Melatonina, leptina, resistencia a la insulina e ingesta dietética durante la rotación laboral de trabajadores por turnos

Nelly Peñaranda [1], Luz-Helena Aránzalez[2], Ismena Mockus[3]

Recibido para publicación: 13-01-2021 - Versión corregida: 07-03-2021 - Aprobado para publicación: 23-03-2021

Peñaranda N, Aránzalez LH, Mockus I. **Melatonina, leptina, resistencia a la insulina e ingesta dietética durante la rotación laboral de trabajadores por turnos**. Arch Med (Manizales). 2021; 21(2):370-385. https://doi.org/10.30554/archmed.21.2.4135.2021

Resumen

Objetivo: *determinar cambios y correlaciones de niveles salivales de melatonina, ingesta de alimentos, concentraciones séricas de leptina, insulina, glucosa e índice de resistencia a insulina después de siete noches de trabajo nocturno. Se han registrado mayores riesgos de padecer obesidad y diabetes en los trabajadores por turnos, así como, variaciones en las concentraciones de melatonina.* **Materiales y métodos**: *estudio exploratorio de tipo descriptivo comparativo; participaron diez hombres, vigilantes de seguridad quienes laboraban turnos diurnos de 6 a.m. a 3 p.m. y nocturnos de 10 p.m. a 6 a.m. Se determinaron variables antropométricas. Durante el último turno diurno y al finalizar el último turno nocturno se estimó la ingesta de alimentos y para medir los diferentes biomarcadores se tomaron muestras de sangre y saliva a las 7 a.m., y a continuación los sujetos recolectaron muestras de saliva a la 1 p.m., 9 p.m. y 2 a.m.* **Resultados**: *después de siete noches de trabajo, los niveles de melatonina a la 1 pm, glucemia y leptina fueron mayores, asimismo, el consumo de calorías totales aumentó a expensas de proteínas y carbohidratos. La correlación negativa entre melatonina e insulinorresistencia no fue estadísticamente significativa.* **Conclusiones**: *se confirmaron efectos del turno nocturno sobre los niveles de melatonina al día siguiente de culminada la rotación laboral. Durante el turno nocturno, los trabajadores consumieron más calorías y presentaron mayor*

Archivos de Medicina (Manizales) Volumen 21 N° 2, Julio-Diciembre 2021, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874, Peñaranda N, Aránzalez LH, Mockus I.

1 Magister en fisiología. División de Lípidos y Diabetes, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá- Colombia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4004-9752 Correo e.: ncpenarandaj@unal.edu.co

2 Magister en Bioquímica-Profesora asociada División de Lípidos y Diabetes, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá- Colombia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0338-5826 Correo e.: earanzalezr@unal.edu.co

3 Especialista en endocrinología - Profesora titular. División de Lípidos y Diabetes, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá- Colombia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2312-5327 Correo e.: imockus@hotmail.com

glucemia, situaciones que incrementan la susceptibilidad a desarrollar obesidad y diabetes. Asimismo, la leptina sérica aumentó, lo que puede acrecentar el riesgo de padecer síndrome metabólico.

Palabras clave: *horario de trabajo por turnos; salud laboral; melatonina; obesidad; diabetes mellitus.*

Melatonin, leptin, insulin resistance and dietary intake during shift workers' rotation

Summary

Objective*: to determine changes and correlations of salivary melatonin levels, food intake, serum concentrations of leptin, insulin and glucose and insulin resistance index (IRI) after seven night shifts. Higher risk of obesity and diabetes and modifications in melatonin concentrations have been registered in night shift workers.* **Materials and Methods***: ten male security guards who work day shifts from 6 a.m. to 3 p.m. and night shifts from 10 p.m. to 6 a.m. were chosen to participate in this comparative - descriptive exploratory study. Anthropometric variables from the subjects were taken. Food intake data was taken the last daily shift and after the end of the last night shift. Also blood and saliva samples were taken at 7 a.m. and saliva samples were taken at 1 p.m. 9 p.m and 2 p.m in order to determine several biochemical parameters.* **Results***: after seven nights of work, the levels of melatonin, glycemia and leptin at 1pm were greater. Total consumption of calories increased, at the expense of proteins and carbohydrates. The negative correlation between melatonin and insulin resistance was not statistically significant.* **Conclusions***: the effects of the night shift over melatonin levels were confirmed the day after the work shift ended. Throughout the night shift, workers consumed more calories, and had higher levels of glycemia increasing the risk of developing obesity and diabetes. Leptin level increases were also observed, which may increment the risk of suffering metabolic syndrome.*

Keywords*: shift work schedule; occupational health; melatonin; obesity; diabetes mellitus*

Introducción

El trabajo por turnos se define como el que excede las horas laborales diurnas convencionales (cerca de las 7 u 8 a.m. hasta las 5 o 6 p.m.) e incluye turnos de noche, madrugada y trabajo rotativo [1]. La Unión Europea ha reportado un incremento de los trabajadores por turnos que representan hasta el 21% de la fuerza laboral [2]. En Colombia, según la Encuesta Nacional de Condiciones de Seguridad y Salud en el Trabajo, en 2007 el 29% de los trabajadores realizaba turnos rotativos de los cuales, 68% eran hombres y 32% eran mujeres [3].

Recientes meta análisis han registrado un riesgo mayor de padecer obesidad y diabetes en los trabajadores por turnos [4,5]. Además, se han reportado variaciones en las concentraciones de melatonina en este grupo de trabajadores, como disminución de los niveles nocturnos de melatonina o aumento de los niveles diurnos [6-10].

Se ha demostrado que la alternancia de luz y oscuridad sincroniza el reloj interno que determina el ciclo circadiano, capacidad que en cronobiología recibe el término *zeitgeber* [11]. La síntesis de melatonina se relaciona con el ciclo luz y oscuridad. Esta hormona es secretada por la glándula pineal en las horas oscuras y su producción es inhibida rápidamente por la luz. La luz ambiental es percibida por la retina, actuando principalmente en un subgrupo de células ganglionares que contienen melanopsina, y que comunican la información al núcleo supraquiasmático el cual coordina la función de la glándula pineal, regulando la secreción de melatonina [12,13]. Los valores circulantes de esta hormona tienen un patrón marcado de secreción, se incrementan generalmente entre las 9 a 10 de la noche, alcanzan su pico entre las 2 a 4 de la madrugada, descienden en la mañana alrededor de las 7:00 a 9:00 a.m. y mantienen una mínima concentración entre el mediodía y las 7:00 p.m. [14,15]. Investigaciones previas muestran que los niveles circulantes de melatonina presentan gran heterogeneidad entre sujetos, sin embargo, son muy reproducibles día a día en un mismo individuo y representan uno de los ritmos circadianos más robustos; no se ha encontrado hasta el momento algún polimorfismo de enzimas que explique esta heterogeneidad [16].

El núcleo supraquiasmático, además de controlar la secreción de melatonina, es el principal centro regulador de los ritmos circadianos, por lo cual regula múltiples acciones endocrinas y fisiológicas [17]. Existe evidencia de que la melatonina ejerce una retroalimentación al núcleo supraquiasmático influenciando los mecanismos circadianos [18]. Se ha demostrado en modelos animales pinealectomizados que la ausencia de melatonina conduce a resistencia a la leptina y sobrepeso, así como, intolerancia a la glucosa e insulinorresistencia [19,20]. En sujetos que trabajan por turnos, con cambios en su exposición al ciclo luz y oscuridad, se han documentado modificaciones en las concentraciones circulantes de melatonina [6,21], así como, alteraciones en los niveles de glucemia [22,23] y en la ingesta de alimentos [24-26]. La relación entre melatonina y diabetes ha recibido gran atención en los últimos años ya que la melatonina se ha relacionado con una mayor señalización intracelular de la insulina [27].

