



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Función protectora de la
melatonina durante el ejercicio
físico.

*Melatonins' protection function
during physical exercise.*

Autora:

Ana Fernández Marín

Director:

José Joaquín García García

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

2021

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AMP: Adenosín monofosfato.

ATP: Adenosín trifosfato.

Ca²⁺: Ion calcio.

CaM: Calmodulina.

Cu⁺: Ion cobre (I).

ERNS: Especies reactivas dependientes del nitrógeno.

EROs: Especies reactivas dependientes del oxígeno.

FC: Frecuencia cardíaca.

Fe²⁺: Ion ferroso.

GC: Gasto cardíaco.

H⁺: Hidrogenión.

H₂O: Agua.

H₂O₂: Peróxido de hidrógeno.

HIOMT: Hidroxiindol-O-metil-transferasa.

MT: Receptor de membrana para la melatonina.

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (reducido).

NAT: N-acetil-transferasa.

NF-κB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B.

·NO: Óxido nítrico.

NOS: Óxido nítrico sintasa.

NSQ: Núcleo supraquiasmático.

O₂: Oxígeno.

¹O₂: Oxígeno singlete.

·O₂⁻: Radical anión superóxido.

·OH: Radical hidroxilo.

ONOO⁻: Anión peroxinitrito.

PAM: Presión arterial media.

PL: Peroxidación lipídica.

ÍNDICE

1. Resumen/ Abstract	1
2. Palabras clave/ Key words	2
3. Introducción	2
4. Material y métodos	14
5. Resultados y discusión	16
5.1. <u>Ejercicio físico y estrés oxidativo</u>	16
5.1.1. Fuentes y funciones de los radicales libres durante el ejercicio físico	16
5.1.2. Adaptación de los mecanismos antioxidantes al ejercicio físico	17
5.1.3. Interés en reducir el estrés oxidativo durante el ejercicio físico	18
5.2. <u>Ejercicio físico y melatonina</u>	18
5.2.1. Ejercicio físico y ritmos biológicos	19
5.2.2. Efectos del ejercicio físico en la melatonina	19
5.2.3. Melatonina y rendimiento deportivo	20
5.2.4. Utilidad terapéutica de la melatonina en la Medicina deportiva	22
6. Conclusiones	23
7. Bibliografía	24

1. RESUMEN/ ABSTRACT

La práctica de ejercicio físico de forma regular es una de las bases sobre las que asienta el estilo de vida saludable. Sin embargo, el ejercicio realizado de manera irregular y a altas intensidades, aumenta el estrés oxidativo a nivel muscular y sistémico, constituyendo un factor de riesgo importante para el envejecimiento fisiológico y acelerado, y para el desarrollo de enfermedades crónicas. Para intentar reducir dicho estrés oxidativo se ha propuesto la administración exógena de antioxidantes. En este sentido, la melatonina es una indolamina con múltiples propiedades beneficiosas y que carece de efectos nocivos reseñables. Tiene una potente actividad antioxidante y antiinflamatoria, por lo que su administración podría disminuir el estrés oxidativo, mejorar el rendimiento deportivo y favorecer la recuperación precoz de lesiones musculares. Hasta el momento, los estudios realizados para demostrar la eficacia de los antioxidantes como suplemento deportivo presentan múltiples factores de confusión, como el estado de salud basal y la edad de los participantes, el tipo de ejercicio físico, la hora del día y la periodicidad de su práctica. Estas divergencias entorpecen su análisis, generando resultados contradictorios y difícilmente valorables.

En este trabajo se llevará a cabo una recopilación de los estudios que han valorado los efectos de la indolamina melatonina durante la práctica de ejercicio físico, discutiendo sus posibles efectos beneficiosos.

Regular physical exercise is one of the fundamental bases on which a healthy lifestyle is built. However, high intensity exercise in an irregular pattern increases oxidative stress on the muscular and systemic levels, being an important risk factor for physiological and accelerated ageing and the development of chronic diseases. The exogenous administration of antioxidants has been proposed to reduce this oxidative stress. In this context, melatonin is an indolamine with multiple beneficial properties and does not have any noteworthy harmful effects. Melatonin has powerful anti-inflammatory and antioxidant properties, consequently its administration could reduce this oxidative stress, improve sports performance and promote recovery of muscular injury. So far, the studies undertaken to demonstrate the effectiveness of antioxidants as sports supplement show high variability due to certain factors such as health status and age of the participants, type of physical exercise, time of the day and frequency. Such variance hinders the analysis by generating inconsistent results which are difficult to evaluate.

This review project will consist of a compilation of studies that assess the effects of the indolamine melatonin during physical exercise, covering its potential benefits.

2. PALABRAS CLAVE/ KEYWORDS

- Melatonina/ *Melatonin*
- Ejercicio físico/ *Physical exercise*
- Rendimiento deportivo/ *Physical performance*
- Estrés oxidativo/ *Oxidative stress*
- Antioxidantes/ *Antioxidants*
- Radicales libres/ *Free radicals*

3. INTRODUCCIÓN

Desde la acepción clásica de salud como ausencia de enfermedad, dicho concepto ha ido evolucionando para dar una visión más integral del individuo. A día de hoy, la definición más aceptada por la comunidad científica y la población general, es la establecida por la Organización Mundial de la Salud en 1948: “estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente ausencia de afecciones o enfermedades” (Herrero Jaén, 2016). Sin embargo, esta definición ha sido ampliamente criticada, ya que el concepto de salud es dinámico, y, por tanto, debe ser considerado en función del contexto socio-cultural e histórico en el que se encuentra (Valenzuela, 2016) [Figura 1].

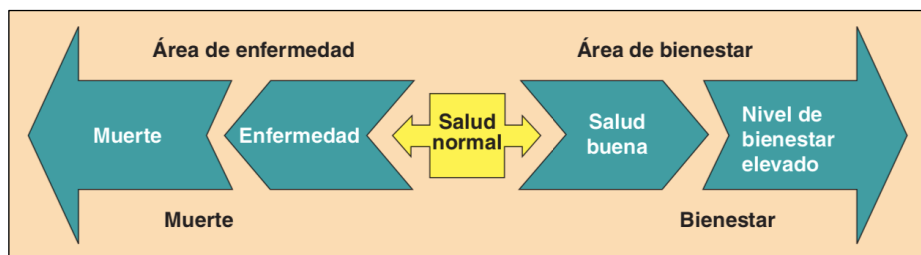


Figura 1. La salud como un concepto dinámico.

En lo que sí parece haber consenso es en que existen una serie de factores que determinan el estado de salud del individuo. Son los llamados determinantes de la salud, que incluyen factores no modificables como la edad, el sexo y factores físicos y genéticos, y otros sobre los que sí que se puede intervenir, como el estilo de vida, las redes sociales y comunitarias, y las condiciones socioeconómicas, culturales y medioambientales en las que vive el individuo (Ávila-Agüero, 2009).

En lo que respecta al estilo de vida, se consideran hábitos de vida saludable la práctica de ejercicio físico, la alimentación equilibrada y evitar conductas de riesgo como el tabaquismo y el alcoholismo. En las últimas décadas, se ha potenciado la investigación acerca de los beneficios que reporta la actividad física regular en la salud de las personas, habiéndose demostrado que mejora el estado de ánimo, la autoestima y el aprendizaje, que reduce los niveles de estrés, y que aumenta la resistencia, la calidad del sueño y la fuerza muscular. Además, disminuye los factores de riesgo cardiovascular, mejorando la función cardíaca y el perfil lipídico plasmático tanto en

personas sanas como en cardiópatas. También mejora la función gastrointestinal y del sistema inmunitario, la fertilidad y la movilidad articular, entre otros (Alpert, 2014).

Por otra parte, en lo que respecta a la patología, el ejercicio físico regular reduce la mortalidad prematura por cualquier causa, previene las caídas en ancianos, mantiene la densidad mineral ósea y la masa muscular, disminuye la incidencia de cáncer de colon y mama, de hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2, el riesgo de infarto, la incidencia de depresión y ansiedad, y retrasa la progresión de las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer (Wen *et al.*, 2011) [Figura 2].

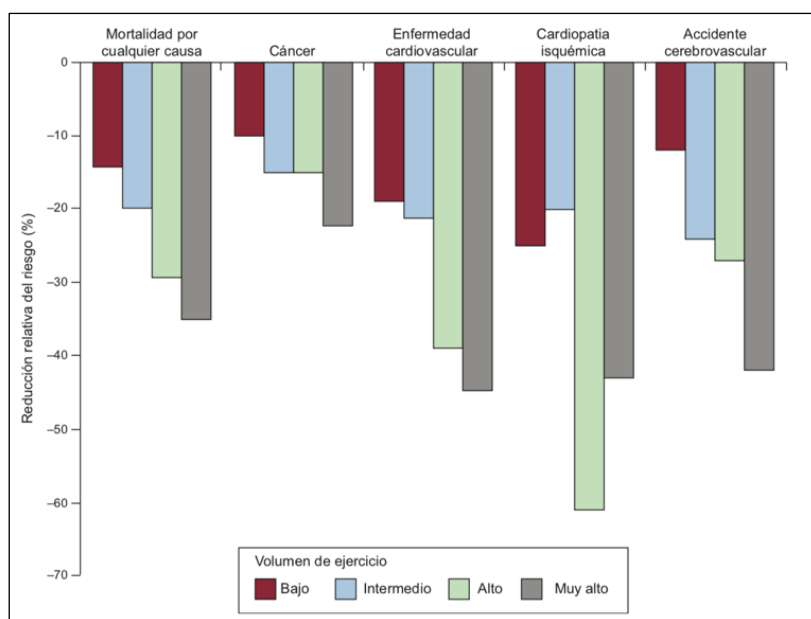


Figura 2. Efecto de la práctica de ejercicio físico en la incidencia de diferentes enfermedades, según Wen *et al.*, 2011.

La Organización Mundial de la Salud define la actividad física como cualquier movimiento corporal producido por la activación voluntaria de la musculatura esquelética que implica consumo de energía. Cuando dicha actividad está planificada y estructurada, es repetitiva, y se realiza con una meta, recibe el nombre de ejercicio físico. Para poder comprender la fisiología del ejercicio físico, previamente debemos conocer la naturaleza del ejercicio, así como saber diferenciar entre respuesta y adaptación al mismo.

Durante la práctica de ejercicio físico aumentan los requerimientos metabólicos del organismo, el cual para mantener la homeostasis genera una serie de cambios funcionales transitorios. A esto es a lo que denominamos respuesta o ajuste. Por su parte, el entrenamiento, mantenido en el tiempo, hace que dichos cambios transitorios perduren, gracias a adaptaciones funcionales y/o estructurales en los órganos implicados. Dicha adaptación mejora el rendimiento físico, es decir, facilita la respuesta aguda del organismo al ejercicio físico (Arce y Montero, 2016).

En cuanto a las modalidades de ejercicio, simplificando, podemos distinguir dos categorías: el dinámico y el estático. El ejercicio dinámico, de resistencia o cardiorrespiratorio, por ejemplo el ciclismo, implica la contracción de amplios grupos musculares de manera rítmica y mantenida, con poco desarrollo de fuerza. Este tipo incrementa notablemente la actividad metabólica del organismo y, por tanto, los

requerimientos de oxígeno (O_2), aumentando de manera significativa el gasto cardíaco (GC) y la ventilación pulmonar. La energía requerida se obtiene fundamentalmente del metabolismo aerobio, lo cual hace posible que se pueda mantener durante periodos de tiempo prolongados. Por su parte, en el ejercicio estático o de fuerza, por ejemplo la halterofilia, los músculos son sometidos a una determinada carga que deben vencer, en función de la cual la tensión o fuerza desarrollada será mayor o menor (Mitchell *et al.*, 1994). Sin embargo, en la vida real, la mayoría de las actividades físicas engloban ambos tipos de esfuerzos, si bien suele predominar uno u otro. Esto ha conducido a que, en la actualidad, se abogue por clasificar a los deportes en función de su intensidad, medida por el consumo de oxígeno (VO_2), reflejo de la actividad de la respiración celular (Åstrand y Rodahl, 2019).

A nivel metabólico el músculo dispone de 3 vías para obtener energía [Figura 3]: 1) el sistema aeróbico, con oxidación de carbohidratos y ácidos grasos, que permite realizar esfuerzos de intensidad baja o moderada durante un largo periodo de tiempo; 2) el anaeróbico láctico, con degradación de glucosa en condiciones de baja presión parcial de O_2 , que permite realizar esfuerzos de intensidad media, 1 ó 2 minutos; y 3) el sistema anaeróbico aláctico, con depósitos de adenosín trifosfato (ATP) y fosfocreatina, que permite realizar esfuerzos de alta intensidad durante un tiempo inferior a 15 segundos.

Con respecto a los sustratos energéticos empleados por el músculo a lo largo de la actividad deportiva, se ha visto como a medida que aumenta la duración del esfuerzo se incrementa el uso de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo y disminuye el del glucógeno muscular, por el agotamiento de sus reservas. Por su parte, el consumo de glucosa plasmática es regular, lo cual supone un mantenimiento constante de la glucemia, liberándose paulatinamente glucosa hepática por acción de las catecolaminas y el glucagón (Mul *et al.*, 2015).

