel intestinal donde podría aumentar su absorción. Sabemos, además, que la vitamina B6b está implicada en la



síntesis de melatonina y contribuye además a un buen estado anímico entre otras funciones. Por eso la hemos añadido.

**La vitamina B6 podría favorecer la absorción de magnesio tanto a nivel eritrocitario como intestinal, mejorando su biodisponibilidad**



**Las moléculas de glicina del bisglicinato de magnesio dificultan la unión de otros compuestos que disminuyen su absorción**



@thefitmedstudent

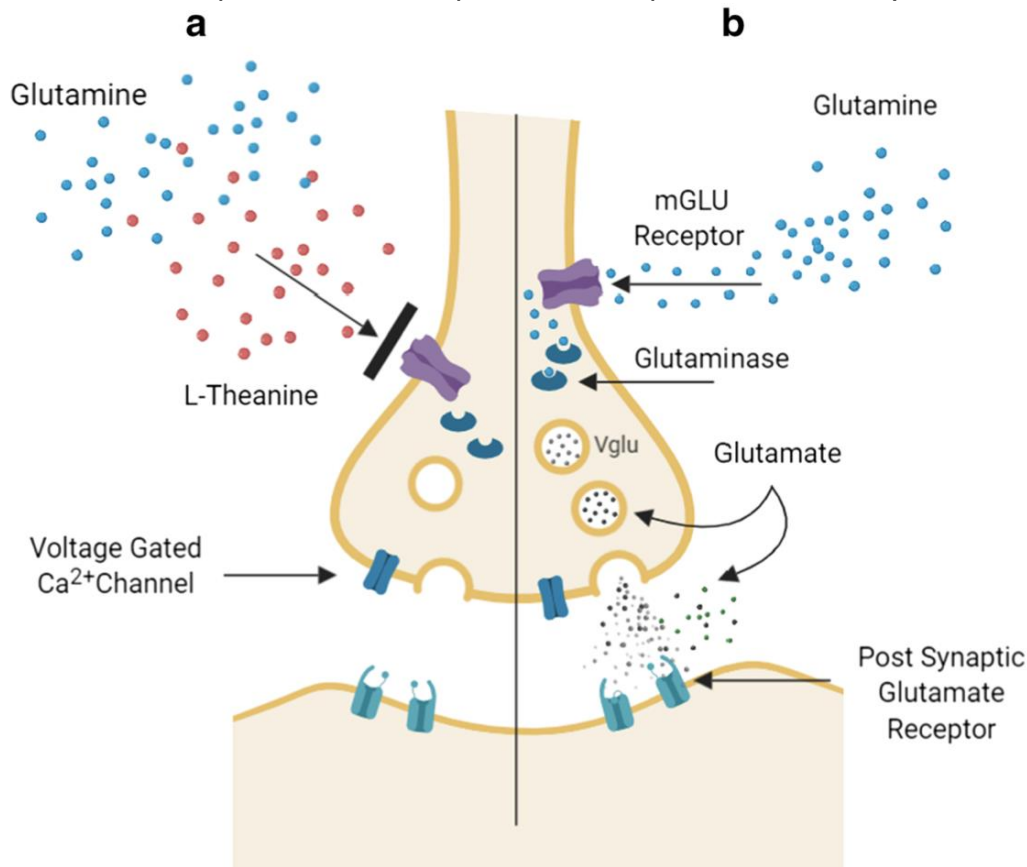
thefitmedstudent.com

### 3. L-TEANINA

La L-teanina es un aminoácido presente en la planta del te, Cameila, y constituye entre el 1-2% de su peso seco, hecho que corresponde de 60mg de L-teanina en 200mL de te aproximadamente. La L-teanina tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica en 30 minutos y aumenta la actividad de las ondas alfa de nuestro cerebro (medido en EEG). ¿qué significado tiene esto? Pues bien, las ondas alfa aumentan el estado de relajación sin sedación (es decir nos hace estar más clamados sin estar dormidos).