Estudios de cohortes del gen *MTNR1B* que codifica el receptor de melatonina 1B han demostrado en humanos la presencia de un polimorfismo que se asocia a fenotipos con alteraciones en la secreción de melatonina, aumento de la glucemia en ayunas, disminución de la función de las células beta pancreáticas (determinada por índice HOMA beta) y mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 [28,29] .

La leptina hormona secretada principalmente por los adipocitos blancos suprime el apetito [30]. Sin embargo, llama la atención que, en varios estudios, los sujetos con niveles elevados de esta hormona presentan un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico independiente de su peso [31,32]. La leptina muestra una secreción circadiana y poco se conoce de la relación de sus niveles circulantes con el trabajo por turnos [15]. En hombres, se han descrito valores promedio de leptina circulante de 5,2 ng/mL y de 8,1 ng/mL de los 18 a los 44 años y de los 45 a los 64 años respectivamente [33].

Teniendo en consideración el mayor riesgo documentado de los trabajadores por turnos de padecer obesidad y diabetes, así como, la relación entre la melatonina con la regulación de la glucemia en humanos y con el sobrepeso y los cambios en los niveles de leptina en modelos animales, se ha propuesto la hipótesis de una posible relación entre los niveles de melatonina del trabajador por turnos con variaciones en la ingesta de alimentos, concentraciones circulantes de leptina y glucemia.

Por ello, la presente investigación pretende determinar si existen cambios de los niveles salivales de melatonina, la ingesta de alimentos, las concentraciones séricas de leptina,

insulina, glucosa y el índice de resistencia a la insulina determinado por análisis del modelo homeostático (HOMA-IR) después de siete noches de trabajo nocturno, en un grupo de hombres vigilantes, así como, estimar posibles correlaciones entre las variables estudiadas.

Materiales y métodos

Muestra de estudio

Se realizó un estudio exploratorio de tipo descriptivo comparativo; la población se seleccionó por medio de un muestreo no probabilístico por conveniencia, el universo estuvo conformado por el personal de la División de Vigilancia de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá DC, a quienes se les realizó una convocatoria abierta, en donde se socializó el proyecto de investigación a 200 trabajadores. De ellos, 56 trabajadores por turnos expresaron su interés en participar y posteriormentese entrevistaron de manera telefónica; el porcentaje de trabajadoras de sexo femenino correspondió únicamente al 15% del total de los voluntarios, por lo cual se incluyeron sólo participantes del sexo masculino.

Los trabajadores entrevistados cumplían distintos horarios de rotación laboral; el más reportado fue el de semana – semana, en el que laboraban 7 turnos nocturnos (primera semana) proseguidos por 2 días de descanso y 5 turnos diurnos (segunda semana); esta rotación semana – semana fue escogida como horario de estudio para esta investigación por contar con un mayor número de trabajadores lo que permitía mayor uniformidad de los horarios. Respecto a los criterios de inclusión y exclusión se incluyó a hombres sanos, mayores de edad, que tuvieran un vínculo laboral vigente con la División de Vigilancia de la Universidad Nacional y rotaran en un horario semana – semana. Se excluyó a quienes consumían suplementos de melatonina, personas con diabetes o prediabetes diagnosticadas, enfermedad renal y consumo de medicamentos para dormir.

Se citaron 16 participantes que cumplían con el tipo de rotación seleccionado y los criterios de exclusión. De ellos, 12 firmaron el consentimiento informado y dos revocaron el consentimiento en el transcurso de la investigación, por lo cual, este estudio exploratorio se realizó con 10 sujetos sanos de sexo masculino entre 18 y 55 años.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizaron los programas IBM SPSS™ (IBM SPSS Statistics 2016 versión 24.0 Chicago) y R™ (GNU project 2017 versión 3.5.1.). Cada variable fue caracterizada por la mediana y los percentiles 25 y 75; también se determinó el promedio y el área bajo la curva de melatonina (AUC por sus siglas en inglés). Dada la cantidad de datos y el tamaño de la población se utilizó estadística no paramétrica. Las diferencias entre las variables se valoraron por medio de prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para descartar la igualdad de los rangos medios y establecer si hubo un cambio significativo en las variables después del turno nocturno. Por su parte, las correlaciones se llevaron a cabo a partir del coeficiente de correlación de Spearman y se calculó el p valor bilateral. Para todos los análisis el nivel de significancia fue de $p<0,05$.

Diseño del estudio

Los participantes cumplieron una rotación laboral de siete turnos nocturnos, en horario de 10 p.m. a 6 a.m., dos días de descanso y retomaron nuevamente el trabajo para cumplir cinco turnos diurnos, en horario de 6 a.m. a 3 p.m., al cabo de los cuales comienzan de nuevo la rotación laboral. Durante los catorce días del protocolo (Figura 1) se verificó que los voluntarios cumplieran con su horario de trabajo sin presentar incapacidades o permisos.

El primer día los participantes firmaron el consentimiento informado y se les tomaron medidas antropométricas. Se registraron los alimentos consumidos durante el último día

Día de investigación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Turno: N: nocturno X: descanso D: diurno	N	N	N	N	N	N	N	X	X	D	D	D	D	D
Firma de consentimiento	■													
Toma de antropometría	■													
Los alimentos consumidos este día son registrados							■						■	
Toma de muestras de saliva 7 am (en ayunas), 1pm, 9pm y 2am								■						■
Toma de muestra de sangre 7am (en ayunas)								■						■

Figura 1. Esquema del protocolo de investigación

Fuente: elaboración propia.

del turno nocturno y el penúltimo día del turno diurno. Los trabajadores iniciaron su último turno nocturno a las 10 p.m. del día siete y lo terminaron a las 6 a.m. del día ocho, ese día a las 7 a.m. en ayunas y en su lugar de trabajo se les tomó una muestra de sangre y una muestra de saliva; después, ya en sus hogares, recogieron muestras de saliva a la 1 p.m., 9 p.m. y 2 a.m.

De igual forma, el día catorce que corresponde al último turno diurno, los trabajadores llegaron en ayunas a iniciar sus labores a las 6 a.m., se ubicaron en sus puestos de trabajo y se recolectó una muestra de sangre y una muestra de saliva a las 7 a.m.; luego, en sus hogares, recogieron muestras de saliva a la 1 p.m., 9 p.m. y 2 a.m.

Muestras de sangre

Después de un ayuno de mínimo 8 horas se obtuvieron muestras de sangre de la vena cubital en tubos tapa amarilla con gel, utilizando el sistema venoject. Las muestras fueron centrifugadas (2500 r.p.m) y los sueros obtenidos se almacenaron en contenedores de polipropileno de 1,5 ml a -20°C hasta la determinación de leptina por el método de microelisa (ELISA kit LDN®), glucosa por técnica colorimétrica (ROCHE Diagnostics®) e insulina por electroquimioluminiscencia (ROCHE Diagnostics®).