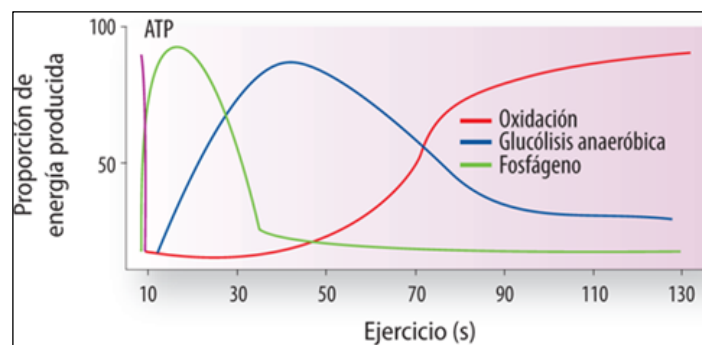


Figura 3. Producción de energía en relación a la duración del ejercicio.
Fuente: Jesús A. Fernández-Tresguerres: *Fisiología humana*, 4ed.

El entrenamiento disminuye la resistencia a la insulina, ya que aumenta la capacidad del tejido muscular de captar glucosa (Ryden *et al.*, 2013), y mejora el perfil lipídico, aumentando los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (Kelley y Kelley, 2006).

A nivel cardiovascular el objetivo primordial es aumentar el flujo de sangre que llega a los músculos activos. Con este fin, aumenta la frecuencia cardíaca (FC), la contractilidad cardíaca y el volumen sistólico, este último principalmente en personas entrenadas (Cordero *et al.*, 2014). Como resultado, se incrementa el GC y la presión

arterial media (PAM). Estos ajustes comienzan incluso antes de iniciarse el ejercicio, gracias al aumento del tono muscular y de la actividad simpática-suprarrenal. También se produce una redistribución del flujo sanguíneo, observándose vasodilatación en los territorios musculares activos, y vasoconstricción en los menos activos como el área esplácnica y la musculatura no activa. Así, el flujo sanguíneo que llega a los músculos activos pasa de un 15-20% del GC total en reposo, hasta casi un 80-85% durante el ejercicio intenso. A nivel de los vasos cutáneos, tras una vasoconstricción inicial, a los pocos minutos se produce vasodilatación, que permite eliminar parte del calor producido en la contracción muscular, ayudando a la termorregulación. La redistribución del flujo sanguíneo responde a factores locales, fundamentalmente a la hipoxia (Arce y Montero, 2016).

El organismo responde al entrenamiento aumentando los volúmenes y espesores parietales que limitan las cavidades cardíacas, sobre todo en deportistas que realizan ejercicios de resistencia aeróbica, disminuyendo la FC tanto en reposo como en ejercicios de intensidad submáxima, y mejorando la perfusión miocárdica por aumento de la densidad capilar. Además, los programas de entrenamiento con alto componente dinámico disminuyen la PAM, tanto en adultos normotensos como en hipertensos (Cordero *et al.*, 2014). Con todo, la FC máxima (220- edad) alcanzada por el atleta es la misma que la de la persona sedentaria (Gellish *et al.*, 2007).

A nivel del aparato respiratorio, la mayor demanda de O₂ y la mayor producción de CO₂ durante el ejercicio dinámico aumenta la ventilación alveolar, lo que incrementa la capacidad de difusión de los gases respiratorios, equilibra la relación ventilación/perfusión y aumenta el transporte de gases hacia y desde los tejidos. Por su parte, la acidosis metabólica generada a nivel muscular es compensada por el pulmón aumentando la ventilación de manera proporcional a la intensidad de la acidosis, hasta cierto límite. La frecuencia respiratoria también aumenta de forma lineal a la intensidad y duración del ejercicio, si bien su pendiente es menos pronunciada. El aumento de la ventilación exige un mayor trabajo de la musculatura respiratoria tanto principal como accesoria, requiriendo un mayor aporte sanguíneo. Este hecho constituye un factor limitante del ejercicio, ya que la musculatura implicada en la actividad y la respiratoria “compiten” por el flujo sanguíneo. Cuando la intensidad del ejercicio es tal que determina que la oferta de O₂ al músculo activo sea menor a su demanda, desvía la producción de energía hacia el metabolismo anaerobio, aumentando la producción de ácido láctico en el músculo.

El aparato respiratorio de una persona entrenada, en comparación al de una sedentaria, presenta mayor ventilación alveolar, difusión y transporte de gases. Esto implica una menor demanda ventilatoria durante el ejercicio aeróbico y, con ello, un mayor rendimiento físico. Además, el entrenamiento retrasa de manera significativa la aparición de los puntos de inflexión, momentos en los que la restricción del incremento del volumen corriente hace que aumente de forma brusca la sensación de disnea e inspiración insatisfactoria (Laveneziana *et al.*, 2013). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el aparato cardiovascular, la práctica de ejercicio físico no modifica la ventilación pulmonar en reposo (di Paco *et al.*, 2017).

El entrenamiento también reduce la actividad simpática y la concentración plasmática de catecolaminas, tanto en reposo como durante el ejercicio de intensidad submáxima, y produce modificaciones a nivel del sistema nervioso central (Rowe, 2014).

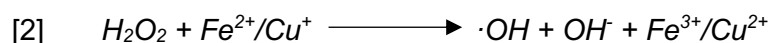
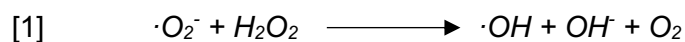
En lo que respecta a los radicales libres, para entender el concepto de radical libre, previamente se debe realizar una aproximación al átomo, unidad básica constituyente de la materia. El átomo consta de un núcleo central, formado por protones y neutrones, y una corteza periférica, donde se sitúan los electrones, que se mueven alrededor del núcleo distribuyéndose en capas llamadas orbitales. Cada uno puede albergar dos electrones con un sentido de giro o *spin* opuesto. Este apareamiento permite que la energía electromagnética generada se contrarreste, dando lugar a un sistema estable o diamagnético (Boveris, 1998).

Se define a los radicales libres como cualquier especie química, átomo, molécula o ion, con existencia independiente, que posee uno o varios electrones desapareados en su orbital más externo. Se trata de especies químicas paramagnéticas que, para recuperar su estabilidad, tienden a ceder un electrón (agentes reductores) o a captarlo (agentes oxidantes). Su toxicidad radica en que al donar o captar electrones desequilibran a otras moléculas vecinas, generando nuevos radicales libres. Su reactividad es inversamente proporcional a su vida media y a su capacidad de difusión en el medio celular (Halliwell, 1993). El término especies reactivas engloba tanto a los radicales libres propiamente dichos, como a las moléculas precursoras, electrónicamente estables pero capaces de generarlos (Lushchak, 2014).

En el ser vivo hay dos grupos de especies reactivas: las dependientes del oxígeno (EROs) y las centradas en el nitrógeno (ERNs). Dentro de las primeras, el oxígeno molecular, forma en la que encontramos al O_2 en la Naturaleza, constituye uno de los gases más abundantes de la Tierra. Contiene 16 electrones en la corteza, estando los 2 más externos desapareados (mismo *spin*). Esto lo convierte en un diradical libre de baja reactividad, ya que sólo interacciona con otros radicales cuyos electrones desapareados presentan *spines* complementarios, lo que recibe el nombre de restricción de *spin*. A partir del O_2 , la absorción de energía hace que los 2 electrones externos se apareen, es decir, uno de ellos cambia su *spin*, dando lugar al oxígeno singlete (1O_2), una forma excitada de O_2 que reacciona fácilmente con otras moléculas vecinas, a las que les transfiere energía o se combina con ellas (Gutteridge, 1995; Boscá *et al.*, 2001).

Por otra parte, la reducción del O_2 a nivel mitocondrial, del retículo endoplásmico y/o citosólico, da lugar al radical superóxido ($\cdot O_2^-$) (Turrens, 2003). Es el radical libre más abundante a nivel celular, pudiendo lesionar las proteínas de la cadena respiratoria y el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial (Keyer *et al.*, 1995). Además, constituye la principal fuente de peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

El H_2O_2 es la forma menos reactiva de las EROs. Su importancia deriva de su capacidad para atravesar membranas biológicas, dando lugar a reacciones de oxidación en puntos alejados a su lugar de producción (van der Vliet y Janssen-Heininger, 2014). Fácilmente puede convertirse en radical hidroxilo ($\cdot OH$), mediante las reacciones de Haber-Weiss (Koppenol, 2001) [1] y Fenton (Winterbourn, 1995) [2]. Esta última, a su vez, depende de la presencia en el medio de metales de transición (Fe^{2+} , Cu^+), que actúan como donadores de electrones, siendo estos muy abundantes en las mitocondrias (Shi y Dalal, 1993).



El $\cdot\text{OH}$ es el más reactivo y, por tanto, el más dañino de los radicales libres conocidos hasta el momento. Tiene una vida media de un nanosegundo, reaccionando con cualquier macromolécula vecina. Además, no hay antioxidantes enzimáticos que lo detoxifiquen. Puede originarse por fisión homolítica del agua con radiación de alta energía (rayos X o rayos γ), a través de ruptura fotolítica del H_2O_2 con luz ultravioleta, o por las reacciones de Fenton y de Haber-Weiss (Attri *et al.*, 2015). Los radicales perhidroxilo ($\text{HO}_2\cdot$), alcoxilo ($\text{RO}\cdot$) y peroxilo ($\text{ROO}\cdot$) son responsables de la peroxidación lipídica (PL) de las membranas biológicas, participando tanto en la inducción como en su propagación (Gutteridge y Halliwell, 1990).

En lo que respecta a las ERNs, el radical óxido nítrico ($\cdot\text{NO}$) es el más importante. Es un gas con una vida media de 3-5 segundos, sintetizado por acción de la óxido nítrico sintasa (NOS). Distinguimos 3 isoformas: la neuronal y la endotelial, que son constitutivas, mientras que la expresada en macrófagos es inducible (Hines *et al.*, 2002; Hsu *et al.*, 2002). La actividad de las dos primeras está regulada por la concentración intracelular de calcio, mientras que la expresión de la inducible es estimulada por citoquinas proinflamatorias, lipopolisacáridos y otros antígenos bacterianos. El $\cdot\text{NO}$ a concentraciones normales es poco reactivo, estando involucrado en múltiples funciones fisiológicas como la vasodilatación, la agregación plaquetaria, la mediación de la neurotransmisión glutamatérgica y la señalización intracelular. Su déficit se ha relacionado con inmunosupresión, presión arterial elevada y trastornos gastrointestinales (Grisham *et al.*, 1999). Sin embargo, en exceso es citotóxico, ya que inactiva enzimas, genera mutaciones y roturas en las hebras del ADN y es precursor de múltiples ERNs. El anión peroxinitrito (ONOO^-) se forma *in vivo* por la interacción del $\cdot\text{NO}$ con el $\cdot\text{O}_2^-$ (Valez *et al.*, 2013). Si bien su formación supone la eliminación de un $\cdot\text{O}_2^-$, su molécula puede protonarse dando lugar a ácido peroxinitroso (ONOOH), el cual se descompone en $\cdot\text{OH}$ y radical dióxido de nitrógeno ($\text{NO}_2\cdot$), moléculas mucho más tóxicas que el $\cdot\text{O}_2^-$ neutralizado (Janssen *et al.*, 1993). Entre sus efectos nocivos se incluyen la PL, la interferencia en la señalización celular y la fragmentación del ADN. Además, interacciona con el CO_2 , generado a nivel mitocondrial, sobre todo durante el ejercicio físico, ONOCO_2^- , que se descompone a su vez en radical carbonato ($\cdot\text{CO}_3^-$) y $\cdot\text{NO}_2$ (Corrales *et al.*, 2012).

La principal fuente endógena de radicales libres es la mitocondria y, en concreto, la cadena de transporte electrónico (Richter *et al.*, 1995; Sohal, 2002). Se trata de un sistema formado por complejos enzimáticos cuyo objetivo fundamental es producir la energía necesaria para los procesos biológicos en forma de ATP. En la mitocondria tienen también lugar la β -oxidación de los ácidos grasos y el ciclo de Krebs, vías metabólicas que producen moléculas transportadoras de electrones como la nicotinamida adenín-dinucleótido (NADH) y la flavín adenín-dinucleótido (FADH_2). La energía de dichos electrones es utilizada en la cadena respiratoria para generar un gradiente electroquímico de hidrogeniones (H^+), fundamental para la síntesis de ATP. El aceptor último de dichos electrones es el O_2 , cuya reducción en agua produce una serie de intermediarios tóxicos ($\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 , $\cdot\text{NO}$ y ONOO^-), importante origen de EROs (Boveris *et al.*, 1972) [Figura 4]. Se produce así la llamada paradoja del O_2 , ya que, si bien es una molécula fundamental para la vida de los organismos aerobios, también puede comprometerla (Davis *et al.*, 2017).

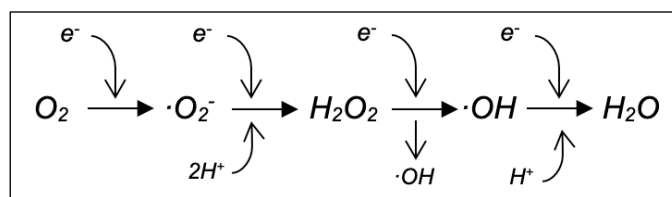


Figura 4. Formación de EROs a nivel mitocondrial a partir de la reducción de O_2 en H_2O .