Esto lo haría mediante distintos mecanismos, que aún están por terminar de dilucidar. Los mecanismos que se hipotetizan serían los siguientes:

1. Inhibición de la receptación de glutamato mediante la inhibición del transportador de glutamato.
2. Aumento de las concentraciones de GABA
3. Aumento de la concentración de serotonina en determinadas regiones del cerebro.
4. Efectos neuroprotectores bloqueando receptores de NMDA y AMPA.



*Acción a nivel de receptor de la L-Teanina, Williams 2019*

Históricamente, la L-teanina ha mostrado capacidades relajantes y ansiolíticas que han sido estudiadas en humanos. Los efectos farmacológicos de este compuesto reportan que el principal efecto ansiolítico podría deberse

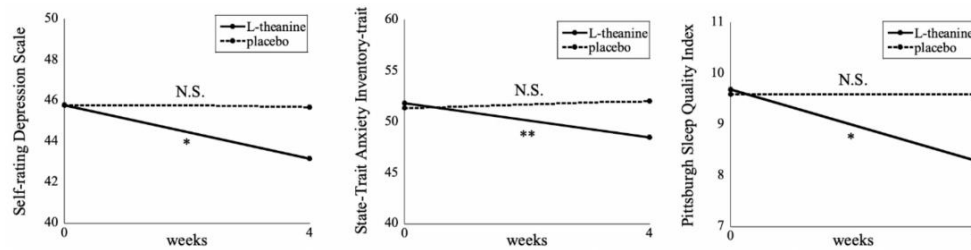
por las propiedades moduladoras de l-teanina en serotonina y GABA. Esto se mostraría en como os comentada, una mayor cantidad de ondas alfa a nivel cerebral. Los efectos anti-estrés de la l-teanina y aumentadores del rendimiento cognitivo se han mostrado con dosis de 100-200mg por día. Además, este compuesto ha mostrado potencial efectividad en trastornos psiquiátricos en dosis de 250mg/día en pacientes con depresión mayor.

*nutrients**Article*

## Effects of L-Theanine Administration on Stress-Related Symptoms and Cognitive Functions in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial

Shinsuke Hidese <sup>1</sup>, Shintaro Ogawa <sup>1</sup>, Miho Ota <sup>1</sup>, Ikki Ishida <sup>1</sup>, Zenta Yasukawa <sup>2</sup>, Makoto Ozeki <sup>2</sup> and Hiroshi Kunugi <sup>1,\*</sup>

En este interesante estudio doble ciego, placebo controlado y doble ciego estudio publicado en la revista “Nutrients” quieren medir los efectos de la administración de la l-teanina en los síntomas causados por el estrés y el uso de l-teanina en la función cognitiva de adultos sanos. Recordemos que los estudios a doble ciego son muy importantes porque ni los pacientes ni la persona que administra el fármaco saben que están tomado. Además, el hecho de que sea un estudio “cross-over” es decir cruzado es muy importante, nos elimina la variabilidad interindividual. Por tanto, es en este estudio se cogen a 30 adultos sanos sin enfermedades psiquiátricas mayores se les administra durante 4 semanas 200mg de l-teanina o placebo. Para medir los síntomas de estrés y calidad del sueño se utilizaron los cuestionarios estandarizados como el “Self Rating Depression Scale”, “State-Trait Anxiety Inventory-trait” y el conocido “Pittsburg Sleep Quality Index”. Durante las 4 semanas los resultados fueron una disminución del tiempo para quedarse dormidos, una mejora de la calidad del sueño y una disminución del uso de fármacos para dormir. Vemos las tablas.



**Figure 1.** Stress-related symptom scores after 4 weeks L-theanine or placebo administration. The Wilcoxon signed-rank test revealed that the Self-rating Depression Scale, State-Trait Anxiety Inventory-trait, and Pittsburgh Sleep Quality Index scores were significantly decreased in the L-theanine administration ( $n = 30$ ), while there was no significant change in the placebo administration ( $n = 30$ ). \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ . N.S., not significant.