A partir de las concentraciones de glucosa e insulina basales, se utilizó el análisis del modelo homeostático para calcular el índice de resistencia a la insulina según la fórmula HOMA-IR = (glucemia (mg/dL)/ 18 X insulina (microU/mL) /22,5). Así como, el índice HOMA-B%, que evalúa el funcionamiento de las células beta pancreáticas, según la fórmula HOMA-B% = (360 X insulina (microU/mL)) / (glucosa (mg/dL) - 63). En un individuo sano, con un índice de masa corporal (IMC) normal y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus, se considera que el HOMA-B% se encuentra alrededor del 100% y el HOMA-IR es cercano a 1 [34].

Muestras de saliva

Las muestras de saliva se tomaron el último día del turno diurno y el día de descanso después de terminar siete noches de turno noctur-

no. En ambos casos, las tomas de muestras se llevaron a cabo a las 7:00 am (en ayunas), 1:00 pm, 9:00 pm y 2:00 am. Estos puntos de tiempo se escogieron teniendo en cuenta los horarios reportados sobre el patrón circadiano de secreción de melatonina, con el fin de, registrar concentraciones cercanas a los momentos de aumento, pico máximo y valores mínimos de melatonina. Los niveles circulantes de melatonina presentan gran heterogeneidad entre sujetos, sin embargo, son muy reproducibles día a día en un mismo individuo [16].

Se dieron instrucciones escritas para recordarles los horarios de toma de muestras y se describió el paso a paso para obtener las muestras de saliva no estimulada. Se solicitó no haber comido, masticado chicle, fumado ni haberse lavado los dientes 30 minutos antes de tomar la muestra, así como no haber aplicado ningún tipo de bálsamo labial en el momento de la misma. Se suministraron datos de contacto para atender cualquier inquietud sobre el proceso, y se supervisó la toma de la primera muestra de cada día. La saliva fue depositada por los participantes con ayuda de una pajilla en contenedores previamente rotulados específicos para la cuantificación de melatonina (salicaps IBL®). A los participantes se les suministró un contenedor temperado para guardar las muestras y posteriormente, éste se recogió en la vivienda de cada uno.

Las muestras se congelaron a -70°C hasta el momento del análisis. Previo al análisis estuvieron a temperatura ambiente, centrifugadas (6000 r.p.m) y divididas en alícuotas para la determinación por duplicado de los niveles de melatonina mediante la técnica de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) a partir del kit Melatonin saliva ELISA IBL®, con un rango de detección entre 1,0 - 50 pg/ml; posteriormente se leyó la placa a 450 nm en una ventana de tiempo de 15 minutos y se calcularon las concentraciones a partir de la gráfica semilogaritmica de las densidades ópticas y las concentraciones conocidas.

Antropometría

Se obtuvieron datos antropométricos de cada sujeto una sola vez al inicio de la investigación; se utilizó una balanza marca Omron™ HBF-510 calibrada con analizador de la composición corporal por impedanciometria, tallímetro de pared y cinta métrica no extensible; las mediciones antropométricas se realizaron por una nutricionista de acuerdo al protocolo ISAK [35]. Los datos obtenidos fueron:

- Edad, por fecha de nacimiento (años cumplidos).
- Peso (Kg), el participante se colocaba de pie sobre la báscula con la mínima ropa posible.
- Talla (m), se obtuvo con el participante sin calzado, erecto con los pies juntos, talones, glúteos y parte superior de la espalda apoyados sobre el tallímetro, con el cráneo en plano de Frankfort (plano que va desde el borde superior del meato auditivo externo hasta el borde inferior del reborde orbital). La medición se realizó al final de la expiración [35].
- IMC a partir de la relación del peso sobre la talla en metros cuadrados (Kg/m^2).
- Circunferencia de cintura (cm), se midió a nivel de la región más estrecha entre el último arco costal (10ª costilla) y el borde de la cresta iliaca. La medición se registró al final de una expiración [35].
- Composición corporal por impedanciometría, la cual corresponde a una técnica no invasiva ni dolorosa que mide la conductividad eléctrica tisular [36]. A partir de la impedanciometría se obtuvieron los porcentajes de peso graso, de grasa visceral y de peso muscular.

Recordatorio de 24 horas y análisis de los componentes alimentarios

La valoración de la ingesta la realizó una nutricionista a partir del cuestionario dietético

recordatorio de 24 horas realizado en dos ocasiones a cada paciente. El cuestionario pretende obtener una descripción detallada de los alimentos ingeridos el día anterior. Los cuestionarios se aplicaron al finalizar el turno nocturno y el último día de turno diurno. Esto resulta en el registro de los alimentos consumidos durante un turno diurno y un turno nocturno de cada paciente.

Para su análisis, la información obtenida se agrupó según el turno y el tiempo de comida; los tiempos de comida desayuno, almuerzo y cena, fueron los que el paciente refirió en el cuestionario. Los alimentos adicionales se ubicaron en otro grupo denominado "entre tiempos", ya que no tenían una distribución temporal homogénea. A continuación la información se procesó en la herramienta informática Menús Plus™ (Comunidad web Ltda. 2017 Versión 7.2017.11. Bogotá) para obtener los gramos de proteínas, grasas, carbohidratos, kilocalorías totales y kilocalorías por tiempo de comida consumidos en ambos turnos.

Consideraciones éticas

La presente investigación se apegó a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y de la normativa dictada por el Ministerio de Salud de la República de Colombia en la resolución número 8430 de 1993, y fue aprobada por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia mediante acta de evaluación número 002-011-17. La totalidad de la población involucrada expresó su voluntad de participar al firmar el consentimiento informado.

Resultados

Caracterización de la muestra de estudio

La muestra del estudio estaba conformada por 10 sujetos sanos de sexo masculino (Tabla 1). Dos de los participantes eran fumadores activos, con un consumo de 5 y 10 cigarrillos al día, respectivamente. Un sujeto reportó tener problemas para conciliar el sueño, aunque no tomaba medicamentos de ningún tipo.

Tabla 1. Caracterización de la población

	Mediana	P25	P75
Edad (años)	25,0	23,3	37,8
Talla (m)	1,7	1,7	1,8
Peso (kg)	67,8	64,8	77,8
IMC (kg/m2)	24,4	22,1	26,1
Grasa (%)	21,9	19,9	23,5
Grasa visceral (%)	6,5	4,3	8,8
Masa Muscular (%)	38,2	36,3	39,3
Circunferencia de cintura (cm)	83,0	79,5	88,3
Tiempo laborado con inclusión de turnos nocturnos (años)	3,0	1,3	3,8

P25: percentil 25. P75: percentil 75
Fuente: elaboración propia

Comparación de las variables entre ambos turnos

Con respecto a la comparación entre las variables durante el turno diurno y posterior al turno nocturno la mediana de la concentración de melatonina a la 1:00 p.m. después del turno nocturno, no desciende hasta el valor obtenido durante el turno diurno, dicha diferencia es estadísticamente significativa (Tabla 2). Por otra parte, al finalizar el turno nocturno se encontró un aumento significativo en los niveles de glucosa y leptina, así como, un incremento en la ingesta de gramos de proteínas, carbohidratos y de calorías (Tabla 3).

