

Melatoninaren eraginkortasuna loezina arintzeko: saio klinikoaren berrikusketa sistematikoa

(Efficacy of melatonin in the treatment of insomnia: a systematic review of clinical trials)

Ane Barreras, Irati Rodilla, Aitziber Mendiguren*

Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU)

LABURPENA: Loezinak, loak hartzeko edo mantentzeko zailtasunari, behar baino lehenago esnatzeari zein indarbertzailea ez den loa edukitzeari egiten dio erreferentzia. Loezinak erritmo zirkadianoaren lo-esnatzearen alterazioak (adibidez, loaldi atzeratuaren sindromea edo lan txandekin lotutako loezina) eta ez-REM loaren esnatze asaldurak (somnambulismoa, gaueko ikarak edo amesgaiztoak, besteak beste) barnebiltzen ditu. Loezinarren tratamendurako gehien erabiltzen diren farmakoek (benzodiazepinek eta Z-hipnotikoek) eragin kaltegarri ugari dituzte eta epe luzean erabiltzeko ez dira gomendagarriak. Horregatik, loezina tratatzeko, ustez segurtasun hobea eta eraginkortasun bera duten alternatibak merkaturatu dira, adibidez, melatonina. Azken urteotan, melatoninaren erabilera asko handitu da eta adin guztietako pazienteengan loezin mota ugari arintzeko erabili izan da, baina ez dago argi erabilera hori ebidentzian oinarrituta dagoen. Horregatik, lan honen helburua gaixotasunekin erlaziorik ez zuen adin guztietako pazienteengan melatoninak loezina arintzeko duen eraginkortasuna aztertzea izan zen. Horretarako, plazeboarekin kontrolatutako entsegu klinikoaren berrikusketa sistematikoa egin zen. Aztertutako saioen arabera, melatonina (2 mg-ko dosian, 3 astetan zehar) lehen mailako loezinerako eraginkorra da bai lo-latentzia laburtzeko bai lo-kalitatea eta pazienteen ongizatea eta bizi kalitatea hobetzeko. Loezin mota zehatzetarako, aldiz, dauden ebidentziak urriak dira. Adinari dagokionez, melatonina 55 urtetik gorako pazienteengan loezina arintzeko eraginkorra dela frogatu da. 55 urtetik beharago pazienteengan, ostera, eraginkortasuna frogatu duen entsegu bakarra bildu da. Ondorio orokor gisa esan daiteke melatonina eraginkorra dela 55 urtetik gorako pazienteengan lehen mailako loezina arintzeko, 2 mg-ko dosian eta 3 astetan zehar administratzen denean. Beste adineko pazienteengan, dosi baxuagotan edota loezin zehatz batzuetan egiten den erabilera, aldiz, ez dago ebidentzian oinarrituta.

HITZ GAKOAK: loezina, melatonina, entsegu klinikoa, berrikusketa sistematikoa.

ABSTRACT: *Insomnia designates the difficulty in falling or staying asleep, waking up earlier than needed or having a non-refreshing sleep. It includes both circadian rhythm sleep-wake disorders (e.g. delayed sleep phase syndrome or shift work sleep disorder) and non-REM sleep arousal disorders (somnambulism, sleep terrors or nightmares, among others). The most used drugs for insomnia (benzodiazepines and Z-hypnotics) produce many adverse effects and are not recommended for long-term use. Therefore, alternatives presumably showing better safety and same effectiveness have been commercialized, e.g. melatonin. Recently, the use of melatonin to alleviate any type of insomnia in patients of all ages has greatly increased, but it is unclear whether its use is evidence-based. Thus, the aim of this work was to evaluate the efficacy of melatonin to alleviate primary insomnia in patients of all ages by conducting a systematic review of placebo-controlled clinical trials. Melatonin (2 mg, 3 weeks) is effective in primary insomnia to shorten sleep latency and to improve sleep quality, wellness and quality of life. Nevertheless, few trials address specific types of insomnia. Studies show that melatonin is effective to alleviate insomnia in patients older than 55 years. However, only one trial has been conducted in patients under 55 years old. We conclude that melatonin (2 mg, 3 weeks) is effective in patients older than 55 years to alleviate primary insomnia, but its use in younger patients, at smaller doses or in other types of insomnia is not evidence-based.*