*Resultados del estudio mencionado en imagen previamente*

HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY

*Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; **19**: 457–465.

Published online 26 July 2004 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/hup.611

## The acute effects of L-theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans

Kristy Lu<sup>1</sup>, Marcus A. Gray<sup>1</sup>, Chris Oliver<sup>2</sup>, David T. Liley<sup>1</sup>, Ben J. Harrison<sup>1</sup>, Cali F. Bartholomeusz<sup>1</sup>, K. Luan Phan<sup>3</sup> and Pradeep J. Nathan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Neuropsychopharmacology Laboratory, Brain Sciences Institute, Swinburne, University of Technology, Victoria, Australia

<sup>2</sup>Blackmore's Ltd, NSW, Australia

<sup>3</sup>Department of Psychiatry and Behavioural Neuroscience, Wayne State University, Detroit, MI, USA

En este estudio participan 16 sujetos jóvenes sanos en un estudio doble ciego y controlado con placebo se comparaba el potencial relajante y ansiolítico de la l-tenaina comparada con uno de los benzodicepinas más conocidos del mercado: el alprazolam (o nombre comercial Xanax). Donde unos sujetos recibían alprazolam (1mg Vs. l-teanina 200mg) o placebo y se les exponía a los sujetos a un modelo de ansiedad anticipada. Es decir, recibían un estímulo sabiendo que luego venía algo negativo. Este estímulo, se asocia con lo negativo y eso causaría esa respuesta ansiosa. Pues bien, lo que vemos es que ni el alprazolam ni la l-teanina indujeron ningún efecto ansiolítico, pero vemos que la l-teanina mostró efecto relajante en

condiciones basales a diferencia del alprazolam. Por tanto, la l-teanina podría ser una herramienta para estar más relajados sin con los potenciales efectos negativos de los benzodiazepinas.

Table 3. Effects of placebo, L-theanine and alprazolam on subjective anxiety in the AA condition. Results presented as mean and standard deviation (SD). The *F* and *p* values refer to drug × time interaction for the repeated measures MANOVA

Anxiety measures	Placebo		L-Theanine		Alprazolam		Significance	$\eta^2$
	Baseline Mean (SD)	Post-drug Mean (SD)	Baseline Mean (SD)	Post-drug Mean (SD)	Baseline Mean (SD)	Post-drug Mean (SD)		
BAI	2.00 (2.83)	1.87 (2.80)	4.13 (4.36)	1.94 (2.72)	3.00 (2.80)	2.00 (2.71)	<i>F</i> = 1.69; <i>p</i> = 0.21	0.1
VAMS								
Calm	15.25 (17.86)	17.19 (15.91)	11.31 (9.74)	14.19 (13.73)	11.00 (8.58)	19.06 (15.69)	<i>F</i> = 0.87; <i>p</i> = 0.43	0.05
Relaxed	13.62 (13.53)	18.94 (14.70)	11.37 (7.35)	15.31 (22.17)	12.81 (10.06)	17.94 (18.31)	<i>F</i> = 0.04; <i>p</i> = 0.96	0.01
Tranquil	14.88 (14.15)	15.31 (11.08)	14.81 (13.22)	11.37 (13.20)	14.50 (12.92)	17.37 (13.20)	<i>F</i> = 0.86; <i>p</i> = 0.43	0.05

*n* = 16.

*Resultados del estudio mencionado en imagen previamente*

A modo de conclusiones, observamos que la administración de 200-400mg de l-teanina nos proporciona un estado de relajación sin sedación confiriendo a la l-teanina propiedades anti-estrés y relajación. Por eso, lo hemos incluido en nuestro Efficient Dreams.