Correlaciones entre melatonina y las demás variables de estudio

Para efectuar las correlaciones, la melatonina fue expresada como promedio, AUC y melatonina en ayunas. El promedio de melatonina en las cuatro muestras de todos los participantes fue de 6,52 pg/ml ± 2,2 desviaciones estándar (DE) después del turno nocturno y de 6,32 pg/ml ± 2,1

Tabla 2. Comparación de los niveles de melatonina durante el turno diurno y posterior al turno nocturno

Hora de Toma	Nocturno mediana pg/ml.	Nocturno (P25 –P75)	Diurno mediana pg/ml.	Diurno (P25 –P75)	p
07:00 a.m.	4,9	(4,4-6,1)	4,3	(3,8 - 5,1)	0,445
01:00 p.m.	3,3	(1,8- 4,3)	2,8	(2,6 - 4,5)	0,022
09:00 p.m.	5,6	(4,4 - 7,6)	6,3	(3,7 - 8,0)	0,721
02:00 a.m.	8,9	(8,8 - 19,1)	10,7	(10,1 - 13,6)	0,169

P25: percentil 25. P75: percentil 75. Las concentraciones de melatonina se expresan en pg/ml. Para la comparación de las variables se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Se considera diferencia estadísticamente significativa cuando p<0,05.
Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Comparación de variables bioquímicas durante el turno diurno y posterior al turno nocturno y de ingesta dietética durante el turno diurno y durante el turno nocturno

Medida	Nocturno Mediana	Nocturno (P25- P75)	Diurno Mediana	Diurno (P25- P75)	p
Melatonina x (pg/ml) salival	6,3	(5,8 – 9,0)	5,9	(5,1 – 7,5)	0,169
Melatonina AUC	94,5	(90,7- 160,9)	102,9	(86,9 – 128,5)	0,333
Glucemia (mg/dl)	93,7	(90,6- 94,8)	87,9	(84,1 – 90,3)	0,009
Insulina sérica (uU/ml)	6,8	(6,2 – 8,9)	6,8	(5,2 – 9,5)	0,799
HOMA-IR	1,6	(1,4 – 2,0)	1,5	(1,2 – 2,0)	0,445
HOMA-B%	78,3	(65,9 -110,7)	102,0	(81,2 – 166,8)	0,169
Leptina sérica (ng/ml)	4,2	(3,0 – 6,5)	3,6	(2,4 – 5,1)	0,022
Calorías (kcal)	2370,4	(2191,4 – 2689,0)	1943,2	(1822,7 – 2051,8)	0,013
Desayuno (kcal)	745,3	(525,4-849,8)	447,5	(363,2 – 584,1)	0,022
Almuerzo (kcal)	658,4	(572,1 – 725,4)	610,0	(556,9 – 685,6)	0,285
Cena (kcal)	587,0	(405,8 – 684,0)	490,8	(424,3 – 539,6)	0,575
Entre tiempos (kcal)	439,2	(226,7 – 615,0)	261,2	(208,2 – 465,0)	0,445
Proteínas (g)	90,0	(80,2 – 101,4)	68,5	(55,5 – 78,3)	0,013
Grasas (g)	82,1	(72,8 – 96,5)	61,0	(55,2 – 71,1)	0,074
Carbohidratos (g)	325,8	(275,7 – 361,1)	271,3	(238,1 – 286,2)	0,047

P25: percentil 25. P75: percentil 75; Melatonina x: melatonina promedio; AUC: área bajo la curva; HOMA-IR: modelo homeostático para determinar resistencia a la insulina; HOMA-B%: modelo homeostático para determinar la funcionalidad de la célula beta. Para la comparación de las variables se utilizó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Se considera diferencia estadísticamente significativa cuando p<0,05.
Fuente: elaboración propia

DE durante el turno diurno, no se encontraron diferencias significativas entre los promedios (prueba de rangos con signo de Wilcoxon p=0,168).

Se encontró una correlación negativa y significativa entre las concentraciones de melatonina en ayunas y leptina basal en ambos turnos. Por otra parte, se halló una correlación positiva significativa de la AUC de melatonina con los gramos de proteína ingeridos durante el turno diurno, mientras que para el turno nocturno esta correlación positiva no obtuvo significancia (Tabla 4).

Se observó una fuerte correlación negativa y significativa de los niveles de melatonina en ayuno en ambos turnos con la circunferencia de cintura. También se evidenció una correlación negativa de la melatonina en ayuno con la grasa visceral, que fue significativa únicamente durante el turno diurno y una relación positiva con la masa muscular, que fue significativa solo para el turno nocturno (Tabla 5).

Tabla 4. Correlación de melatonina con variables bioquímicas y de ingesta de alimentos

Correlaciones concentración promedio de melatonina							
	Leptina	**Insulina**	**Glucosa**	**HOMA-IR**	**Proteínas**	**Lípidos**	**Carbs**
Corr. Spearman diurno	-0,286	-0,548	0,071	-0,548	0,690	0,476	-0,071
p valor diurno	0,493	0,160	0,867	0,160	0,058	0,233	0,867
Corr. Spearman nocturno	-0,243	-0,050	-0,042	-0,050	0,267	0,183	-0,233
p valor nocturno	0,529	0,898	0,915	0,898	0,488	0,637	0,546
Correlaciones área bajo la curva de melatonina							
	Leptina	**Insulina**	**Glucosa**	**HOMA-IR**	**Proteínas**	**Lípidos**	**Carbs**
Corr. Spearman diurno	-0,238	-0,429	0,095	-0,429	0,714	0,381	-0,048
p valor diurno	0,570	0,289	0,823	0,289	0,047	0,352	0,911
Corr. Spearman nocturno	-0,017	0,200	0,361	0,200	0,500	-0,050	-0,400
p valor nocturno	0,966	0,606	0,339	0,606	0,170	0,898	0,286
Correlaciones concentración de melatonina en ayunas							
	Leptina	**Insulina**	**Glucosa**	**HOMA-IR**	**Proteínas**	**Lípidos**	**Carbs**
Corr. Spearman diurno	-0,867	-0,345	0,018	-0,442	0,345	0,382	-0,442
p valor diurno	0,001	0,328	0,960	0,200	0,328	0,276	0,200
Corr. Spearman nocturno	-0,663	-0,067	-0,329	-0,067	-0,309	0,152	0,176
p valor nocturno	0,037	0,855	0,353	0,855	0,385	0,676	0,627

HOMA IR: índice HOMA insulinorresistencia; Carbs: carbohidratos. Se considera diferencia estadísticamente significativa cuando p<0,05. El promedio de la concentración de melatonina fue obtenido de las 4 muestras de todos los participantes. La concentración de melatonina en ayunas fue obtenida de la muestra tomada a las 7:00am.
Fuente: elaboración propia