Otra fuente endógena de radicales libres es la citocromo P_{450} , una familia de hemoproteínas localizadas en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y de los enterocitos, fundamentales en el metabolismo oxidativo de xenobióticos. Estas proteínas catalizan reacciones de monooxigenación que requieren O_2 y nicotinamida adenín-dinucleótido fosfato reducido (NADPH), proporcionando un medio idóneo para la formación de radicales libres (Manoj *et al.*, 2010).

En los peroxisomas tiene lugar la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, reacción en la que se generan grandes cantidades de H_2O_2 . Por su parte, cuando las células fagocíticas son activadas por mediadores proinflamatorios o microorganismos, se produce el denominado estallido oxidativo, en el cual la NADPH oxidasa de la membrana celular genera grandes cantidades de $\cdot O_2^-$. Éste, a su vez, forma $\cdot OH$ en presencia de hierro, o es dismutado por la superóxido dismutasa generando H_2O_2 (Boveris *et al.*, 1972). También generan radicales libres enzimas como la xantina oxidasa, la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa.

Entre las fuentes exógenas de radicales libres destacan los fármacos antineoplásicos y los antibióticos, las radiaciones X y γ , y las partículas de alta energía (electrones, protones, neutrones, partículas α y β), así como diversos factores ambientales como contaminantes aéreos, pesticidas, humo del tabaco, hiperoxia y productos químicos industriales (Esteban-Zubero *et al.*, 2016).

Los radicales libres se generan continuamente en las células y, a bajas concentraciones, intervienen en funciones fisiológicas como la defensa frente a microorganismos patógenos, la detoxificación hepática, la producción de prostaglandinas, y la regulación del metabolismo y del crecimiento celular (Sharma *et al.*, 2018). Sin embargo, cuando su concentración aumenta, dan lugar a efectos nocivos que implican la destrucción de lípidos, proteínas, ADN y glúcidos, lo cual conlleva la pérdida de función de las membranas celulares, de enzimas y proteínas, y genera mutaciones en el ADN mitocondrial y nuclear (Abdel-Rahman *et al.*, 2016). Todo esto, en última instancia, se ha relacionado con el origen de numerosas enfermedades como el cáncer, la diabetes, la aterosclerosis y las enfermedades neurodegenerativas, entre otras, y también con el envejecimiento tanto fisiológico como acelerado (Sharma *et al.*, 2018).

La PL es la expresión del ataque oxidativo de los radicales libres a los lípidos, principales constituyentes de las membranas biológicas. Actúan fundamentalmente sobre los ácidos grasos poliinsaturados, debido a la gran cantidad de dobles enlaces que presentan (Gutteridge, 1995). Una vez iniciada la PL, se produce una reacción en cadena que se propaga por toda la membrana, y sólo finaliza cuando los radicales libres interaccionan con moléculas antioxidantes o cuando los ácidos grasos se fragmentan en un gran número de productos agotando el sustrato, lo cual supone la muerte celular

(Catalá, 2006). Además, la oxidación de ácidos grasos da lugar a la formación de uniones cruzadas entre fosfolípidos o entre fosfolípidos y proteínas. Estos fenómenos modifican la estructura y disminuyen la fluidez de las membranas biológicas, determinando la pérdida de su funcionalidad (García *et al.*, 1997; Egea *et al.*, 2017). Por su parte, todos los aminoácidos tienen residuos susceptibles de sufrir daño oxidativo. Como consecuencia, se altera la estructura de las proteínas, produciendo cambios conformacionales en las mismas que conducen a la pérdida de sus funciones (Davies *et al.*, 1987).

En lo que respecta al ADN, los radicales libres actúan tanto sobre la estructura de desoxirribosa-fosfato, produciendo roturas mono-cadena, como sobre las bases nitrogenadas, produciendo cambios químicos específicos. Se trata de lesiones no críticas para la célula, ya que pueden ser reparadas a posteriori. Sin embargo, si se produce la replicación del ADN dañado antes de la reparación, o si la reparación es inadecuada, se generan mutaciones y/o aberraciones cromosómicas, causa importante de múltiples enfermedades (Valko *et al.*, 2007). Estas modificaciones del ADN se han relacionado también con alteraciones en los patrones de metilación (Haines *et al.*, 2013). Los débiles mecanismos de reparación del ADN mitocondrial hacen que el daño oxidativo a este nivel sea unas 15 veces superior al del ADN nuclear (Richter *et al.*, 1988). Este es el origen de la llamada “teoría mitocondrial del envejecimiento” (Harman, 1972; Miquel *et al.*, 1980). Finalmente, el daño oxidativo a los glúcidos es importante cuando afecta a polisacáridos con función estructural, ya que son despolimerizados, dando lugar, por ejemplo, a la desestabilización del tejido conectivo.

Los organismos, a lo largo de la evolución, han desarrollado sistemas de defensa antioxidante y sistemas reparadores para minimizar los daños generados por los radicales libres (Lushchak, 2014). En este sentido, en los últimos años, se ha potenciado el uso de antioxidantes naturales y sintéticos en la prevención y tratamiento de enfermedades en cuya etiopatogenia están implicados los radicales libres, debido a sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, antivirales, antitrombóticas, antialérgicas y vasodilatadoras (Conti *et al.*, 2016).

En 1995, Halliwell definió antioxidante como cualquier sustancia que, a bajas concentraciones comparado con el sustrato oxidable, disminuye significativamente o inhibe la oxidación de dicho sustrato (Halliwell *et al.*, 1995). Desde el punto de vista bioquímico, los antioxidantes se clasifican en enzimáticos y no enzimáticos [Tablas 1 y 2].

Tabla 1. Principales antioxidantes enzimáticos:

Antioxidante	Localización	Acción
Superóxido dismutasa (SOD)	Intracelular (ubicua) y matriz extracelular	$\cdot O_2^- + \cdot O_2^- + 2H^+ \longrightarrow O_2 + H_2O_2$
Catalasa (CAT)	Peroxisomas, citoplasma y mitocondrias	$2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2$
Glutación peroxidasa (GPx)	Citosol, mitocondrias y matriz extracelular	$H_2O_2 + 2GSH \longrightarrow 2H_2O + GSSG$. Inhibe la PL.

GSSG: Glutación oxidado; GSH: Glutación reducido; PL: Peroxidación lipídica.

Tabla 2. Principales antioxidantes no enzimáticos:

Categoría	Antioxidante	Localización	Acción
Lipofílicos	Vitamina E (α -tocoferol)	Membranas lipídicas y lipoproteínas	Detoxifica $^1\text{O}_2$, $\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{NO}$ y $\text{RO}\cdot$. Detiene la PL. Puede actuar como prooxidante (reduce Fe^{3+} en Fe^{2+}).
	Vitamina A (β -caroteno)	Membranas lipídicas	Detoxifica $\cdot\text{O}_2^-$, $\text{ROO}\cdot$ y $^1\text{O}_2$. A altas concentraciones de O_2 actúa como prooxidante y puede activar proteasas.
	Melatonina	Amplia distribución intra y extracelular	Depura $\cdot\text{O}_2^-$, $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 , $\cdot\text{NO}$, $\text{ONOO}\cdot$. Activa enzimas antioxidantes e inhibe a las prooxidantes.
Hidrofílicos	Glutathión	Intracelular (intestino)	Sustrato de la GPx, reacciona con H_2O_2 , $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{O}_2^-$ y $^1\text{O}_2$. Regenera vitaminas C y E.
	Vitamina C (ácido ascórbico)	Intra y extracelular (pulmones y cristalino)	Depura $\cdot\text{O}_2^-$, H_2O_2 , $\cdot\text{OH}$, $^1\text{O}_2$ y $\cdot\text{NO}$. Regenera vitamina E. Actúa como prooxidante en presencia de Fe^{2+} o Cu^+ (reacción de Fenton).
	Ácido úrico	Amplia distribución	Se une a metales de transición (hierro y cobre).
	Ceruloplasmina	Plasma	Cataliza la oxidación del Fe^{2+} . Transporta cobre.
	Albúmina	Extracelular	Se une a iones cobre, hierro y grupos hemo.
Exógenos	Flavonoides	Frutas y verduras	Quelantes de metales. Capturan EROs y ERNs.

La importancia y la eficacia de los distintos antioxidantes dependen del tipo de radicales libres sobre los que actúan y de dónde se producen. Además, debemos tener en cuenta que todos los antioxidantes no son siempre beneficiosos y protectores, pudiendo llegar incluso a ser tóxicos.

Una vez que los daños ya han sido producidos, eludiendo la acción de los sistemas antioxidantes, las células disponen de una segunda barrera defensiva que permite repararlos. Entre estos mecanismos reparadores cabe destacar la fosfolipasa A_2 que actúa sobre los fosfolípidos oxidados (Gutteridge, 1995), las enzimas reparadoras del ADN, la metionina sulfóxido reductasa y otras enzimas proteolíticas intracelulares capaces de eliminar proteínas oxidadas (Martínez-Sánchez *et al.*, 2005).

Dentro de los antioxidantes no enzimáticos, la melatonina o N-acetil-5-metoxitriptamina es una indolamina que apareció de forma muy temprana en la evolución, habiéndose encontrado en bacterias, organismos unicelulares eucariotas, algas, plantas, hongos, invertebrados y vertebrados. Además, está presente en altas concentraciones en muchos alimentos como huevos, lácteos, legumbres, frutos secos y frutas (Hardeland y Poeggeler, 2003; Iriti *et al.*, 2010; Stehle *et al.*, 2011).

En el ser humano se sintetiza y secreta fundamentalmente a nivel de la glándula pineal. No obstante, también se ha aislado en tejidos extrapineales como cerebro, retina, cristalino, epitelio respiratorio, piel, tracto gastrointestinal, hígado, páncreas, riñón, tiroides, timo, bazo, placenta, ovario y testículo, médula ósea y células del sistema inmune. En la mayoría de estos tejidos se han encontrado también las enzimas que intervienen en su síntesis (Acuña-Castroviejo *et al.*, 2014).

Esta indolamina es sintetizada a partir del aminoácido esencial triptófano, por la acción consecutiva de cuatro enzimas: la triptófano 5-hidroxilasa, la L-aminoácido aromático descarboxilasa, la serotonina-N-acetil-transferasa (NAT) y la hidroxindol-O-metil transferasa (HIOMT) [Figura 5]. Su producción en la glándula pineal sigue un patrón circadiano de unas 25 horas de duración, resincronizado por el ciclo de luz-oscuridad y, en menor medida, por el horario de alimentación, el ejercicio regular, los horarios de sueño y los contactos sociales periódicos. El marcapasos central que coordina todos los ritmos circadianos del organismo es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), el cual recibe información lumínica a través de vías aferentes, fundamentalmente del tracto retino-hipotalámico, originado en células ganglionares especializadas de la retina que contienen abundante melanopsina, y del cual parte, entre otras, la vía multisináptica simpática que llega a la glándula pineal regulando su actividad a través de la secreción de norepinefrina (Abrahamson y Moore, 2001). Por esta vía neuronal la luz regula la expresión de los genes que codifican para la enzima NAT, limitante de la síntesis de melatonina. Su expresión se activa en ausencia de luz, e inhibe en presencia de la misma (Tan *et al.*, 2015). En definitiva, el control de los ritmos circadianos depende del NSQ, el cual está sincronizado externamente por los ciclos de luz ambiental, y sincroniza el resto del organismo mediante la producción rítmica de señales neuronales y humorales: síntesis de melatonina, de factor de crecimiento transformante, de glucocorticoides y de prokinetina 2 (Poza *et al.*, 2018).

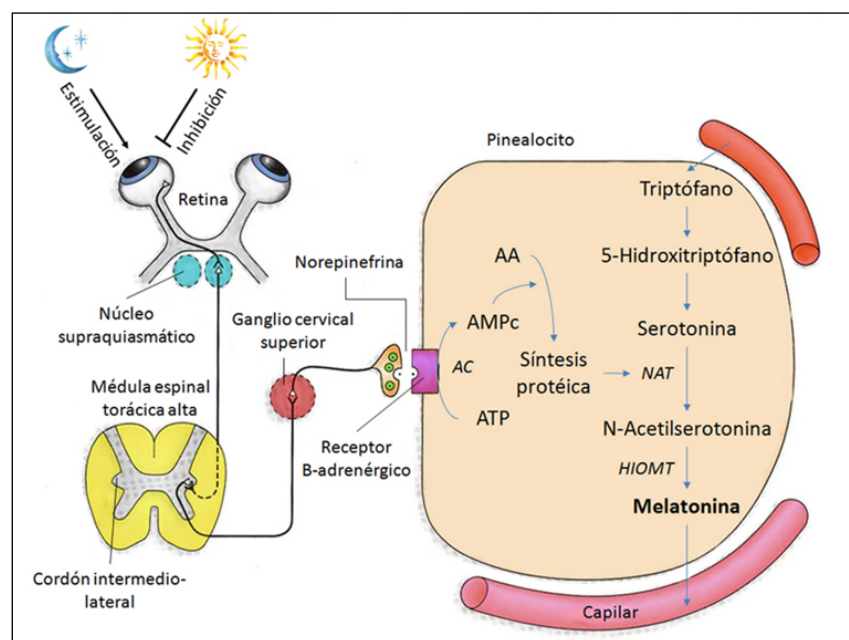


Figura 5. Regulación de la síntesis de melatonina en la glándula pineal.

AA: aminoácidos; ATP: adenosín trifosfato; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; AC: adenilato ciclasa; NAT: serotonina-N-acetil transferasa; HIOMT: hidroxindol-O-metil-transferasa.