Plant Foods for Human Nutrition  
<https://doi.org/10.1007/s11130-019-00771-5>

REVIEW ARTICLE



## The Effects of Green Tea Amino Acid L-Theanine Consumption on the Ability to Manage Stress and Anxiety Levels: a Systematic Review

Jackson L. Williams<sup>1,2</sup> · Julian M. Everett<sup>1</sup> · Nathan M. D’Cunha<sup>1,2</sup> · Domenico Sergi<sup>3</sup> · Ekavi N. Georgousopoulou<sup>4,5</sup> · Richard J. Keegan<sup>1,6</sup> · Andrew J. McKune<sup>1,2,6,7</sup> · Duane D. Mellor<sup>2,8</sup> · Nicola Anstice<sup>1,2</sup> · Nenad Naumovski<sup>1,2</sup>



tially beneficial outcomes. Currently, the consumption of L-THE is associated to a relaxed but alert state, providing the basis of L-THE use as a nutraceutical with stress- and anxiety-reducing properties. Moreover, the use of L-THE

#### 4. GLICINA

Quizás a muchos os sorprende ver aquí este aminoácido. Pocos conocen de sus efectos a nivel de sistema nervioso central, que pueden ayudar en la mejora del descanso y la cognición. La glicina es un aminoácido que juega un papel importante en muchas funciones de nuestro cuerpo. Está involucrado en la síntesis de colágeno, glutatión, creatina, absorción de lípidos... Y además, y en lo que más nos interesa, actúa tanto a nivel de sistema nervioso central como de sistema nervioso periférico.

La glicina tiene un importante papel como neurotransmisor inhibitor (es decir, reduce la activación cerebral), pero además tiene un rol como modulador de los receptores NMDA (y esto podría hacer que en ocasiones tuviera un rol excitador). Se ha visto que la administración oral de glicina muestra beneficios a nivel de memoria y atención (ya que actúa a nivel hipocampal) en voluntarios sanos, sin el efecto farmacológico en el estado de ánimo observado con la administración de estimulantes del SNC.

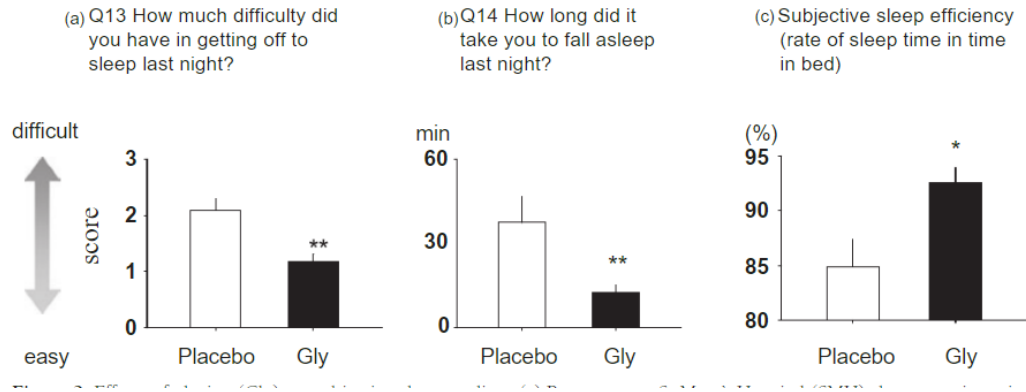
Ahora que ya entendemos la bioquímica, vamos con los estudios hechos en humanos. En un estudio con mujeres, las participantes a las que se daba 3 gramos de glicina antes de irse a dormir reportaban mejor calidad del sueño a la mañana siguiente, junto con menor fatiga. Estos hallazgos no son aislados. En un estudio que me gusta mucho, se cogieron 11 personas jóvenes (8 hombres y 3 mujeres) que no estaban satisfechos con su calidad de descanso últimamente. Se trata de un estudio randomizado y ciego simple y grupo control con placebo donde se examinaban las características del sueño con polisomnografía (bien, es el *gold-standard*) y con cuestionarios subjetivos de valoración de la calidad del descanso (*St. Mary's Hospital Sleep Questionnaire*). Con estas herramientas se comparaba de forma cruzada los mismos sujetos cuando tomaban placebo vs cuando tomaban glicina. Para que os hagáis una