Tabla 5 Correlación de melatonina con variables antropométricas

Correlaciones concentración promedio de melatonina							
	Edad	**Peso**	**IMC**	**CC**	**Grasa**	**Grasa V,**	**Músculo**
Corr. Spearman diurno	0,323	-0,429	-0,452	-0,024	-0,024	-0,357	0,072
p valor diurno	0,435	0,289	0,260	0,955	0,955	0,432	0,878
Corr. Spearman nocturno	0,100	-0,167	-0,200	-0,100	0,267	-0,071	-0,108
p valor nocturno	0,797	0,668	0,606	0,797	0,488	0,867	0,799
Correlaciones área bajo la curva de melatonina							
	Edad	**Peso**	**IMC**	**CC**	**Grasa**	**Grasa V,**	**Músculo**
Corr. Spearman diurno	0,263	-0,571	-0,500	-0,095	-0,071	-0,357	0,072
p valor diurno	0,528	0,139	0,207	0,823	0,867	0,432	0,878
Corr. Spearman nocturno	0,167	0,250	0,050	0,100	0,433	0,167	-0,371
p valor nocturno	0,667	0,516	0,898	0,797	0,244	0,693	0,365
Correlaciones concentración de melatonina en ayunas							
	Edad	**Peso**	**IMC**	**CC**	**Grasa**	**Grasa V,**	**Músculo**
Corr. Spearman diurno	-0,079	-0,030	-0,552	-0,705	-0,455	-0,750	0,485
p valor diurno	0,828	0,934	0,098	0,023	0,187	0,020	0,185
Corr. Spearman nocturno	-0,402	-0,236	-0,552	-0,845	-0,382	-0,567	0,594
p valor nocturno	0,249	0,511	0,098	0,002	0,276	0,112	0,092

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; Grasa: porcentaje de grasa corporal; Grasa V: porcentaje de grasa visceral. Se considera diferencia estadísticamente significativa cuando p<0,05. El promedio de la concentración de melatonina fue obtenido de las 4 muestras de todos los participantes. La concentración de melatonina en ayunas fue obtenida de la muestra tomada a las 7:00am.
Fuente: elaboración propia

Discusión

En la presente investigación se observó que las concentraciones de melatonina después del turno nocturno no presentan un descenso tan importante hacia el medio día como el observado durante el turno diurno, lo que concuerda con los resultados obtenidos en otras investigaciones donde se describe mayor melatonina diurna en los trabajadores con este tipo de horario [8,9]. Eckel *et al.* observaron que los niveles de melatonina eran mayores y persistían más tiempo elevados en las personas sometidas a una disminución en las horas de sueño. Adicionalmente, describieron una asociación significativa a partir de un modelo lineal combinado entre los niveles de melatonina que permanecían elevados durante más tiempo y una menor sensibilidad a la insulina [37].

Se han descrito efectos de la melatonina en el aumento de la somnolencia y disminución del estado de alerta, lo que podría afectar el rendimiento de los trabajadores [38]. Sin embargo, los efectos de la melatonina aumentada durante horas diurnas, no han sido suficientemente explorados.

Por otra parte, se han descrito niveles menores de melatonina nocturna en los sujetos que laboran por turnos, en comparación con grupos control de trabajadores diurnos [6,7,21,39,40]. Es de resaltar que los niveles de melatonina en las personas con este tipo de horario pueden permanecer alterados por varios días después de laborar en turnos nocturnos. En algunas investigaciones los niveles de melatonina de los trabajadores por turnos fueron inferiores a los de los trabajadores diurnos, incluso en la primera y segunda noche durmiendo en casa después de ejecutada la rotación nocturna [41,42]. Los resultados de la presente investigación, sobre los cambios de melatonina en el mismo sujeto, concuerdan al hallar diferencias en el perfil de melatonina de los participantes después del turno nocturno incluso al dormir en su casa el día libre.

Se pudo establecer que la glucemia al finalizar el turno nocturno fue mayor que la observada en el turno diurno, lo que coincide con investigaciones que han descrito mayor glucemia basal en los trabajadores nocturnos que en sus pares diurnos [22,23]. Morris *et al.* compararon la glucemia posprandial de trabajadores por turnos en respuesta a comidas isocalóricas idénticas brindadas en dos momentos, una durante un turno diurno simulado (protocolo de alineación circadiana) y otro en un turno nocturno simulado (protocolo de desalineación circadiana), encontrando un aumento significativo de la glucosa posprandial en el turno nocturno simulado a pesar de ser comidas isocalóricas idénticas. Lo anterior sugiere que esta variación diferente de la glucemia está relacionada con una respuesta al ciclo de luz y oscuridad [43]. Investigaciones han demostrado que los islotes pancreáticos presentan un ritmo circadiano de secreción de insulina independiente de las concentraciones de glucosa y que la capacidad de respuesta de las células beta a la glucosa es regulada por el ciclo luz – oscuridad [44,45]. Asimismo, estudios experimentales demostraron que la melatonina promueve la fosforilación de algunas tirosinas del receptor de insulina aumentando la acción biológica de la insulina [27].

Además, no se observó un aumento significativo de la concentración de insulina como se esperaba para el incremento de la glucemia; al contrario, el valor del índice HOMA-B% observado sugiere una tendencia a la reducción de la función beta pancreática después de siete noches de turno nocturno. Por otra parte, no se evidenció una mayor resistencia a la insulina a partir del índice HOMA-IR al comparar ambos turnos; a diferencia de este hallazgo, las investigaciones que realizan la comparación con trabajadores fijos diurnos han reportado mayor resistencia a la insulina en personas que trabajan por turnos [46,47]. Esta diferencia podría obedecer al tipo de metodología empleada, ya que, el presente estudio compara el mismo sujeto durante el turno diurno e inmediatamente

después del turno nocturno, en contraste con los otros estudios que determinan diferencias entre distintos sujetos. Adicionalmente, no se establecieron correlaciones significativas entre los niveles de melatonina, con los de glucosa, insulina o el índice HOMA-IR.

Además, en la presente investigación se observó que los trabajadores ingirieron mayor cantidad de calorías durante el turno nocturno, lo que concuerda con estudios que reportan un aumento de la ingesta de calorías en los trabajadores por turnos en comparación a los trabajadores diurnos [24-26]. Los mecanismos por los cuales se produce el aumento en la ingesta energética no han sido elucidados. Qian *et al.* realizaron un estudio en el que invirtieron las horas de luz y oscuridad en un grupo de sujetos, demostrando bajo esta circunstancia una elevación en los niveles circulantes de ghrelina, hormona relacionada con el estímulo del apetito. Este incremento no se relacionó con las puntuaciones de hambre y, no obstante, se observó un aumento del apetito por alimentos densamente energéticos [48]. Cedernaes *et al.* observaron por medio de pruebas psicológicas y estudios electroencefalográficos, que en sujetos de peso normal privados de sueño se reduce la capacidad de ejercer inhibición cognitiva hacia los estímulos alimentarios [49]. El desbalance entre ingesta calórica y gasto energético puede llevar a un aumento de peso y a la obesidad. Se ha reportado una disminución del gasto energético en reposo y posprandial a través de calorimetría indirecta en sujetos privados del sueño [50].

Por otra parte, la leptina interviene en el control neurohormonal de la ingesta suprimiendo el apetito [30] pero no se ha podido establecer claramente el comportamiento de esta hormona durante el trabajo nocturno. Esta investigación encontró mayor ingesta energética durante el turno nocturno y a pesar de ello, niveles de leptina significativamente mayores al finalizar la rotación nocturna. La simulación de trabajo nocturno en individuos no trabajadores por turnos ha mostrado una disminución de la leptina con respecto a la línea de base [51], mientras que, al comparar trabajadores con un historial de al menos dos años de trabajo por turnos con trabajadores fijos diurnos, se han observado mayores valores de leptina en los trabajadores por turnos [52], lo que coincide con lo encontrado en la presente investigación. Se ha descrito que la concentración de leptina puede variar como respuesta a cambios en la ingesta alimentaria [53,54], como los ocurridos durante esta investigación. Estudios de cohortes han establecido una asociación significativa entre niveles mayores de leptina y un aumento en el riesgo de padecer síndrome metabólico incluso después de ajustar el resultado al IMC [31,32,55-58].