KEYWORDS: *insomnia, melatonin, clinical trial, systematic review.*

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Aitziber Mendiguren. Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, UPV/EHU. – aitziber.mendiguren@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0002-1990-0493

Nola aipatu / How to cite: Barreras, Ane; Rodilla, Irati; Mendiguren, Aitziber [2022]. «Melatoninaren eraginkortasuna loezina arintzeko: saio klinikoaren berrikusketa sistematikoa». *Ekaia*, 42, 2022, 25-47. (https://doi.org/10.1387/ekaia.22913).

Jasotze-data: 2021, ekainak 16; Onartze-data: 2021, irailak 23.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2022 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Amerikako Psikiatria Elkartearen Buruko Nahasteen Diagnostiko eta Estatistika Eskuliburuaren (DSM-5) arabera, loezinak loak hartzeko edo mantentzeko zailtasunari, espero baino lehenago esnatzeari edo indarberritzailea ez den loari egiten dio erreferentzia. Sintoma horiek gutxienez hiru hilabetean zehar astero hiru gautan agertu behar dira. Gainera, lo-alterazioak edo ondoriozko biharamuneko nekeak hondatze kliniko esanguratsua eragin behar du inguru sozialean, lan inguruan edo eguneroko funtzionamenduan. DSM-5en arabera loezina bi taldetan sailkatzen da: erritmo zirkadianoen lo-esnatzeen asaldurak (loaldi atzeratuaren sindromea, loaldi aurreratuaren sindromea, lan txandekin lotutako loezina edo loezin ez-zehaztua) eta ez-REM loaren esnatze asaldurak (somnambulismoa, gaueko ikarak, hanka geldiezinaren sindromea edo amesgaiztoak) [1]. Biztanleen % 10ek loezinaren irizpideak betetzen ditu eta, askotan, hilabete zein urteetan zehar luzatu daitekeen gaixotasuna da [2].

Loezinaren tratamenduari dagokionez, bi aukera bereiz daitezke: neurri ez-farmakologikoak (neurri higieniko dietetikoak eta terapia psikologikoak) [3, 4] eta bestetik, farmakoterapia. Farmakorik erabilienak benzodiazepinak eta Z-hipnotikoak dira. Horien eragina, garuneko GABA hartzaileen bidez gertatzen da eta horrela, loaren egitura aldatzen dute [5]. Hala ere, farmako horiek epe luzera ez dira gomendagarriak eragin desiragaitz ugari dituztelako, hala nola aurreranzko amnesia, menpekotasuna eta tolerantzia [6]. Loezinerako erabili daitezkeen beste farmako multzoek (antihistaminikoak, antidepresiboak edo antipsikotikoak) ere eragin kaltegarriak dituzte eta pazienteen artean aldakortasun handia dago eraginkortasunari dagokionez [7]. Azken urteotan farmako berriak merkaturatu dira; horien artean, melatonina.

Melatonina guruin pinealak jariatutako hormona da eta haren sintesia iluntasunak indartu eta argiak inhibitzen du. Hipofisi eta nukleo supra-kiasmaticoko MT1 eta erretinako MT2 hartzaileak lotzen dituzenez, neuronon inhibizioa, funtzio neurokonduktualen gutxitzea eta logura eragiten ditu [8, 9]. Hortaz, melatoninak lo-esnatze zikloa eta erritmo zirkadianoa arautzen ditu [10], eta horregatik loezina tratatzeko farmako gisa erabiltzen hasi da.