idea, los diseños cruzados son perfectos para este tipo de estudios, ya que el grupo que toma el fármaco en algún momento, en otro momento distinto tomará el placebo. De esa forma reduces la variabilidad interpersonal (por eso he dicho que me gustaba tanto este estudio). Bien, seguimos con los resultados. Las personas, cuando tomaban 3 gramos de glicina antes de irse a dormir, mejoraban su calidad del sueño, la eficacia del sueño (tiempo durmiendo/tiempo en la cama), disminuían la latencia para dormirse (les costaba menos quedarse dormidos) y no había afectación de la arquitectura del sueño (se respetaban las fases REM y no-REM del descanso). Además, los sujetos, cuando tomaban glicina, se sentían más despiertos durante el día y mejoraban su rendimiento en tareas de reconocimiento. Por tanto, parece claro, según este estudio, que ingerir 3 gramos de glicina 30-60 minutos antes de irse a dormir puede mejorar de forma subjetiva y objetiva la calidad del sueño de una forma distinta a las benzodiazepinas, y sin los efectos secundarios de estas. A continuación, observaremos las tablas de resultados:



Calidad del sueño percibida, glicina vs Placebo, Yamadra 2007



*Dificultad para dormirse percibida, tiempo hasta dormirse y eficiencia del sueño comparando glicina vs Placebo, Yamadera 2007*

### Algunas consideraciones:

- El uso de glicina en los estudios siempre ha sido a corto plazo y se hipotetiza que sus efectos se pierden con el paso de los días (pero deberíamos confirmarlo, es solo una hipótesis en base a la evidencia obtenida). Al ser un aminoácido barato y una intervención casi sin efectos secundarios, los beneficios superan los riesgos claramente.
- Debes tomar 3 gramos de glicina, de 30 a 60 minutos antes de irte a dormir. Puedes tomarlo con la comida o con el estómago vacío.

## 5. ¿POR QUÉ NO HEMOS INCLUIDO CIERTOS SUPLEMENTOS? CONCLUSIONES Y ALGUNAS CONSIDERACIONES FINALES

A día de hoy, estos son los suplementos con mayor evidencia científica para la mejora del descanso. Quizás han tendido menos “marketing”, “hype” o “boom” que otros ingredientes como el CBD pero claramente, estos ingredientes comentados aquí: tienen mayor evidencias científica.

REVIEW ARTICLE

Open Access

# Cannabidiol and Sports Performance: a Narrative Review of Relevant Evidence and Recommendations for Future Research



Danielle McCartney<sup>1,2,3\*</sup> , Melissa J. Benson<sup>1,2,3</sup>, Ben Desbrow<sup>4</sup>, Christopher Irwin<sup>4,5</sup>, Anastasia Suraev<sup>1,2,3</sup> and Iain S. McGregor<sup>1,2,3</sup>

While CBD seems unlikely to directly influence sleep in healthy humans [115] (and may be “sleep-promoting” in those with certain comorbid conditions) [26, 32, 157],

Hemos decidido no incluir algunos compuestos populares para la mejora del descanso porqué, consideramos, que estos de aquí tienen mayor grado de evidencia científica. Suplementos como GABA siguen teniendo menos evidencia que los mencionados anteriormente, por eso no lo hemos incluido.

## Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review

Piril Hepsomali<sup>1\*</sup>, John A. Groeger<sup>2†</sup>, Jun Nishihira<sup>3†</sup> and Andrew Scholey<sup>4†</sup>

<sup>1</sup> Unilever R&D, Bedford, United Kingdom, <sup>2</sup> Department of Psychology, School of Social Sciences, Nottingham Trent University, Nottingham, United Kingdom, <sup>3</sup> Department of Medical Management and Informatics, Hokkaido Information University, Hokkaido, Japan, <sup>4</sup> Centre for Human Psychopharmacology, School of Health Sciences, Swinburne University, Hawthorn, VIC, Australia

## DISCUSSION

### Summary of the Main Results

This systematic review aimed to establish the current status of knowledge regarding the effects of natural and biosynthetic GABA consumption on stress and sleep. Overall, our review of the literature showed that there was low to moderate evidence for GABA's stress (due to the fact that there are more studies with positive results) and low evidence for GABA's sleep benefits.