Una vez sintetizada, la melatonina pasa a sangre, distribuyéndose por todos los fluidos corporales. Su gran capacidad de difusión le permite alcanzar todos los compartimentos subcelulares del organismo, encontrándose en mayor concentración a nivel mitocondrial (Acuña-Castroviejo *et al.*, 2014). En el plasma tiene una vida media de 20-40 minutos, donde el 70% es transportada unida a la albúmina, estando el 30% restante de forma libre. Los niveles plasmáticos de melatonina dependen del ciclo

sueño/vigilia, siendo más altos por la noche (80-150 pg/mL) y más bajos durante el día (10-20 pg/mL) (Dziegiel *et al.*, 2008). El pico máximo de melatonina se alcanza entre medianoche y las 2-3 de la madrugada, coincidiendo con el valor mínimo de la temperatura corporal (Poza *et al.*, 2018). Por otra parte, desde la pubertad, la diferencia entre la concentración plasmática diurna y la nocturna de melatonina va disminuyendo, hasta desaparecer en los ancianos (Xie *et al.*, 2017) [Figura 6].

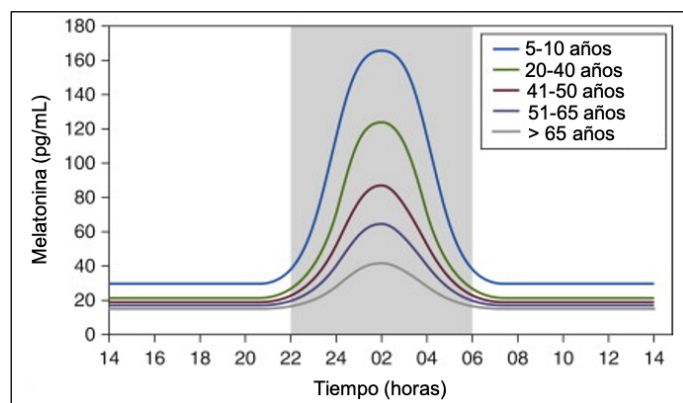


Figura 6. Variación de las concentraciones plasmáticas diurnas-nocturnas de melatonina con la edad.

La principal vía de catabolización de la melatonina es la hepática, dónde inicialmente es hidroxilada por las monooxigenasas del sistema citocromo P450, conjugándose posteriormente con ácido sulfúrico (90%) o ácido glucurónico (10%), formando compuestos de mayor solubilidad que pueden ser eliminados por orina (Ma *et al.*, 2005). Su principal metabolito, la 6-sulfatoxi-melatonina, es inactiva, y su excreción urinaria refleja la concentración plasmática de melatonina.

La melatonina es una molécula pleiotrópica cuyos efectos se derivan de su diversidad farmacodinámica: actúa sobre receptores de membrana y sobre receptores nucleares, interactúa con proteínas intracelulares, y depura radicales libres (Slominski *et al.*, 2012). Los receptores de membrana sobre los que actúa activan distintas cascadas de segundos mensajeros. En función de su afinidad distinguimos: receptores de alta afinidad, MT₁ y MT₂, y de baja afinidad o MT₃. MT₁ y MT₂ se acoplan a proteínas G. El primero se localiza fundamentalmente a nivel de la adenohipófisis y del NSQ, y el segundo en la retina (Tordjman *et al.*, 2017). La activación de ambos conduce a la inhibición de la adenilato ciclasa, habiéndose relacionado en última instancia con la patogénesis de los trastornos del sueño, del dolor, de la ansiedad y la depresión, y de las enfermedades neurodegenerativas (Comai y Gobbi, 2014). Por su parte, MT₃, presente en múltiples áreas cerebrales, es en realidad la enzima quinona reductasa 2, que participa en el efecto protector de la melatonina frente al estrés oxidativo. En el núcleo celular, la melatonina se une con el factor de transcripción de la superfamilia de receptores huérfanos relacionados con el ácido retinoico (RZR/ROR). Dicha interacción regula la expresión génica, inhibiendo la expresión de citocinas pro-inflamatorias y estimulando la de enzimas antioxidantes (Carlberg, 2000).

En lo que respecta a las proteínas intracelulares, se ha descrito la unión de melatonina a calmodulina (CaM), calreticulina, tubulina, y a enzimas como la protein quinasa C (PKC) y la quinona reductasa 2. La interacción más relevante a este nivel es

con la CaM, proteína ubicua que actúa como quelante del calcio, modulando de manera indirecta la actividad de enzimas como la NOS, la CaM-quinasa 2 y la AMP-cíclico fosfodiesterasa (Pandi-Perumal *et al.*, 2008). Por otra parte, la melatonina actúa como potente antioxidante en todos los compartimentos del organismo, depurando tanto EROs como ERNs mediante la donación de electrones. Además de su acción directa, es capaz de activar la expresión de genes que codifican para enzimas antioxidantes y de inhibir a las prooxidantes, de quelar metales de transición, así como de optimizar a nivel mitocondrial el flujo de electrones de la cadena respiratoria (Reiter *et al.*, 2016).

Además de su función antioxidante, fundamental en la protección cerebral frente al daño oxidativo y del tracto gastrointestinal frente a la ulceración (Tordjman *et al.*, 2017), la melatonina interviene en la regulación de los ritmos circadianos y estacionales, de la reproducción en especies animales y del desarrollo puberal en humanos, actúa como inmunomodulador y tiene propiedades anticancerígenas.

A nivel del NSQ favorece su resincronización ante cambios ambientales, ayudando a organizar los ritmos circadianos del organismo. Su actividad cronobiótica ha hecho que se haya propuesto para tratar trastornos del sueño, en personas con ceguera por destrucción de la retina, en personas que realizan viajes transoceánicos y en aquellas que trabajan en turno de noche (Benarroch, 2008). La administración exógena de 0,5-5 mg de melatonina una vez al día, antes de acostarse, regula los ciclos circadianos de la mayoría de individuos con ceguera, mejora el sueño nocturno, ya que induce somnolencia, reduce el tiempo de conciliación del sueño, y mejora su calidad y duración, así como el estado de alerta durante el día (Arendt y Skene, 2005).

En cuanto a sus efectos reguladores sobre la reproducción, en animales de reproducción estacional regula el tamaño de los órganos sexuales y la secreción de hormonas reproductivas (Reiter, 1993), asegurando que el nacimiento de las crías se produzca en la época del año óptima para su supervivencia. En la especie humana interviene en la maduración sexual, habiéndose relacionado con el desarrollo puberal. Se han descrito casos de pubertad precoz asociados a tumores destructores de pinealocitos, y de pubertad retrasada asociados a tumores pineales productores de melatonina (Macchi y Bruce, 2004). Este hecho ha puesto de manifiesto que la melatonina no sólo interviene en la regulación de los ritmos circadianos, sino que también influye en los estacionales (Reiter, 1993). Además, también participa en el desarrollo fetal temprano, con efectos directos sobre el funcionamiento de la placenta (Iwasaki *et al.*, 2005) y sobre el desarrollo glial y neuronal del sistema nervioso central (Niles *et al.*, 2004).

Por otra parte, mantiene una íntima relación con la inmunidad, actuando como inmunoestimulador en sujetos sanos y en inmunodeprimidos, y como inmunosupresor en situaciones de respuesta inmunitaria exagerada (Carrillo-Vico *et al.*, 2013). Para ello, es capaz de modificar tanto componentes celulares de la respuesta inmune innata: aumenta la población de células natural killer en médula ósea y el índice quimiotáctico de neutrófilos, como de la respuesta inmune específica: aumenta los niveles de inmunoglobulinas de tipo G1 y M, así como el número y actividad de los linfocitos T CD4+.

Además, se le han atribuido propiedades antitumorales, gracias a su capacidad de proteger al ADN del daño oxidativo, de estimular la apoptosis e inhibir las señales de supervivencia de las células tumorales, de inhibir la angiogénesis y de evitar las

metástasis mediante la expresión de moléculas de adhesión de superficie celular. Diversos ensayos clínicos han demostrado que la melatonina es potencialmente efectiva como tratamiento coadyuvante en varios tipos de cáncer, fundamentalmente mama, ovario, endometrio, próstata, gastrointestinales y melanoma, reforzando los efectos terapéuticos y reduciendo los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia, a la vez que ayuda a mejorar el sueño y la calidad de vida de estos pacientes (Li *et al.*, 2017).

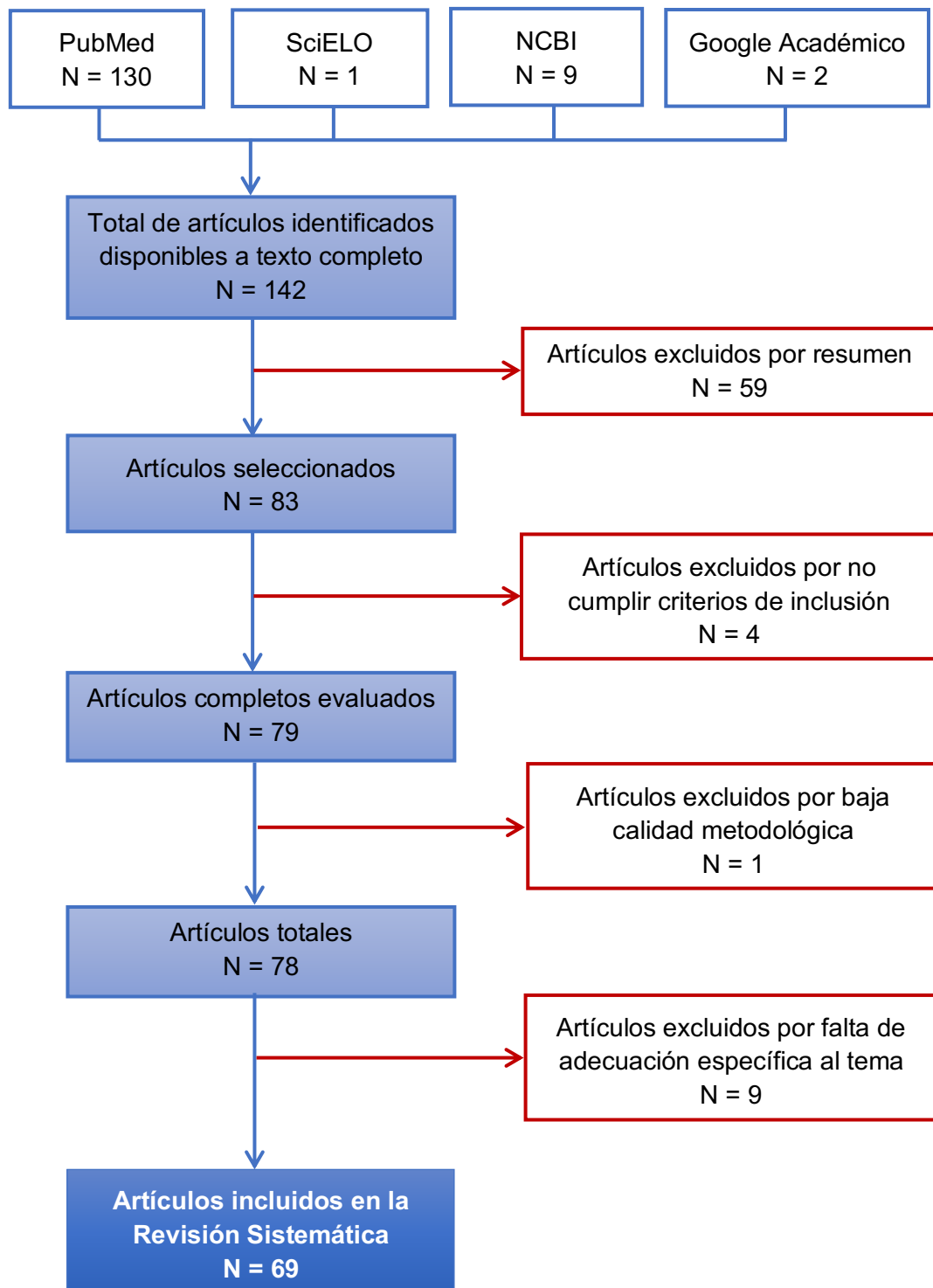
También se ha relacionado la melatonina con la regulación de la presión arterial, del sistema nervioso autónomo (Tengattini *et al.*, 2008), de la temperatura corporal (Arendt y Skene, 2005), del envejecimiento celular (Reiter *et al.*, 1998), con la prevención del aumento de la masa grasa y la pérdida de masa ósea corporal (Roth *et al.*, 1999; Bartness *et al.*, 2002), y se le han atribuido propiedades antivirales. Basándose en esta última propiedad se están realizando estudios sobre el uso de melatonina como coadyuvante en el tratamiento de infecciones como del virus Ébola, del Virus del Papiloma Humano, y del SARS-CoV-2, entre otros (Wongchitrat *et al.*, 2021).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se han utilizado diversas herramientas de búsqueda bibliográfica como PubMed, SciELO, NCBI y Google académico, empleando como descriptores: “melatonina”, “rendimiento deportivo”, “ejercicio físico”, “estrés oxidativo”, “antioxidante”, “radical libre”. Se han usado artículos de revistas científicas como Journal of Pineal Research, American Journal of Physiology, Medicine and Science in Sports and Exercise (MSSE), Journal of Cellular and Molecular Medicine, Exercise Immunology Review, Redox Report, Redox Biology, Antioxidants (Basel), Annals of the New York Academy of Sciences, Archives of Biochemistry and Biophysics, Journal of Biological Chemistry, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, Lancet y Nature, entre otras, y capítulos de libros como la 4ª edición de Fisiología humana de la editorial McGraw-Hill y la 8ª edición de Fisiología humana de la editorial Panamericana.