Se constató una relación negativa entre melatonina basal y leptina, resultados acordes con la relación inversa entre estas hormonas reportadas en investigaciones en modelos animales [59]. En ratas pinealectomizadas se detectó un aumento de la producción de leptina, que fue revertido al administrar melatonina exógena [60]. Por otro lado, en células pineales de ratas Wistar, la leptina ejerce un efecto inhibitorio de la producción de melatonina al parecer mediado por una disminución de la actividad y expresión de la arilalquilamina N-acetiltransferasa (AANAT), enzima fundamental para la síntesis de melatonina [61]. Otros estudios en ratas Wistar han mostrado que la ausencia de melatonina conduce a sobrepeso y resistencia a la leptina a largo plazo [20].

En esta investigación se encontraron relaciones negativas de las concentraciones de melatonina con la circunferencia de cintura y la grasa visceral; mientras que se encontró una relación positiva con la masa muscular. Se ha descrito que la melatonina regula los cambios estacionales en la adiposidad de animales que son fundamentales para los periodos de hibernación, por lo que su asociación con parámetros antropométricos se ha explorado en algunas investigaciones [62]. Amstrup *et al.* describieron una disminución significativa de

la masa grasa y un aumento significativo de la masa magra en mujeres posmenopáusicas suplementadas con melatonina [63]. Igualmente, Szewczyk-Golec *et al.* observaron que la suplementación con melatonina facilita la reducción de peso en pacientes con obesidad, y regula la secreción de adipoquinas [64]. Se ha propuesto que el efecto de la melatonina en la reducción de la masa grasa resulta del aumento en la cantidad y actividad del tejido adiposo marrón [65,66]. Asimismo, se ha descrito una relación positiva entre los niveles urinarios de melatonina y la fuerza muscular así como una relación de esta hormona con la prevención de la sarcopenia [67,68]. Varios estudios sugieren una función reguladora de la melatonina en la diferenciación de células madre mesenquimales al inhibir la adipogénesis y estimular la osteogénesis, presuntamente, al suprimir la expresión de PPAR gamma y aumentar la expresión de Runx-2 [69].

En cuanto a la ingesta alimentaria, se pudo establecer correlaciones positivas de la ingesta de proteínas con el AUC de melatonina. Se resalta que el triptófano, un aminoácido esencial contenido en las proteínas de la dieta, es precursor para la síntesis de serotonina, que posteriormente es convertida en melatonina a partir de procesos enzimáticos [70]. Se ha evidenciado que la suplementación con triptófano al desayuno aumenta los niveles de melatonina nocturna [71,72].

Como principal fortaleza de esta investigación se destaca el seguimiento de varios parámetros en un mismo sujeto, con historial de trabajo por turnos, sometido a cambios de horario laboral que interfieren en su exposición al ciclo luz y oscuridad; lo anterior aporta una metodología distinta a la comúnmente utilizada en la que se agrupan y comparan a los trabajadores por turnos con trabajadores diurnos. Es la primera investigación, hasta donde se tiene conocimiento, en reportar niveles de melatonina en trabajadores por turnos en Suramérica. Los hallazgos aquí descritos representan un aporte al conocimiento sobre niveles circulantes de leptina en trabajadores por turnos y además, sugieren una posible relación entre melatonina endógena y parámetros antropométricos, poco descritos en la literatura disponible. Sin embargo, es importante considerar que esta investigación se llevó a cabo con una muestra de tamaño pequeño y en una sola rotación laboral; estudios con mayor cantidad de sujetos y un tiempo más prolongado de seguimiento podrían aportar mayor información sobre el trabajo por turnos, los niveles de melatonina y su posible relación con el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles.

Conclusiones

- El seguimiento de los individuos durante su rotación laboral permitió evidenciar que durante el turno nocturno, los trabajadores consumieron más calorías y tuvieron mayor glucemia, situaciones que pueden incrementar la susceptibilidad a desarrollar obesidad y diabetes.
- Durante la rotación laboral se determinaron cambios significativos en los niveles de melatonina y leptina sin observarse cambios significativos en el índice HOMA-IR ni el HOMA-B%.
- Estudios previos en modelos animales han demostrado que la ausencia de melatonina conduce a resistencia a la leptina y en humanos se ha evidenciado que mayores niveles de leptina se asocian con un incremento en el riesgo de desarrollar síndrome metabólico; por lo tanto, es plausible sugerir que los cambios en los niveles de melatonina y leptina observados en la presente investigación contribuyen al desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles reportadas en los trabajadores por turnos.
- Es posible que exista una correlación negativa entre los niveles de melatonina en ayunas con la circunferencia de cintura y con la leptina basal.

- Las limitaciones de este estudio se relacionan con el tamaño pequeño de la muestra y la realización de las mediciones durante una sola rotación laboral; investigaciones con un número más elevado de participantes y con mayor tiempo de duración son necesarias para establecer correlaciones de los niveles de melatonina con la ingesta de alimentos y con variables de composición corporal.

Conflictos de interés: las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuentes de financiación: financiado a partir de la convocatoria nacional para el apoyo a proyectos de investigación y creación artística de la Universidad Nacional de Colombia (Código QUIPU 201010029003). La institución financiadora no tuvo influencia en el protocolo de estudio ni en la preparación del manuscrito.

Literatura citada

1. Rosa RR, Colligan MJ. **Plain Language About Shiftwork.** Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health; 1997.
2. Thirion A, Billeta I, Cabrita J, Vargas O, Vermeylen G, Wilczyńska A, et al. **Sixth European Working Conditions Survey – Overview report**. Luxembourg: Publications Office of the European Union Eurofound; 2016.
3. Nieto O, Palacio G, Ortiz AM, Aldana HR, Villalobos AP. **Primera Encuesta Nacional de Condiciones de Salud y Trabajo en el Sistema General de Riesgos Profesionales.** Bogotá: Ministerio de la protección social Colombia; 2007.
4. Sun M, Feng W, Wang F, Li P, Li Z, Li M, et al. **Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types**. *Obes Rev*. 2018; 19(1):28–40. DOI: 10.1111/obr.12621
5. Li W, Chen Z, Ruan W, Yi G, Wang D, Lu Z. **A meta-analysis of cohort studies including dose-response relationship between shift work and the risk of diabetes mellitus**. *Eur J Epidemiol.* 2019; 34(11):1013–1024. DOI: 10.1007/s10654-019-00561-y
6. Song G, Yoon KA, Chi HY, Roh J, Kim JH. **Decreased concentration of serum melatonin in nighttime compared with daytime female medical technologists in South Korea**. *Chronobiol Int.* 2016; 33:1305–1310. DOI: 10.1080/07420528.2016.1199562
7. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Papantoniou K, García-Unzueta MT, Santos-Benito MF, Llorca J. **Association between exposure to rotating night shift versus day shift using levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol and other sex hormones in women**. *Chronobiol Int*. 2015; 32:128–135. DOI: 10.3109/07420528.2014.958494
8. Qian J, Morris CJ, Phillips AJ, Czeisler CA, Scheer FA. 0063 **Unexpected increase in melatonin concentrarion during daytime sleep in simulated night work protocol**. *Sleep*. 2017; 40 (Suppl. 1):A24–A24. DOI: 10.1093/sleepj/zsx050.062
9. Borugian MJ, Gallagher RP, Friesen MC, Switzer TF, Aronson KJ. **Twenty-four-hour light exposure and melatonin levels among shift workers**. *J Occup Environ Med*. 2005; 47(12):1268–1275. DOI: 10.1097/01.jom.0000184855.87223.77
10. Daugaard S, Garde AH, Ellekilde-Bonde JP, Christoffersen J, Hansen ÄM, Markvart J et al. **Night work, light exposure and melatonin on work days and days off.** *Chronobiol Int*. 2017; 34(7):942–955. DOI: 10.1080/07420528.2017.1327867
11. Pickel L, Sung HK. **Feeding Rhythms and the Circadian Regulation of Metabolism**. *Front Nut*. 2020; 7:1-20. DOI: 10.3389/fnut.2020.00039. DOI 10.3389/fnut.2020.00039
12. Cardinali DP, Pévet P. **Basic aspects of melatonin action**. *Sleep Med Rev*. 1998; 2(3):175–190. DOI: 10.1016/S1087-0792(98)90020-X
13. Macchi MM, Bruce JN. **Human pineal physiology and functional significance of melatonin**. *Front Neuroendocrinol*. 2004; 25(3-4):177–195. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.08.001
14. Rzepka-Migut B, Paprocka J. **Melatonin measurement methods and the factor modifying the results. A systematic review of literature**. *Int J Environ Res Public Healt.* 2020; 17(6):1916. DOI: 10.3390/ijerph17061916
15. Szewczyk-Golec K, Woźniak A, Reiter RJ. **Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin:implications for obesity**. *J Pineal Res*. 2015; 59(3):277–291. DOI: 10.1111/jpi.12257