En épocas de estrés, sería interesante también añadir Ashwagandha, suplemento muy efectivo para la mejora del estrés y del descanso nocturno. Como es un suplemento más enfocado a la mejora del estado de ánimo y no tanto en el descanso (aunque obviamente tiene un impacto positivo) hemos decidido no incluirlo. Aunque, como comento, puede ser un buen "stack" para la mejora del descanso especialmente en épocas de estrés.

## 6. BIBLIOGRAFIA

Antelm Pujol Calafat, “Guía definitiva para mejorar el descanso nocturno” 2020.

Lin GJ, Huang SH, Chen SJ, Wang CH, Chang DM, Sytwu HK. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):11742–11766. Published 2013 May 31. doi:10.3390/ijms140611742

Dominguez-Rodriguez et. al., Melatonin and Cardiovascular Disease: Myth or Reality? *Revista Española Cardiología*

Tagliaferri, V., Romualdi, D., Scarinci, E., Cicco, S. D., Florio, C. D., Immediata, V., ... Apa, R. (2017). Melatonin Treatment May Be Able to Restore Menstrual Cyclicity in Women With PCOS: A Pilot Study. *Reproductive Sciences*, 25(2), 269–275.

Lee Barron, M. (2007). Light Exposure, Melatonin Secretion, and Menstrual Cycle Parameters: An Integrative Review. *Biological Research For Nursing*, 9(1), 49–69.

B rzezinski, A., Vangel, M. G., Wurtman, R. J., Norrie, G., Zhdanova, I., Ben-Shushan, A., & Ford, I. (2005). Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), 41–50.

Papagiannidou, E., Skene, D. J., & Ioannides, C. (2014). Potential drug interactions with melatonin. *Physiology & Behavior*, 131, 17–24.

Amstrup, A. K., Sikjaer, T., Pedersen, S. B., Heickendorff, L., Mosekilde, L., & Rejnmark, L. (2015). Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Clinical Endocrinology*, 84(3), 342–347.

Meng X, Li Y, Li S, et al. Dietary Sources and Bioactivities of Melatonin. *Nutrients*. 2017;9(4):367. Published 2017 Apr 7. doi:10.3390/nu9040367

Long R, Zhu Y, Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14099. doi:10.1097/MD.0000000000014099

José Cipolla-Neto, Fernanda Gaspar do Amaral, Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights, *Endocrine Reviews*, Volume 39, Issue 6, December 2018, Pages 990–1028,

Irina V. Zhdanova, Richard J. Wurtman, Meredith M. Regan, Judith A. Taylor, Jian Ping Shi, Ojingwa U. Leclair, Melatonin Treatment for Age-Related Insomnia, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 86, Issue 10, 1 October 2001, Pages 4727–4730,

Amstrup AK, Sikjaer T, Pedersen SB, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Mar;84(3):342–7. doi: 10.1111/cen.12942. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26352863.

Andersen, L. P. H., Gögenur, I., Rosenberg, J., & Reiter, R. J. (2015). The Safety of Melatonin in Humans. *Clinical Drug Investigation*, 36(3), 169–175.

Schuchardt, J. P., & Hahn, A. (2017). Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium- An Update. *Current Nutrition & Food Science*, 13(4).

Musso, C. G. (2009). Magnesium metabolism in health and disease. *International Urology and Nephrology*, 41(2), 357–362.

Ranade, V. V., & Somberg, J. C. (2001). Bioavailability and Pharmacokinetics of Magnesium After Administration of Magnesium Salts to Humans. *American Journal of Therapeutics*, 8(5), 345–357.