- Criterios de inclusión: 1) artículos del tipo: ensayo clínico, metaanálisis, revisión sistemática, revistas de divulgación científica; 2) revistas con alto impacto científico; 3) autores con experiencia sobre el tema abordado.
- Criterios de exclusión: 1) estudios cuya metodología no se ajuste al método científico; 2) estudios que no aporten evidencia científica concluyente; 3) artículos que no aborden la temática concreta; 4) artículos en otro idioma distinto al inglés y al español.

Figura 7. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica:



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Ejercicio físico y estrés oxidativo:

En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre la cantidad de radicales libres generados por el organismo y los sistemas antioxidantes que los neutralizan. Sin embargo, determinadas situaciones hacen que este equilibrio se rompa en favor de las especies prooxidantes, dando lugar a un fenómeno conocido como estrés oxidativo. Se trata de un estado prooxidante en el que los radicales libres producen una agresión continua que pone en peligro la integridad estructural y funcional de las biomoléculas del organismo. Su resultado final a nivel tisular dependerá de la intensidad y duración de dicho estado, así como del tipo de biomoléculas dañadas. Este desequilibrio puede desencadenarse tanto por situaciones que aumentan la producción de agentes prooxidantes, como por aquellas que suponen un déficit de antioxidantes (Sies, 2015) [Tabla 3].

Tabla 3. Situaciones que pueden producir estrés oxidativo:

Por aumento de radicales libres	Por déficit de antioxidantes
<ul style="list-style-type: none">▪ Ejercicio físico▪ Fenómenos de isquemia-reperfusión▪ Infecciones y toxinas▪ Traumatismos▪ Estrés psicológico▪ Radiaciones ionizantes y ultravioletas	<ul style="list-style-type: none">▪ Enfermedades▪ Desnutrición▪ Envejecimiento

5.1.1. Fuentes y funciones de los radicales libres durante el ejercicio físico:

El ejercicio físico es una de las situaciones que genera estrés oxidativo, debido fundamentalmente a la sobreproducción de radicales libres a nivel muscular (Dillard *et al.*, 1978). También contribuyen la gran actividad del tejido cardíaco, pulmonar y los leucocitos que infiltran el tejido muscular dañado durante la actividad física.

En el músculo los principales radicales libres producidos durante la actividad física son el $\cdot\text{O}_2^-$ y el $\cdot\text{NO}$ (Jackson, 2005). La mitocondria es una de las principales fuentes de radicales libres a nivel intracelular. Sin embargo, las mitocondrias de las fibras musculares activas durante el ejercicio, aunque multiplican hasta cientos de veces el O_2 que utilizan, mejoran la eficiencia del proceso, lo que limita notablemente la producción de radicales libres. Si bien en estado basal el 2-5% del O_2 consumido por la cadena de transporte de electrones es transformado en $\cdot\text{O}_2^-$, durante el ejercicio físico, dicho porcentaje se reduce al 0,1% (St. Pierre *et al.*, 2002). También se producen radicales libres en el retículo sarcoplásmico, en los túbulos T, y en el sarcolema de las fibras musculares, por acción de la NADPH oxidasa, cuya actividad aumenta con la contracción muscular (Powers y Jackson, 2008) y con la activación de la fosfolipasa A_2 , localizada a nivel de la membrana celular. Además, en el músculo se produce continuamente $\cdot\text{NO}$, sobre todo durante la contracción muscular, por activación de todas las isoformas de la NOS.

La inflamación que sufre el tejido muscular tras el ejercicio implica su infiltración por fagocitos y macrófagos, que si bien es esencial para la reparación muscular, en reposo incrementa la producción de EROs, lo cual puede dañar el tejido muscular

(Butterfield *et al.*, 2006). Otros mecanismos propuestos como origen de la producción aumentada de EROs durante o tras la actividad física son: 1) los fenómenos de isquemia-reperfusión a los que se ven sometidos los músculos durante la actividad física, que activan el sistema xantina oxidasa, que cataliza la formación de $\cdot\text{O}_2^-$ en presencia de O_2 ; 2) el incremento del ácido láctico, que activa la NADPH oxidasa; 3) la pérdida de la homeostasis del calcio; 4) el aumento de la producción de citoquinas y activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B); y 5) la autooxidación de catecolaminas, que aumentan la producción de $\cdot\text{O}_2^-$ (König *et al.*, 2007; Niess *et al.*, 1999; Vina *et al.*, 2000).

Con todo, debemos tener en cuenta que cada modalidad de ejercicio físico produce un mayor o menor estrés oxidativo, atendiendo a su intensidad, duración y tipo de trabajo que supone. El ejercicio anaeróbico de elevada intensidad, por la gran respuesta inflamatoria que implica, genera una mayor cantidad de radicales libres. Por el contrario, el ejercicio aeróbico de baja intensidad produce un escaso incremento de los mismos. Este hecho podría ser explicado, en parte, por el aumento de antioxidantes intracelulares que tiene lugar con el ejercicio aeróbico (Debevec *et al.*, 2017).

La presencia de radicales libres en concentraciones fisiológicas es fundamental para el adecuado funcionamiento del metabolismo celular, de la contracción muscular y de la respuesta inmune durante el ejercicio (Thirupathi y Pinho, 2018). En concreto, se han relacionado con la respuesta aguda y crónica del músculo esquelético al ejercicio de resistencia, interviniendo en la síntesis de proteínas, en el aumento de la captación de glucosa y de la sensibilidad a la insulina, en la expresión de genes que codifican para enzimas antioxidantes y en la biogénesis mitocondrial a nivel de las fibras musculares (Mason *et al.*, 2020). También su función es clave en la regulación del flujo vascular, necesario para suplir el aumento de los requerimientos del músculo durante el ejercicio. Son por ello fundamentales en la génesis de respuestas adaptativas al estrés oxidativo y en la regeneración celular post-ejercicio (Taherkhani *et al.*, 2020). Además, niveles bajos de EROs son imprescindibles para generar una fuerza de contracción muscular normal, si bien un incremento importante de los mismos contribuye a la fatiga muscular.

5.1.2. Adaptación de los mecanismos antioxidantes al ejercicio físico:

Los individuos entrenados presentan un mayor potencial antioxidante que los no entrenados fundamentalmente a nivel del músculo esquelético, del corazón, del hígado y de la sangre. Esto se ha relacionado con la capacidad del estrés oxidativo crónico de producir un retrocontrol negativo sobre los sistemas antioxidantes (Matheus *et al.*, 2016). Hasta el momento se han relacionado 3 vías transduccionales sensibles al estrés oxidativo con el mantenimiento del equilibrio entre radicales libres y antioxidantes a nivel celular: 1) el complejo proteico NF- κ B, que es activado por EROs, aumenta la expresión de genes que codifican para múltiples antioxidantes, estando también implicado en la renovación proteica a nivel muscular y en la regulación de la respuesta inmune y antiinflamatoria del organismo (Morgan y Liu, 2011); 2) la vía de señalización Ca^{2+} -calcineurina-factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT), que es activada por bajas concentraciones de EROs e inhibida por concentraciones altas, regula la expresión génica en linfocitos, neuronas y miocitos (Vaeth y Feske, 2018); 3) la vía de las proteínas de choque térmico (HSPs), que se

activa en condiciones de estrés como la isquemia, el ejercicio, las temperaturas elevadas y la inflamación, protege a la célula ayudando a mantener la conformación tridimensional de sus proteínas y degradando aquellas que ya han sido desnaturalizadas de manera irreversible (Ikwegbue *et al.*, 2017). Se cree que el incremento de antioxidantes causado por el ejercicio físico retrasa la aparición de la fatiga muscular durante los ejercicios submáximos, no siendo así durante el ejercicio máximo (Matuszczak y cols., 2005).

5.1.3. Interés en reducir el estrés oxidativo durante el ejercicio físico:

El estrés oxidativo se ha relacionado con el sobreentrenamiento, la fatiga, el daño muscular y la disminución del rendimiento deportivo. Por este motivo, actualmente, hay múltiples vías de investigación abiertas cuyo objetivo fundamental es encontrar mecanismos que reduzcan el estado prooxidante generado durante la actividad física, disminuyendo así el daño tisular, acelerando la recuperación y mejorando el rendimiento físico en deportistas de resistencia.

Entre las alternativas propuestas con este fin encontramos: 1) evitar hábitos tóxicos como el consumo de tabaco y alcohol; 2) aumentar el consumo de frutas y verduras, ya que tienen 64 veces más antioxidantes (vitamina C, vitamina E, β -caroteno, flavonoides y polifenoles) que la carne, pescado, huevos y lácteos (Fogarty *et al.*, 2013; Wagner, 2015); 3) reducir el consumo de grasas saturadas y alimentos fritos; 4) suplementar la dieta con antioxidantes. Está bien establecido que una dieta equilibrada basada en una amplia variedad de frutas, verduras, frutos secos y legumbres, parece ser la mejor alternativa para mantener un estado antioxidante óptimo (Wagner, 2015; Martínez-Ferran *et al.*, 2020).

Hasta el momento, los estudios realizados para valorar la eficacia de la suplementación deportiva con antioxidantes demuestran resultados ambiguos, debido a los múltiples factores que influyen en los resultados. Además, se cree que su administración crónica podría obstaculizar la regeneración tisular y enlentecer la adaptación del organismo al ejercicio físico, motivo por el cual su uso es ampliamente cuestionado (Martínez-Ferran *et al.*, 2020). Por todo ello, se considera necesario realizar nuevos estudios con diseños que se centren en analizar el efecto de la suplementación con antioxidantes teniendo en cuenta el tipo de actividad física: volumen, intensidad y duración; el estado de salud previo, las comorbilidades, la edad y el sexo de los participantes (Taherkhani *et al.*, 2020).

5.2. **Ejercicio físico y melatonina:**

Podemos considerar a la melatonina como una molécula con utilidad clínica emergente, ya que sus múltiples propiedades beneficiosas, antioxidante, antiinflamatoria, analgésica y antitumoral, y la ausencia de efectos tóxicos reseñables están haciendo que sea ampliamente estudiada su aplicabilidad en la prevención y tratamiento de múltiples trastornos. Hasta el momento hay evidencia de su efectividad en el tratamiento del insomnio, de varios tipos de cáncer, de la hipertensión arterial (Scheer *et al.*, 2004), de la depresión mayor y de trastornos de ansiedad (Gorwood *et al.*, 2020), y se están realizando estudios sobre su posible aplicación en el abordaje del ictus, de las lesiones cerebrales en recién nacidos pretérmino y de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson,

la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (Tordjman *et al.*, 2017). Otra vía de investigación abierta con la melatonina es su relación con el ejercicio físico y los posibles beneficios que puede reportar su administración exógena en la disminución del estrés oxidativo que comporta su práctica y en la mejora del rendimiento deportivo.

5.2.1. Ejercicio físico y ritmos biológicos:

El ejercicio físico es uno de los sincronizadores externos menores de los ritmos circadianos humanos. Hay estudios que demuestran que la actividad física programada ayuda a regular el NSQ y por tanto el ciclo sueño-vigilia, lo cual apoya su uso en el abordaje de los estados de cronodisrupción secundarios al jet-lag y a los trabajos por turnos. No obstante, para conseguir dichos efectos, se requiere una pauta de entrenamiento a medio-largo plazo (Buxton *et al.*, 2003). En un estudio llevado a cabo durante 3 meses en varones sanos de edad avanzada se observó que el entrenamiento redujo de forma significativa la fragmentación del sueño característica del envejecimiento y de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson (Van Someren *et al.*, 1997). Por tanto, la práctica de ejercicio físico podría utilizarse para mejorar esta sintomatología asociada a dichos trastornos. Sin embargo, uno de los inconvenientes para valorar la utilidad del ejercicio físico como sincronizador de los ritmos circadianos humanos es que no podemos medir sus efectos sobre el NSQ de manera directa, debiendo utilizar otros marcadores indirectos como la melatonina.

5.2.2. Efectos del ejercicio físico en las concentraciones de melatonina:

El ejercicio físico, tanto realizado de manera puntual como en programas de entrenamiento, produce variaciones en los niveles plasmáticos de melatonina y en su ritmo de secreción (Escames *et al.*, 2012). Durante el ejercicio aumenta la actividad del sistema nervioso simpático y, por tanto, la secreción de catecolaminas que, como vimos anteriormente, regulan la síntesis de melatonina en la glándula pineal (McMurray *et al.*, 1987). Se ha descrito un aumento breve y transitorio de los niveles plasmáticos de melatonina inmediatamente después del ejercicio, regresando a niveles pre-ejercicio al cabo de 30-60 minutos (Ronkainen *et al.*, 1986; Knight *et al.*, 2005). Este aumento podría ayudar a controlar el estrés oxidativo generado por el ejercicio físico extenuante. Otros estudios contradicen estos hallazgos, al observar no variación o incluso disminución de los niveles plasmáticos de melatonina tras el ejercicio (Monteleone *et al.*, 1992; Atkinson *et al.*, 2003). Los cambios en las concentraciones de melatonina post-ejercicio se atenúan con el entrenamiento regular. En un estudio llevado a cabo en mujeres sanas sometidas a un programa de entrenamiento con cinta ergométrica se observó que el pico agudo de melatonina post-ejercicio disminuyó un 52% al final del programa de entrenamiento, mientras que los picos de norepinefrina y epinefrina sólo disminuían un 8% y un 19% respectivamente (Skrinar *et al.*, 1989).