16. Claustrat B, Leston J. **Melatonin:Physiological effects in humans.** *Neurochirurgie*. 2015; 61(2):77–84. DOI: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002
17. Pfeffer M, Korf HW, Wicht H. **Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms.** *Gen Comp Endocrinol*. 2018; 258:215–221. DOI 10.1016/j.ygcen.2017.05.013
18. Vriend J, Reiter RJ. **Melatonin feedback on clock genes:a theory involving the proteasome**. *J Pineal Res.* 2015; 58(1):1–11. DOI: 10.1111/jpi.12189
19. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, Taneda M, Rodrigues SC, Amaral FG, et al. **Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response**. *Endocrinology*. 2011; 152(4):1253–1263. DOI: 10.1210/en.2010-1088
20. Buonfiglio D, Parthimos R, Dantas R, Cerqueira-Silva R, Gomes G, Andrade-Silva J, et al**. Melatonin Absence Leads to Long-Term Leptin Resistance and Overweight in Rats**. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:122-123. DOI: 10.3389/fendo.2018.00122
21. Söylemez S, Banu A, Sivri Ç, Polat B, Çakır B, Makalesi A. **Melatonin, leptin, and ghrelin levels in nurses working night shifts**. *J Surg Med*. 2019; 3(1):22-26. DOI: 10.28982/josam.443902
22. Guo Y, Liu Y, Huang X, Rong Y, He M, Wang Y, et al. **The Effects of Shift Work on Sleeping Quality, Hypertension and Diabetes in Retired Workers**. *PLoS One*. 2013; 8(8):1-6. DOI 10.1371/journal.pone.0071107
23. Asare-Anane H, Abdul-Latif A, Ofori EK, Abdul-Rahman M, Amanquah SD. **Shift work and the risk of cardiovascular disease among workers in cocoa processing company, Tema**. *BMC Res Notes*. 2015; 8:1-6. DOI: 10.1186/s13104-015-1750-3
24. Nakamura M, Miura A, Nagahata T, Toki A, Shibata Y, Okada E, et al. **Dietary intake and dinner timing among shift workers in Japan**. *J Occup Health*. 2018; 60:467-474. DOI: 10.1539/joh.2018-0070-OA
25. Hulsegge G, Boer JM, van der Beek AJ, Verschuren WM, Sluijs I, Vermeulen R, et al. **Shift workers have a similar diet quality but higher energy intake than day workers**. *Scand J Work Environ Health*. 2016; 42(6):459–468. DOI: 10.5271/sjweh.3593
26. Morikawa Y, Miura K, Sasaki S, Yoshita K, Yoneyama S, Sakurai M, et al. **Evaluation of the effects of shift work on nutrient intake: a cross-sectional study**. *J Occup Health*. 2008; 50(3):270–278. DOI: 10.1539/joh.L7116
27. Sharma S, Singh H, Ahmad N, Mishra P, Tiwari A. **The role of melatonin in diabetes:therapeutic implications.** *Arch Endocrinol Metab*. 2015; 59(5):391–399. DOI 10.1590/2359-3997000000098
28. Karamitri A, Jockers R. **Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity**. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(2):105–125. DOI: 10.1038/s41574-018-0130-1
29. Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, Thorleifsson G, et al. **Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels**. *Nat Genet.* 2009; 41:77–81. DOI 10.1038/ng.290
30. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. **Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index**. *PLoS Med*. 2004; 1(3):210-217. DOI:10.1371/journal.pmed.0010062
31. Yun JE, Kimm H, Jo J, Jee SH. **Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations**. *Metabolism*. 2010; 59(3):424–429. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.08.012
32. Esteghamati A, Noshad S, Khalilzadeh O, Morteza A, Nazeri A, Meysamie A, et al. **Contribution of Serum Leptin to Metabolic Syndrome in Obese and Nonobese Subjects**. *Arch Med Res*, 2011; 42(3):244–251. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.05.005
33. Gijón-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillón P, Aguilera MT, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. **Leptin Reference Values and Cutoffs for Identifying Cardiometabolic Abnormalities in the Spanish Population**. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2015; 68(8):672–679. DOI: 10.1016/j.rec.2014.08.015
34. García-Fuentes E, Garrido-Sánchez L, Tinahones FJ. **Homeostatic Model Assessment (HOMA). Aplicaciones prácticas.** *Av Diabetol.* 2008; 24(4):291-295.
35. de Ridder JH. **Normas Internacionales para la Valoración Antropométrica.** Johannesburgo: Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría ISAK; 2005.
36. Espinosa-Cuevas MA, Rivas-Rodríguez L, González-Medina EC, Altano-Carsi X, Alatriste P, Correa-Rotter R. **Vectores de impedancia bioeléctrica para la composición corporal en población mexicana**. *Rev Investig clínica*. 2007; 59(1):15–24.
37. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, Markwald RR, Smith MR, McHill AW, et al. **Morning Circadian Misalignment during Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity**. *Curr Biol.* 2015; 25(22):3004–3010. DOI: 10.1016/j.cub.2015.10.011
38. Cajochen C, Khalsa SBS, Wyatt JK, Czeisler CA, Dijk DJ. **EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss**. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 1999;277(3):R640-R649. DOI: 10.1152/ajpregu.1999.277.3.r640
39. Bhatti P, Mirick DK, Davis S. **The impact of chronotype on melatonin levels among shift workers**. *Occup Environ Med*. 2014; 71(3):195–200. DOI: 10.1136/oemed-2013-101730