Williams, J. L., Everett, J. M., D’Cunha, N. M., Sergi, D., Georgousopoulou, E. N., Keegan, R. J., ... Naumovski, N. (2019). The Effects of Green Tea Amino Acid L-Theanine Consumption on the Ability to Manage Stress and Anxiety Levels: a Systematic Review. *Plant Foods for Human Nutrition*. doi:10.1007/s11130-019-00771-5



Williams, J. L., Everett, J. M., D’Cunha, N. M., Sergi, D., Georgousopoulou, E. N., Keegan, R. J., ... Naumovski, N. (2019). The Effects of Green Tea Amino Acid L-Theanine Consumption on the Ability to Manage Stress and Anxiety Levels: a Systematic Review. *Plant Foods for Human Nutrition*.

Sarris, J., Byrne, G. J., Cribb, L., Oliver, G., Murphy, J., Macdonald, P., ... Ng, C. (2018). L-Theanine in the Adjunctive Treatment of Generalised Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Psychiatric Research*.

Lu, K., Gray, M. A., Oliver, C., Liley, D. T., Harrison, B. J., Bartholomeusz, C. F., ... Nathan, P. J. (2004). The acute effects of L-theanine in comparison with alprazolam on anticipatory anxiety in humans. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19(7), 457–465.

Smith, M., et al. Comparative Meta-Analysis of Pharmacotherapy and Behavior Therapy for Persistent Insomnia. *American Journal of Psychiatry*, 2002 159: 1, 5–11.

Abdelgadir, I.; Gordon, M.; Akobeng, A. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 2018; 103: 1155–1162.

Auld, F., et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, Volume 34, 2017, 10–22.

---

Lemoine, P.; Nir, T.; Laudon, M.; Zisapel, N. (2007). Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *Journal of Sleep Research*, 16: 372–380.

---

Herxheimer, A.; Petrie, K. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD001520.

---

Matsumoto, M., et al. The amplitude of endogenous melatonin production is not affected by melatonin treatment in humans. *J Pineal Res* (1997).

Wright, J., et al. The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* (1986).

Arendt, J., et al. Some effects of melatonin and the control of its secretion in humans. *Ciba Found Symp* (1985).

Hack, L., et al. The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects. *J Biol Rhythms* (2003).

Pandi-Perumal, S., et al. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol* (2005).

Waldhauser, F., et al. Bioavailability of oral melatonin in humans. *Neuroendocrinology* (1984).

Abbasi, B.; Kimiagar, M.; Sadeghniaat, K.; Shirazi, M.; Hedayati, M.; Rashidkhani, B. The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci*. 2012; 17 (12): 1161-1169.

Barragán-Rodríguez, L. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res*. 2008 Dec; 21 (4): 218-223.

Derom, M.; Sayón-Orea, C.; Martínez-Ortega, J.; Martínez-González, M. (2013). Magnesium and depression: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*, 16: 5, 191-206.

Cao, Y.; Zhen, S.; Taylor, A.; Appleton, S.; Atlantis, E.; Shi, Z. Magnesium Intake and Sleep Disorder Symptoms: Findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese Adults at Five-Year Follow-Up. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1354. Published 2018, Sep 21. doi:10.3390/nu10101354.

---

<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>  
(consultada el 29-4-2020).

---

Quamme, G. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol* (2008).

van de Graaf, S.; Bindels, R.; Hoenderop, J. Physiology of epithelial Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* (2007).

Schlingmann, K., et al. TRPM6 and TRPM7--Gatekeepers of human magnesium metabolism. *Biochim Biophys Acta* (2007).

Bates-Withers, C.; Sah, R.; Clapham D. TRPM7, the Mg(2+) inhibited channel and kinase. *Adv Exp Med Biol*.

Inagawa, K.; Hiraoka, T.; Kohda, T.; Yamadera, W.; Takahashi, M. (2006). Subjective effects of glycine ingestion before bedtime on sleep quality. *Sleep and Biological Rhythms*, 4: 75-77.

Yamadera, W.; Inagawa, K.; Chiba, S.; Bannai, M.; Takahashi, M.; Nakayama, K. (2007). Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes. *Sleep and Biological Rhythms*, 5: 126-131.

Zhong, X., et al. Glycine attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis in rats. *J Biomed Res*. 2012.