El aumento de la concentración de melatonina post-ejercicio también depende de las condiciones de luminosidad durante la actividad y de las concentraciones sistémicas basales de la misma. Así, se ha observado un incremento mayor cuando el ejercicio es realizado en condiciones de baja luminosidad (54 lux vs 320 lux)

(Theron *et al.*, 1984) y por la mañana (8 am vs 5 pm) a iguales condiciones de luminosidad (150 lux) (Marrin *et al.*, 2011).

En lo que respecta al ritmo de secreción de la melatonina, se ha visto que el entrenamiento de intensidad media-alta, nocturno o llevado a cabo en condiciones de baja luminosidad, retrasa el pico nocturno de las concentraciones de la indolamina (Van Reeth *et al.*, 1994; Baehr *et al.*, 2003; Barger *et al.*, 2004). Además, dicho retraso ocurre de manera similar en individuos jóvenes y en ancianos, lo que sugiere que la edad no influye en la sensibilidad de los ritmos circadianos al ejercicio físico (Baehr *et al.*, 2003;). Por su parte, el ejercicio matutino parece adelantar el incremento nocturno de la síntesis de melatonina, si bien los estudios al respecto son escasos y han sido ampliamente criticados, atribuyendo dicha anticipación a la exposición matutina a la luz solar que inhibe la síntesis de melatonina (Miyazaki *et al.*, 2001).

Con todo, es importante tener en cuenta que los estudios existentes hasta el momento que relacionan la melatonina y el ejercicio físico tienen múltiples factores de confusión, tales como el momento del día en el que se lleva a cabo la actividad, las condiciones lumínicas, el tipo de ejercicio, su duración e intensidad, el fluido corporal del que se obtiene la muestra, saliva o plasma, los métodos de análisis, ELISA o RIA (Edwards *et al.*, 2009), y el estado de salud basal, las comorbilidades, la edad y el sexo de los participantes, lo cual dificulta la interpretación de los resultados. La discordancia entre los resultados obtenidos en los distintos trabajos publicados hasta ahora hace necesaria la realización de nuevas investigaciones para entender los mecanismos por los cuáles el ejercicio físico modifica los niveles de melatonina en plasma y ayuda a sincronizar los ciclos circadianos.

5.2.3. Melatonina y rendimiento deportivo:

A nivel cardiovascular, la administración exógena de melatonina en individuos en reposo disminuye la FC y la PAM. Por este motivo se ha propuesto que en reposo y a nivel cardiovascular, la melatonina aumenta el tono vagal e inhibe el tono simpático (Nishiyama *et al.*, 2001). En este sentido, ensayos clínicos han reportado una mayor incidencia de isquemia, infarto agudo de miocardio y muerte súbita cuando se produce una rápida inhibición del tono vagal y aumenta el tono simpático (Vanoli *et al.*, 1998), habiéndose relacionado con el aumento de agentes proinflamatorios y la disminución de aquellos antiinflamatorios y antioxidantes, incluyendo la melatonina. Además, en estudios llevados a cabo en ratas, se ha descrito que la administración de melatonina previa a la práctica de ejercicio físico disminuye la elevación de la isoenzima creatin-quinasa cardioespecífica (CK-MB) y de otros parámetros de inflamación y lesión muscular, protegiendo al miocardio del daño inducido por el ejercicio físico (Forman *et al.*, 2010). Por ello, la suplementación con melatonina podría tener efecto cardioprotector, siendo una forma eficaz de reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio y de daño miocárdico asociado al ejercicio físico agudo (Tengattini *et al.*, 2008).

Durante los ejercicios de resistencia, tanto la glucosa como los ácidos grasos son utilizados como fuente de energía, dando lugar a hipoglucemia, aumentando los niveles plasmáticos de lactato y de β -hidroxibutirato, y disminuyendo de manera notable el glucógeno muscular y hepático (Mazepa *et al.*, 2000). La capacidad de

almacenar y mantener el glucógeno muscular es el factor limitante más importante para conseguir un buen rendimiento en este tipo de deportes (Hagerman, 1992). La suplementación con melatonina previa al ejercicio preserva dichos depósitos gracias a cambios en la utilización de carbohidratos y lípidos, como el aumento de la captación de glucosa a nivel del músculo esquelético, manteniendo niveles de glucemia estables y reduciendo los niveles plasmáticos de lactato y β -hidroxibutirato (Kaya *et al.*, 2006).

Por otra parte, la capacidad de la melatonina de disminuir la temperatura corporal ha hecho que sea estudiada su aplicabilidad para la mejora del rendimiento en deportes de resistencia llevados a cabo a altas temperaturas. Los pocos estudios realizados obtuvieron resultados discrepantes: 1) tras la administración de 1 mg de melatonina no hubo cambios con respecto a placebo en la temperatura rectal tanto antes como durante la práctica de ejercicio a 40°C (McLellan *et al.*, 1999); 2) tras la administración de 2.5 mg de melatonina se observó un menor aumento de la temperatura rectal, de aproximadamente 0.25°C, y un mayor aumento de la temperatura a nivel periférico con respecto a placebo durante la práctica de ejercicio a 27.2°C (Atkinson *et al.*, 2005a). En lo que sí que parece haber concordancia es en que la administración de melatonina produjo somnolencia y enlenteció la capacidad de reacción de los deportistas (Lok *et al.*, 2019).

Actualmente muchos atletas consumen de manera regular suplementos antioxidantes para minimizar el estrés oxidativo inducido por el ejercicio, con el objetivo de retrasar la aparición de fatiga muscular, acelerar la recuperación y mejorar el rendimiento deportivo (Braun *et al.*, 2009). Sin embargo, cada vez más estudios están evidenciando que dichos suplementos obstaculizan las respuestas adaptativas, tanto agudas como crónicas, del músculo al ejercicio, pudiendo empeorar así dicho rendimiento. Esto se ha relacionado con la disminución de los EROs, fundamentales en muchos procesos fisiológicos (Ristow *et al.*, 2009). Hay una gran variedad de productos comercializados sin receta médica con supuestas propiedades antioxidantes, dirigidos fundamentalmente a deportistas. Sin embargo, la efectividad y los potenciales beneficios y riesgos de la mayoría de ellos no han sido evaluados de manera científica, siendo necesarios más estudios en este campo (Mason *et al.*, 2020).

Se han realizado ensayos administrando suplementos de melatonina a deportistas de resistencia, tanto de manera puntual a dosis de entre 2.5 y 6 mg 30 minutos antes del ejercicio físico, como crónica a dosis de entre 9 y 100 mg/día 30 minutos antes de acostarse. La administración de melatonina con ambos tipos de pautas ha demostrado reducir los marcadores sistémicos de estrés oxidativo inducido por el ejercicio y aumentar el potencial antioxidante en atletas (Ochoa *et al.*, 2011; Maldonado *et al.*, 2012; Leonardo-Mendonça *et al.*, 2017; Ortiz-Franco *et al.*, 2017). Además, estudios en roedores han probado la eficacia de la melatonina en mejorar ambos parámetros de manera específica a nivel de la fibra muscular esquelética (Hara *et al.*, 1997; Alonso *et al.*, 2006; Borges *et al.*, 2015). Otros estudios en roedores también apoyan la utilidad de la melatonina en la mejora del rendimiento deportivo, ya que su administración ha demostrado efectos ergogénicos, mejorando la eficiencia del metabolismo energético, reduciendo el peso corporal y aumentando la sensibilidad a la insulina en ratas entrenadas (Mendes *et al.* 2013; Beck *et al.*, 2015), lo cual podría estar relacionado con una mayor utilización de los lípidos como

sustrato energético, conservándose los depósitos de glucógeno a nivel muscular y hepático (Mazepa *et al.*, 2000). En lo que respecta a los efectos sobre la biogénesis mitocondrial a nivel del músculo esquelético, los resultados obtenidos en roedores son contradictorios (Mendes *et al.* 2013; Rahman *et al.*, 2017). En estudios realizados en deportistas administrando 5 mg de melatonina de manera puntual, bien por la mañana o 15 minutos antes de la práctica deportiva, no se observó mejora del rendimiento deportivo con respecto al placebo (Atkinson *et al.*, 2005b; Brandenberger *et al.*, 2018), si bien sí que se detectó una disminución del estado de alerta, de la memoria a corto plazo, de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y de la temperatura corporal (Atkinson *et al.*, 2005b). Los efectos de la suplementación crónica a este nivel todavía no han sido estudiados. Con todo, hay pocos estudios en humanos que hayan investigado los efectos de la melatonina en el rendimiento deportivo, en las adaptaciones mitocondriales a nivel muscular, y en la recuperación muscular en deportistas. Tampoco se han valorado los efectos a nivel vascular, si bien un estudio evaluando los efectos de la administración aguda de 2.5 mg de melatonina pre-ejercicio observó hipotensión sistólica post-ejercicio (Atkinson *et al.*, 2005a). Además, debe tenerse en cuenta la tendencia de la melatonina a producir somnolencia e hipotermia, lo cual podría interferir en el rendimiento deportivo (Atkinson *et al.*, 2003). En definitiva, la evidencia actual es insuficiente para precisar la utilidad de la suplementación con melatonina en atletas sanos, siendo necesarios más estudios en este campo (Mason *et al.*, 2020).

5.2.4. Utilidad terapéutica de la melatonina en la Medicina deportiva:

En la patogénesis de las lesiones musculares, que representan el 30-67% de todas las lesiones en deportistas, la inflamación y la sarcopenia secundaria a atrofia muscular desempeñan un papel central. Si bien la inflamación aumenta el daño en el músculo lesionado, su inhibición dificulta el proceso de reparación natural del músculo. Así, se ha demostrado que los antiinflamatorios no son efectivos en el tratamiento de lesiones musculares, pudiendo llegar incluso a agravarlas (Chazaud, 2016). En este sentido, la necesidad de nuevas terapias para tratar este tipo de lesiones, y el hecho de que las células inflamatorias exacerban el daño muscular aumentando la producción de radicales libres (Kozakowska *et al.*, 2015), ha llevado a estudiar a la melatonina como potencial terapia de lesiones musculares (Maarman y Reiter, 2018). A nivel del músculo esquelético, la capacidad antioxidante de la melatonina retrasa la aparición de fatiga muscular y reduce el daño muscular generado por el aumento de radicales libres durante el ejercicio. En estudios en ratones la melatonina limita la extensión y gravedad de las lesiones musculares y promueve su recuperación precoz, habiéndose relacionado a nivel molecular con la inhibición de la degradación proteica a nivel de la fibra muscular por activación de la vía NFkB/MAF_{Bx}/MURF-1/Akt (Stratos *et al.*, 2012; Hong *et al.*, 2014). En base a estos resultados y a la seguridad de la melatonina, parece coherente la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos en humanos que evalúen la eficacia de la melatonina en el tratamiento de lesiones musculares, valorando el tipo de lesión y el régimen de tratamiento: duración, dosis y vía de administración, más beneficioso (Maarman y Reiter, 2018).

6. CONCLUSIONES

PRIMERA: El ejercicio físico aumenta la producción de radicales libres a nivel muscular y sistémico. Por este motivo se ha propuesto que la administración de antioxidantes puede atenuar el estado prooxidante y reducir el daño tisular, mejorar el rendimiento y acelerar la recuperación en personas que practican ejercicio físico. En este contexto se incluye la melatonina.

SEGUNDA: Los estudios publicados hasta el momento son difíciles de comparar, ya que utilizan diseños experimentales dispares tanto en la población estudiada (humanos entrenados o sedentarios y modelos experimentales animales), el tipo de ejercicio (competición, pruebas de campo o protocolos ergométricos), la duración e intensidad del mismo, las condiciones ambientales, el horario de realización del esfuerzo físico, la muestra analizada (sangre total, plasma, suero, saliva, orina, biopsias) y el método de análisis (ELISA o RIA). Esta amplia diversidad limita la obtención de conclusiones coherentes.

TERCERA: El ejercicio físico tiene efectos sincronizadores de los ritmos biológicos, por lo que puede utilizarse para mejorar la sintomatología de la patología relacionada con la cronobiología y los trastornos del sueño. La melatonina es una indolamina que regula los biorritmos y, a pesar de liberarse en sangre en situaciones de estrés físico, sus concentraciones fisiológicas pueden incluso disminuir durante el ejercicio físico agudo, posiblemente por consumo, al combatir el estrés oxidativo causado por el mismo.

CUARTA: Numerosas evidencias científicas demuestran que la melatonina reduce las lesiones tisulares mediadas por el estrés oxidativo. Por ende, puede ser útil para mejorar el rendimiento deportivo. En modelos animales la indolamina tiene un efecto cardioprotector durante el ejercicio físico, a la vez que preserva los depósitos de glucógeno muscular, uno de los limitantes más importantes que condiciona el rendimiento deportivo. Sin embargo, también se ha propuesto que su administración puede producir somnolencia y enlentecer la capacidad de reacción. Se requiere la realización de estudios científicos que clarifiquen esta última hipótesis.