40. Leung M, Tranmer J, Hung E, Korsiak J, Day AG, Aronson KJ. **Shift Work, chronotype, and melatonin patterns among female hospital employees on day and night shifts**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25(5):830–838. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1178
41. Davis S, Mirick DK, Chen C, Stanczyk FZ. **Night shift work and hormone levels in women**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(4):609–618. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1128
42. Hansen AM, Garde AH, Hansen J. **Diurnal urinary 6-sulfatoxymelatonin levels among healthy Danish nurses during work and leisure time**. *Chronobiol Int.* 2006; 23(6):1203–1215. DOI: 10.1080/07420520601100955
43. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Scheer FA. **Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers**. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(4):1066–1074. DOI: 10.1210/jc.2015-3924
44. Perelis M, Marcheva B, Moynihan RK, Schipma MJ, Hutchison AL, Taguchi A, et al. **Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion**. *Science.* 2015; 350(6261):1-11. DOI: 10.1126/science.aac4250
45. Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko AV. **Consequences of Exposure to Light at Night on the Pancreatic Islet Circadian Clock and Function in Rats**. *Diabetes*. 2013; 62(10):3469–3478. DOI: 10.2337/db12-1543
46. Sookoian S, Gemma C, Fernández-Gianotti T, Burgueño A, Alvarez A, González CD, et al. **Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation**. *J Intern Med*. 2007; 261(3):285–292. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01766.x
47. Ledda C, Cinà D, Matera S, Mucci N, Bracci M, Rapisarda V. **High HOMA-IR index in healthcare shift workers.** *Med.* 2019;55(5):1-9. DOI: 10.3390/medicina55050186
48. Qian J, Morris CJ, Caputo R, Garaulet M, Scheer FA et al**. Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans**. *Int J Obes.* 2019; 43(8):1644–1649. DOI: 10.1038/s41366-018-0208-9
49. Cedernaes J, Brandell J, Ros O, Broman JE, Hogenkamp PS, Schiöth HB, et al. **Increased impulsivity in response to food cues after sleep loss in healthy young men**. *Obesity*. 2014; 22(8):1786–1791. DOI: 10.1002/oby.20786
50. Benedict C, Hallschmid M, Lassen A, Mahnke C, Schultes B, Schiöth HB et al. **Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men**. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(6):1229-1236. DOI:10.3945/ajcn.110.006460
51. McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Moehlman TM, Stothard ER, Wright KP, et al**. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work**. *Proc Natl Acad Sci*. 2014; 111(48):17302–17307. DOI: 10.1073/pnas.1412021111
52. Crispim CA, Waterhouse J, Dâmaso AR, Zimberg IZ, Padilha HG, Oyama LM, et al. **Hormonal appetite control is altered by shift work:a preliminary study**. *Metabolism*. 2011; 60(12):1726–1735. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.04.014
53. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, et al. **Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans:A link with ketogenesis but not ketones themselves**. *Diabetes*. 1996; 45(11):1511–1515. DOI: 10.2337/diab.45.11.1511
54. Fogteloo AJ, Pijl H, Roelfsema F, Frölich M, Meinders AE . **Impact of meal timing and frequency on the twenty-four-hour leptin rhythm**. *Horm Res*. 2004; 62(2):71–78. DOI: 10.1159/000079326
55. Lyoussi B, Ragala MA, Mguil M, Chraibi A, Israili ZH. **Gender-specific leptinemia and its relationship with some components of the metabolic syndrome in Moroccans**. *Clin Exp Hypertens.* 2005; 27(4):377–394.
56. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. **Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan--The Taipei Children Heart Study**. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:1265–1271. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801404
57. García-Jiménez S, Bernal-Fernández G, Martínez-Salazar MF, Monroy-Noyola A, Toledano-Jaimes C, Meneses A, et al. **Serum Leptin is Associated With Metabolic Syndrome in Obese Mexican Subjects**. *J Clin Lab Anal.* 2015; 29(1):5–9. DOI: 10.1002/jcla.21718
58. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A, et al. **Plasma leptin:Associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease.** *Atherosclerosis.* 2007; 191(2):418–426. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.012
59. Gündüz B. **Daily rhythm in serum melatonin and leptin levels in the Syrian hamster (Mesocricetus auratus)**. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2002; 132(2):393–401. DOI: 10.1016/S1095-6433(02)00041-7
60. Kus I, Sarsilmaz M, Colakoglu N, Kukne A, Ozen OA, Yilmaz B, et al. **Pinealectomy increases and exogenous melatonin decreases leptin production in rat anterior pituitary cells:an immunohistochemical study**. *Physiol Res*. 2004; 53(4):403–408.

61. Peliciari-Garcia RA, Andrade-Silva J, Cipolla-Neto J, de Oliveira-Carvalho CR. **Leptin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland**. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:1-8. DOI: 10.1155/2013/546516
62. 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 (Maywood).* 2002; 227(6):363–376. DOI: 10.1177/153537020222700601
63. Amstrup AK, Sikjaer T, Pedersen SB, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. **Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women:A randomized placebo-controlled trial**. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(3):342–347. DOI: 10.1111/cen.12942
64. Szewczyk-Golec K, Rajewski P, Gackowski M, Mila-Kierzenkowska C, Wesołowski R, Sutkowy P, et al. **Melatonin Supplementation Lowers Oxidative Stress and Regulates Adipokines in Obese Patients on a Calorie-Restricted Diet.** *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017(3):1–10. DOI: 10.1155/2017/8494107
65. Pereira-de Souza CA, Congentino-Gallo C, Scodeler-de Camargo L, Vargas- Vargas-Versignassi , Carvhalo P, Fernandes I, et al. **Melatonin Multiple Effects on Brown Adipose Tissue Molecular Machinery**. *J Pineal Res*. 2018; 66(2):1-33. DOI: 10.1111/jpi.12549
66. Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ**. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism:relation to human obesity.** *Obes Rev.* 2011; 12(3):167–188. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x
67. Obayashi K, Saeki K, Maegawa T, Iwamoto J, Sakai T, Otaki N et al. **Melatonin Secretion and Muscle Strength in Elderly Individuals:A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort**. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71(9):1235-1240. DOI: 10.1093/gerona/glw030
68. Coto-Montes A, Boga JA, Tan DX, Reiter R et al. **Melatonin as a Potential Agent in the Treatment of Sarcopenia.** *Int J Mol Sci.* 2016; 17(10):1-15. DOI: 10.3390/ijms17101771
69. Luchetti F, Canonico B, Bartolini D, Arcangeletti M, Ciffolilli S, Murdolo G et al. **Melatonin regulates mesenchymal stem cell differentiation:a review**. *J Pineal Res.* 2014; 56(4):382–397. DOI: 10.1111/jpi.12133
70. Cardinali DP, Jordá JJ, Sánchez EJ, Capizo R, Cos S, Fernandez R, Lopez R et al**. Introducción a la cronobiología:fisiología de los ritmos biológicos**. Cantabria: Editorial Universidad de Cantabría. 1994.
71. Bravo R, Matito S, Cubero J, Paredes SD, Franco L, Rivero M, et al. **Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans.** *Age (Dordr)*, 2013; 35(4):1277–1285. DOI: 10.1007/s11357-012-9419-5
72. Fukushige H, Fukuda Y, Tanaka M, Inami K, Wada K, Tsumura Y et al**. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night**. *J Physiol Anthropol.* 2014; 33(1):1-9. DOI: 10.1186/1880-6805-33-33