QUINTA: En la prevención de lesiones musculares causadas por el ejercicio físico, la melatonina limita la extensión y gravedad del daño muscular y promueve su recuperación precoz en modelos animales. En base a estos resultados, es necesario realizar ensayos clínicos que permitan extrapolar estas conclusiones a los seres humanos.

SEXTA: Los resultados aquí presentados junto con la riqueza de mecanismos por los que la melatonina puede combatir el estrés oxidativo, permiten proponer que la administración de melatonina en personas que realizan ejercicio físico puede ser útil para contrarrestar los efectos adversos causados por la sobreproducción de radicales libres y, de esta forma, sumarse a los beneficios saludables que aportan los programas de entrenamiento físico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdel-Rahman E, Mahmoud AM, Khalifa AM, Ali SS. Physiological and pathophysiological reactive oxygen species as probed by EPR spectroscopy: the underutilized research window on muscle ageing. *J Physiol*. 2016; 594(16): 4591-613.
2. Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res*. 2001; 916: 172-91.
3. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(16): 2997-3025.
4. Alonso M, Collado PS, González-Gallego J. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle. *J Pineal Res*. 2006; 41(1): 8-14.
5. Alpert JS. Exercise is just as important as your medication. *Am J Med*. 2014; 127(10): 897-8.
6. Arce J, Montero F. Fisiología del ejercicio. En: Fernández-Tresguerres JA, Ruiz C, Cachofeiro V, Cardinali DP, Escriche E, Gil-Loyzaga PE, Juliá V, Teruel F, Pardo M, Menéndez J. eds. *Fisiología humana*, 4ª ed. México DF: McGraw-Hill; 2016.
7. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*. 2005; 9(1): 25-39.
8. Åstrand PO, Rodahl K. Fisiología integrada: ejercicio. En: Silverthorn DU. eds. *Fisiología humana*, 8ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2019.
9. Atkinson G, Drust B, Reilly T, Waterhouse J. The relevance of melatonin to sports medicine and science. *Sports Med*. 2003; 33(11): 809-31.
10. Atkinson G, Holder A, Robertson C, Gant N, Drust B, Reilly T, Waterhouse J. Effects of melatonin on the thermoregulatory responses to intermittent exercise. *J Pineal Res*. 2005a; 39(4): 353-9.
11. Atkinson G, Jones H, Edwards BJ, Waterhouse JM. Effects of daytime ingestion of melatonin on short-term athletic performance. *Ergonomics*. 2005b; 48(11-14): 1512-22.
12. Attri P, Kim YH, Park DH, Park JH, Hong YJ, Uhm HS, Kim KN, Fridman A, Choi EH. Generation mechanism of hydroxyl radical species and its lifetime prediction during the plasma-initiated ultraviolet (UV) photolysis. *Sci Rep*. 2015; 5: 1-8.
13. Ávila-Agüero ML. Hacia una nueva Salud Pública: determinantes de la Salud. *Acta Med Costarric*. 2009; 51(2): 71-3.
14. Baehr EK, Eastman CI, Revelle W, Olson SH, Wolfe LF, Zee PC. Circadian phase-shifting effects of nocturnal exercise in older compared with young adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284(6): 1542-50.
15. Barger LK, Wright KP Jr, Hughes RJ, Czeisler CA. Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286(6): 1077-84.

16. Bartness TJ, Demas GE, Song CK. Seasonal changes in adiposity: the roles of the photoperiod, melatonin and other hormones, and sympathetic nervous system. *Exp Biol Med*. 2002; 227(6): 363-76.
17. Beck WR, Botezelli JD, Pauli JR, Ropelle ER, Gobatto CA. Melatonin Has An Ergogenic Effect But Does Not Prevent Inflammation and Damage In Exhaustive Exercise. *Sci Rep*. 2015; 5: 1-10.
18. Benarroch EE. Suprachiasmatic nucleus and melatonin: reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology*. 2008; 71(8): 594-8.
19. Borges S, Dermargos A, da Silva Junior EP, Weimann E, Lambertucci RH, Hatanaka E. Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis. *J Pineal Res*. 2015; 58(2): 166-72.
20. Boscá F, Marín ML, Miranda MA. Photoreactivity of the nonsteroidal anti-inflammatory 2-arylpropionic acids with photosensitizing side effects. *Photochem Photobiol*. 2001; 74(5): 637-55.
21. Boveris A, Oshino N, Chance B. The cellular production of hydrogen peroxide. *Biochem J*. 1972; 128(3): 617-30.
22. Boveris A. Biochemistry of free radicals: from electrons to tissues. *Medicina (B Aires)*. 1998; 58(4): 350-6.
23. Brandenberger KJ, Ingalls CP, Rupp JC, Doyle JA. Consumption of a 5-mg Melatonin Supplement Does Not Affect 32.2-km Cycling Time Trial Performance. *J Strength Cond Res*. 2018; 32(10): 2872-7.
24. Braun H, Koehler K, Geyer H, Kleiner J, Mester J, Schanzer W. Dietary supplement use among elite young German athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2009; 19(1): 97-109.
25. Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *J Athl Train*. 2006; 41(4): 457-65.
26. Buxton OM, Lee CW, L'Hermite-Baleriaux M, Turek FW, Van Cauter E. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284(3): 714-24.
27. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(4): 8638-83.
28. Carlberg C. Gene regulation by melatonin. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 917: 387-96.
29. Catalá A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006; 38(9): 1482-95.
30. Chazaud B. Inflammation during skeletal muscle regeneration and tissue remodeling: application to exercise-induced muscle damage management. *Immunol Cell Biol*. 2016; 94(2): 140-5.
31. Comai S, Gobbi G. Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci*. 2014; 39(1): 6-21.
32. Conti V, Izzo V, Corbi G, Russomanno G, Manzo V, De Lise F, Di Donato A, Filippelli A. Antioxidant Supplementation in the Treatment of Aging-Associated Diseases. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 1-11.

33. Cordero A, Masiá MD, Galve E. Ejercicio físico y salud. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(9): 748-53.
34. Corrales LC, Muñoz Ariza MM. Oxidative Stress: origin, evolution and consequences of oxygen toxicity. *Nova.* 2012; 10(18): 213-25.
35. Davies KJ, Delsignore ME, Lin SW. Protein damage and degradation by oxygen radicals. II. Modification of amino acids. *J Biol Chem.* 1987; 262(20): 9902-7.
36. Davies JMS, Cillard J, Friguet B, Cadenas E, Cadet J, Cayce R, Fishmann A, Liao D, Bulteau AL, Derbré F, Rébillard A, Burstein S, Hirsch E, Kloner RA, Jakowec M, Petzinger G, Sauce D, Sennlaub F, Limon I, Ursini F, Maiorino M, Economides C, Pike CJ, Cohen P, Salvayre AN, Halliday MR, Lundquist AJ, Jakowec NA, Mechta-Grigoriou F, Mericskay M, Mariani J, Li Z, Huang D, Grant E, Forman HJ, Finch CE, Sun PY, Pomatto LCD, Agbulut O, Warburton D, Neri C, Rouis M, Cillard P, Capeau J, Rosenbaum J, Davies KJA. The Oxygen Paradox, the French Paradox, and age-related diseases. *Geroscience.* 2017; 39(5-6): 499-550.
37. Debevec T, Millet GP, Pialoux V. Hypoxia-Induced Oxidative Stress Modulation with Physical Activity. *Front Physiol.* 2017; 8(84): 1-9.
38. di Paco A, Dubé BP, Laveneziana P. Changes in Ventilatory Response to Exercise in Trained Athletes: Respiratory Physiological Benefits Beyond Cardiovascular Performance. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53(5): 237-44.
39. Dziegiel P, Podhorska-Okolow M, Zabel M. Melatonin: adjuvant therapy of malignant tumors. *Med Sci Monit.* 2008; 14(5): 64-70.
40. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978; 45(6): 927-32.
41. Edwards BJ, Reilly T, Waterhouse J. Zeitgeber-effects of exercise on human circadian rhythms: what are alternative approaches to investigating the existence of a phase-response curve to exercise? *Biol Rhythm Res.* 2009; 40: 53-69.
42. Esteban-Zubero E, Alatorre-Jiménez MA, López-Pingarrón L, Reyes-Gonzales MC, Almeida-Souza P, Cantín-Golet A, Ruiz-Ruiz FJ, Tan DX, García JJ, Reiter RJ. Melatonin's role in preventing toxin-related and sepsis-mediated hepatic damage: A review. *Pharmacol Res.* 2016; 105: 108-20.
43. Egea J, Fabregat I, Frapart YM, Ghezzi P, Görlach A, Kietzmann T, Kubaichuk K, Knaus UG, Lopez MG. European contribution to the study of ROS: a summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS). *Redox Biol.* 2017; 13: 94-162.
44. Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, Pozo MJ, Madrid JA, Reiter RJ, Serrano E, Concepción M, Acuña-Castroviejo D. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res.* 2012; 52(1): 1-11.
45. Fogarty MC, Hughes CM, Burke G, Brown JC, Davison GW. Acute and chronic watercress supplementation attenuates exercise-induced peripheral mononuclear cell DNA damage and lipid peroxidation. *Br J Nutr.* 2013; 109(2): 293-301.
46. Forman K, Vara E, García C, Kireev R, Cuesta S, Acuña-Castroviejo D, Tresguerres JA. Beneficial effects of melatonin on cardiological alterations in a murine model of accelerated aging. *J Pineal Res.* 2010; 49(3): 312-20.

47. García JJ, Reiter RJ, Guerrero JM, Escames G, Yu BP, Oh CS, Muñoz- Hoyos A. Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation. *FEBS Lett.* 1997; 408(3): 297-300.
48. Gellish RL, Goslin BR, Olson RE, McDonald A, Russi GD, Moudgil VK. Longitudinal modeling of the relationship between age and maximal heart rate. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39(5): 822-9.
49. Gorwood P, Benichou J, Moore N, Wattez M, Secouard MC, Desobry X, Picarel-Blanchot F, de Bonidat C. Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1-year multicentre observational study in France. *Clin Drug Investg.* 2020; 40: 1009-20.
50. Grisham MB, Jourdain D, Wink DA. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites: implications in inflammation. *Am J Physiol.* 1999; 276(2 Pt1): 315-21.
51. Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci.* 1990; 15(4): 129-35.
52. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41(12Pt2): 1819-28.
53. Hagerman FC. Energy metabolism and fuel utilization. *Med Sci Sports Exerc.* 1992; 24(9): 309-14.
54. Haines DD, Juhasz B, Tosaki A. Management of multicellular senescence and oxidative stress. *J Cell Molec Med.* 2013; 17(8): 936-57.
55. Halliwell B. The chemistry of free radicals. *Toxicol Ind Health.* 1993; 9(1-2): 1-21.
56. Halliwell B, Aeschbach R, Löliger J, Aruoma OI. The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol.* 1995; 33(7): 601-17.
57. Hara M, Iigo M, Ohtani-Kaneko R, Nakamura N, Suzuki T, Reiter RJ, Hirata K. Administration of melatonin and related indoles prevents exercise-induced cellular oxidative changes in rats. *Biol Signals.* 1997; 6(2): 90-100.
58. Hardeland R, Poeggeler B. Non-vertebrate melatonin. *J Pineal Res.* 2003; 34(4): 233-41.
59. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc.* 1972; 20(4): 145-7.
60. Herrero Jaen S. Formalización del concepto de salud a través de la lógica: impacto del lenguaje formal en las Ciencias de la Salud. 2016; 10(2): 1-5.
61. Hines IN, Kawachi S, Harada H, Pavlick KP, Hoffman JM, Bharwani S, Wolf RE, Grisham MB. Role of nitric oxide in liver ischemia and reperfusion injury. *Mol Cell Biochem.* 2002; 234/235(1/2): 229-37.
62. Hong Y, Kim JH, Jin Y, Lee S, Park K, Lee Y, Chang KT, Hong Y. Melatonin treatment combined with treadmill exercise accelerates muscular adaptation through early inhibition of CHOP-mediated autophagy in the gastrocnemius of rats with intra-articular collagenase-induced knee laxity. *J Pineal Res.* 2014; 56(2): 175-88.
63. Hsu CM, Wang JS, Liu CH, Chen LW. Kupffer cells protect liver from ischemia-reperfusion injury by an inducible nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Shock.* 2002; 17(4): 280-5.
64. Ikwegbue PC, Masamba P, Oyinloye BE, Kappo AP. Roles of Heat Shock Proteins in Apoptosis, Oxidative Stress, Human Inflammatory Diseases, and Cancer. *Pharmaceuticals (Basel).* 2017; 11(1): 1-18.

65. Iriti M, Varoni EM, Vitalini S. Melatonin in traditional Mediterranean diets. *J Pineal Res.* 2010; 49(2): 101-5.
66. Iwasaki S, Nakazawa K, Sakai J, Kometani K, Iwashita M, Yoshimura Y, Maruyama T. Melatonin as a local regulator of human placental function. *J Pineal Res.* 2005; 39(3): 261-5.
67. Jackson MJ. Reactive oxygen species and redox-regulation of skeletal muscle adaptations to exercise. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005; 360(1464): 2285-91.
68. Janssen YM, Van Houten B, Borm PJ, Mossman BT. Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest.* 1993; 69(3): 261-74.
69. Kaya O, Gokdemir K, Kilic M, Baltaci AK. Melatonin supplementation to rats subjected to acute swimming exercise: Its effect on plasma lactate levels and relation with zinc. *Neuroendocrinol Lett.* 2006; 27(1-2): 263-6.
70. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and HDL2-C: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2006; 184: 207-15.
71. Keyer K, Gort AS, Imlay JA. Superoxide and the production of oxidative DNA damage. *J Bacteriol.* 1995; 177(23): 6782-90.
72. Knight JA, Thompson S, Raboud JM, Hoffman BR. Light and exercise and melatonin production in women. *Am J Epidemiol.* 2005; 162(11): 1114-22.
73. König D, Neubauer O, Nics L, Kern N, Berg A, Bisse E, Wagner KH. Biomarkers of exercise-induced myocardial stress in relation to inflammatory and oxidative stress. *Exerc Immunol Rev.* 2007; 13: 15-36.
74. Koppenol WH. The Haber-Weiss cycle, 70 years later. *Redox Rep.* 2001; 6(4): 229-34.
75. Kozakowska M, Pietraszek-Gremplewicz K, Jozkowicz A, Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes. *J Muscle Res Cell Motil.* 2015; 36(6): 377-93.
76. Laveneziana P, Bruni GI, Presi I, Stendardi L, Duranti R, Scano G. Tidal volume inflection and its sensory consequences during exercise in patients with stable asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 185: 374-9.
77. Leonardo-Mendonça RC, Ocaña-Wilhelmi J, de Haro T, de Teresa-Galván C, Guerra-Hernández E, Rusanova I, Fernández-Ortiz M, Sayed RKA, Escames G, Acuña-Castroviejo D. The benefit of a supplement with the antioxidant melatonin on redox status and muscle damage in resistance-trained athletes. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017; 42(7): 700-7.
78. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP, Li HB. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(24): 39896-921.
79. Lok R, van Koningsveld MJ, Gordijn MCM, Beersma DGM, Hut RA. Daytime melatonin and light independently affect human alertness and body temperature. *J Pineal Res.* 2019; 67(1): 1-10.
80. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014; 224: 164-75.
81. Ma X, Idle JR, Krausz KW, Gonzalez FJ. Metabolism of melatonin by human cytochromes p450. *Drug Metab Dispos.* 2005; 33(4): 489-94.
82. Maarman GJ, Reiter RJ. Melatonin therapy for blunt trauma and strenuous exercise: A mechanism involving cytokines, NFκB, Akt, MAFBX and MURF-1. *J Sports Sci.* 2018; 36(16): 1897-901.

83. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25(3-4): 177-95.
84. Maldonado MD, Manfredi M, Ribas-Serna J, Garcia-Moreno H, Calvo JR. Melatonin administered immediately before an intense exercise reverses oxidative stress, improves immunological defenses and lipid metabolism in football players. *Physiol Behav.* 2012; 105(5): 1099-103.
85. Manoj KM, Gade SK, Mathew L. Cytochrome P450 reductase: a harbinger of diffusible reduced oxygen species. *PLoS One.* 2010; 5(10): 1-8.
86. Marrin K, Drust B, Gregson W, Morris CJ, Chester N, Atkinson G. Diurnal variation in the salivary melatonin responses to exercise: relation to exercise-mediated tachycardia. *Eur J Appl Physiol.* 2011; 111(11): 2707-14.
87. Mason SA, Trewin AJ, Parker L, Wadley GD. Antioxidant supplements and endurance exercise: Current evidence and mechanistic insights. *Redox Biol.* 2020; 35:1-21.
88. Martinez-Ferran M, Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Lippi G, Pareja-Galeano H. Do Antioxidant Vitamins Prevent Exercise-Induced Muscle Damage? A Systematic Review. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(5): 372-93.
89. Martínez-Sánchez G, Giuliani A, Pérez-Davison G, León-Fernández OS. Oxidized proteins and their contribution to redox homeostasis. *Redox Rep.* 2005; 10(4): 175-85.
90. Matheus NJ, Mendoza CA, Meléndez C, Flores CA, Corro AC, Medina IC, Báez E. Entrenamiento aeróbico: efecto sobre el estado oxidativo hepático. *Rev Int Cienc Deporte.* 2016; 12: 309-23.
91. Matuszczak Y, Farid M, Jones J, Lansdowne S, Smith MA, Taylor AA, Reid MB. Effects of N-acetylcysteine on glutathione oxidation and fatigue during handgrip exercise. *Muscle Nerve.* 2005; 32(5): 633-8.
92. Mazepa RC, Cuevas MJ, Collado PS, González-Gallego J. Melatonin increases muscle and liver glycogen content in nonexercised and exercised rats. *Life Sci.* 2000; 66(2): 153-60.
93. McLellan TM, Gannon GA, Zamecnik J, Gil V, Brown GM. Low doses of melatonin and diurnal effects on thermoregulation and tolerance to uncompensable heat stress. *J Appl Physiol.* 1999; 87(1): 308-16.
94. McMurray RG, Forsythe WA, Mar MH, Hardy CJ. Exercise intensity-related responses of beta-endorphin and catecholamines. *Med Sci Sports Exerc.* 1987; 19(6): 570-4.
95. Mendes C, Lopes AM, do Amaral FG, Peliciari-Garcia RA, Turati Ade O, Hirabara SM, Scialfa Falcão JH, Cipolla-Neto J. Adaptations of the aging animal to exercise: role of daily supplementation with melatonin. *J Pineal Res.* 2013; 55(3): 229-39.
96. Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson JE Jr. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol.* 1980; 15(6): 575-91.
97. Mitchell JH, Haskell WL, Raven PB. Classification of sports. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24(4): 864-6.
98. Miyazaki T, Hashimoto S, Masubuchi S, Honma S, Honma KI. Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 281(1): 197-205.

99. Monteleone P, Maj M, Fuschino A, Kemali D. Physical stress in the middle of the dark phase does not affect light-depressed plasma melatonin levels in humans. *Neuroendocrinology*. 1992; 55(4): 367-71.
100. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res*. 2011; 21(1): 103-15.
101. Mul JD, Stanford KI, Hirshman MF, Goodyear LJ. Exercise and Regulation of Carbohydrate Metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015; 135: 17-37.
102. Niles LP, Armstrong KJ, Rincón Castro LM, Dao CV, Sharma R, McMillan CR, Doering LC, Kirkham DL. Neural stem cells express melatonin receptors and neurotrophic factors: colocalization of the MT1 receptor with neuronal and glial markers. *BMC Neurosci*. 2004; 5: 41-50.
103. Niess AM, Dickhuth HH, Northoff H, Fehrenbach E. Free radicals and oxidative stress in exercise-Immunological aspects. *Exerc Immunol Rev*. 1999; 5: 22-56.
104. Nishiyama K, Yasue H, Moriyama Y, Tsunoda R, Ogawa H, Yoshimura M, Kugiyama K. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. *Am Heart J*. 2001; 141(5): 13-17.
105. Ochoa JJ, Díaz-Castro J, Kajarabille N, García C, Guisado IM, De Teresa C, Guisado R. Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males. *J Pineal Res*. 2011; 51(4): 373-80.
106. Ortiz-Franco M, Planells E, Quintero B, Acuña-Castroviejo D, Rusanova I, Escames G, Molina-López J. Effect of Melatonin Supplementation on Antioxidant Status and DNA Damage in High Intensity Trained Athletes. *Int J Sports Med*. 2017; 38(14): 1117-25.
107. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, Cardinali DP. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol*. 2008; 85(3): 335-53.
108. Powers S, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008; 88: 1243-76.
109. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia*. 2018; S0213-4853(18): 1-11.
110. Rahman MM, Kwon HS, Kim MJ, Go HK, Oak MH, Kim DH. Melatonin supplementation plus exercise behavior ameliorate insulin resistance, hypertension and fatigue in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2017; 92: 606-14.
111. Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia*. 1993; 49(8): 654-64.
112. Reiter RJ, Guerrero JM, Garcia JJ, Acuña-Castroviejo D. Reactive oxygen intermediates, molecular damage, and aging. Relation to melatonin. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 854: 410-24.
113. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016; 61(3): 253-78.
114. Richter C, Park JW, Ames BN. Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85(17):6465-7.
115. Richter C, Gogvadze V, Laffranchi R, Schlapbach R, Schweizer M, Suter M, Walter P, Yaffee M. Oxidants in mitochondria: from physiology to diseases. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1271(1): 67-74.

116. Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting N, Birringer M, Kiehnopf M, Stumvoll M, Kahn CR, Blüher M. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(21): 8665-70.
117. Ronkainen H, Vakkuri O, Kaupila A. Effects of physical exercise on the serum concentration of melatonin in female runners. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986; 65(8): 827-9.
118. Roth JA, Kim BG, Lin WL, Cho MI. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem*. 1999; 274(31): 22041-7.
119. Rowe GC, Safdar A, Arany Z. Running forward: new frontiers in endurance exercise biology. *Circulation*. 2014; 129: 798-810.
120. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34(39): 3035-87.
121. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2004; 43(2): 192-7.
122. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2018; 28(2):139-54.
123. Shi X, Dalal NS. Vanadate-mediated hydroxyl radical generation from superoxide radical in the presence of NADH: Haber-Weiss vs Fenton mechanism. *Arch Biochem Biophys*. 1993; 307(2): 336-41.
124. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015; 4:180-3.
125. Skrinar GS, Bullen BA, Reppert SM, Peachey SE, Turnbull BA, McArthur JW. Melatonin response to exercise training in women. *J Pineal Res*. 1989; 7(2): 185-94.
126. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 351(2): 152-66.
127. Sohal RS. Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radic Biol Med*. 2002; 33(1): 37-44.
128. St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ, Brand MD. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem*. 2002; 277(47): 44784-90.
129. Stehle JH, Saade A, Rawashdeh O, Ackermann K, Jilg A, Sebestény T, Maronde E. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J Pineal Res*. 2011; 51(1): 17-43.
130. Stratos I, Richter N, Rotter R, Li Z, Zechner D, Mittlmeier T, Vollmar B. Melatonin restores muscle regeneration and enhances muscle function after crush injury in rats. *J Pineal Res*. 2012; 52(1): 62-70.

131. Tan DX, Manchester LC, Esteban-Zubero E, Zhou Z, Reiter RJ. Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism. *Molecules*. 2015; 20(10): 18886-906.
132. Taherkhani S, Suzuki K, Castell L. A Short Overview of Changes in Inflammatory Cytokines and Oxidative Stress in Response to Physical Activity and Antioxidant Supplementation. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(9): 886-904.
133. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J Pineal Res*. 2008; 44(1): 16-25.
134. Theron JJ, Oosthuizen JM, Rautenbach MM. Effect of physical exercise on plasma melatonin levels in normal volunteers. *S Afr Med J*. 1984; 66(22): 838-41.
135. Thirupathi A, Pinho RA. Effects of reactive oxygen species and interplay of antioxidants during physical exercise in skeletal muscles. *J Physiol Biochem*. 2018; 74(3): 359-67.
136. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougere C. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017; 15(3): 434-43.
137. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol*. 2003; 552(Pt 2): 335-44.
138. Vaeth M, Feske S. NFAT control of immune function: New Frontiers for an Abiding Trooper. *F1000 Faculty Rev*. 2018; 7: 260-73.
139. Valenzuela LM. La salud, desde una perspectiva integral. *Revista Universitaria de la Educación Física y el Deporte*. 2016; 9: 50-9.
140. Valez V, Cassina A, Batinic-Heberlene I, Kalyanaraman B, Ferrer-Sueta G, Radi R. Peroxynitrite formation in nitric oxide-exposed submitochondrial particles: detection, oxidative damage and catalytic removal by Mn-porphyrins. *Arch Biochem Biophys*. 2013; 529(1): 45-54.
141. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39(1): 44-84.
142. van der Vliet A, Janssen-Heininger YM. Hydrogen peroxide as a damage signal in tissue injury and inflammation: murderer, mediator, or messenger? *J Cell Biochem*. 2014; 115(3): 427-35.
143. Van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, L'Hermite-Balériaux M, Leproult R, Olinier C, Refetoff S, Turek FW, Van Cauter E. Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *Am J Physiol*. 1994; 266(6 Pt 1): 964-74.
144. Van Someren EJ, Lijzenga C, Mirmiran M, Swaab DF. Long-term fitness training improves the circadian rest-activity rhythm in healthy elderly males. *J Biol Rhythms*. 1997; 12(2):146-56.
145. Vanoli E, Cerati D, Pedretti RF. Autonomic control of heart rate: pharmacological and nonpharmacological modulation. *Basic Res Cardiol*. 1998; 93 (1):133-42.
146. Vina J, Gimeno A, Sastre J, et al. Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats; role of xanthine oxidase and protection by allopurinol. *IUBMB. Life*. 2000; 49: 539-44.

147. Wagner KH. Antioxidants in Sport Nutrition: All the Same Effectiveness? In: Lamprecht M, editor. Antioxidants in Sport Nutrition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 4.
148. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a pro- spective cohort study. *Lancet*. 2011; 378(9798): 1244-53.
149. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett*. 1995; 82-83: 969-74.
150. Wongchitrat P, Shukla M, Sharma R, Govitrapong P, Reiter RJ. Role of Melatonin on Virus-Induced Neuropathogenesis-A Concomitant Therapeutic Strategy to Understand SARS-CoV-2 Infection. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(1): 47-78.
151. Xie Z, ChenF, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res*. 2017; 39: 559-65.