Loezina arintzeko farmakoek duten eragina aztertzeko egiten diren ikerketetan neurri objektiboak (polisomniografia adibidez) zein galdetegi, eskala edo egunerokoak erabiltzen dira. *Loaren kalitatea* neurtzeko, ikerketa askotan Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) eskala erabili izan da. LSEQk loak hartzeko erraztasuna, lo-kalitatea, esnatzean gertatzen den ajea eta biharamuneko alerta maila eta jokabidea neurtzen ditu [11]. Bestetik, *loaren asaldura orokorra* neurtzeko Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) eskala erabiltzen da. PSQIk 7 parametro aztertzen ditu; lo-kali-

tate subjektiboa, lo-latentzia, lo-denbora osoa, lo-efizientzia, lo-asaldurak, loa hobetzeko medikazioaren erabilera eta eguneko disfuntzioa [12]. Multiple Sleep Latency Test (MSLT) eskalak *lo-latentzia* (loak hartzeko erraztasuna eta modua) neurtzea du helburu [13]. Ostera, Leeds Psychomotor Test (LPT) eskala alderdi objektiboak (nerbio sistema zentralaren eszitzio maila eta integrazio potentziala) eta *errendimendu psikomotorra* neurtzeko baliogarria da [14]. Global Vigor and Affect (GVA) eskalak, aldiz, *kemena eta arazeria* aztertzen ditu. Eskala hori *jet lag* eta lo-gabetzerako erabilgarria da [15]. Lo-egunerokoak, *lo-kalitatea, lo-latentzia eta egunean zeharreko kalitatea* neurtzeko baliogarriak dira. Azkenik, eskala bisual analogoak (VAS) alderdi subjektiboak neurtzeko erabiltzen dira, adibidez, *lo-kalitatea* [16].

Ongizatea eta bizi-kalitatea neurtzeko, World Health Organisation-5 (WHO-5) eskala erabil daiteke, hau da, Munduko Osasun Erakundeak proposatutako galdetegia. Umore positiboa, lasaitasuna, erlazazioa eta energia maila, loaren kalitatea eta eguneko interes orokorrak neurtzen ditu [17]. Clinical Global Scale (CGI) eskalaren bidez, aldiz, pazienteak orokorrean pairatutako *hobekuntza klinikoa* neurtzen da [17]. Azkenik, Tyrer galdetegiak *tratamendua kentzearen efektuak* aztertzen ditu [18].

2. HIPOTESIA ETA HELBURUA

Loezinaren tratamendurako erabilitako farmako ohikoenek eragin desiragaitz ugari dituzte eta epe laburrean erabili behar dira [6]. Azken urteotan loezina tratatzeko beste aukera farmakologikoak erabiltzen hasi dira, melatonina kasu. Melatonina 2011. urtean onartu zen farmako gisa eta 55 urtetik gorako pertsonengan lehen mailako loezina tratatzeko merkaturatuta dago, epe laburrean eta monoterapiari [19]. Hala ere, azken urteotan melatonina adin guztietako pazienteengan eta loezin arazo desberdinak tratatzeko erabilia izan da. Gaur egun, melatonina dosi desberdinak dituzten produktu ugari daude merkaturatuta eta horien salmenta biziki handitu da, nahiz eta argi ez dagoen erabilera zabal hori ebidentzian oinarrituta dagoen. Horregatik, gure helburua adin guztietako pazienteengan gaixotasunekin erlaziorik ez zuen loezina arintzeko melatoninak duen eraginkortasuna aztertzea izan da. Horretarako, plazeboarekin kontrolatutako zorizko esleipenezko saio klinikoaren berrikusketa sistematikoa egin da.

3. MATERIALA ETA METODOAK

3.1. Bilaketa-estrategia

Artikuluen bilaketa 2017ko abenduan egin zen. Entsegu klinikoaren bilaketa egiteko bost datu-base erabili ziren: Pubmed, Askmedline, Tripdata-

base, Clinical Trials eta Cochrane. Bilaketa sakona egiteko asmoz, finkatu-tako helburuen hitz-gako posibleen zerrenda prestatu zen PICO metodoan oinarrituta, eta honako lau atal hauek bereizi ziren:

- P (Population, Populazioa): aztertu nahi ditugun pazienteen ezaugarriak, hau da, gaixotasunekin erlaziorik ez duen loezina duten adin guztietako pazienteak.
- I (Intervention, Esku-hartzea): aztertuko dugun tratamendua, hau da, melatonina.
- C (Comparison, Konparaketa): beste tratamendu batekin konparaketa egitea, hau da, plazeboarekin konparatzea.
- O (Outcome, Emaitzak): aztertu nahi ditugun eraginetarako neurketa mota, hau da, lo-denbora, lo-kalitatea edo erlazonatutako aldagaiak.

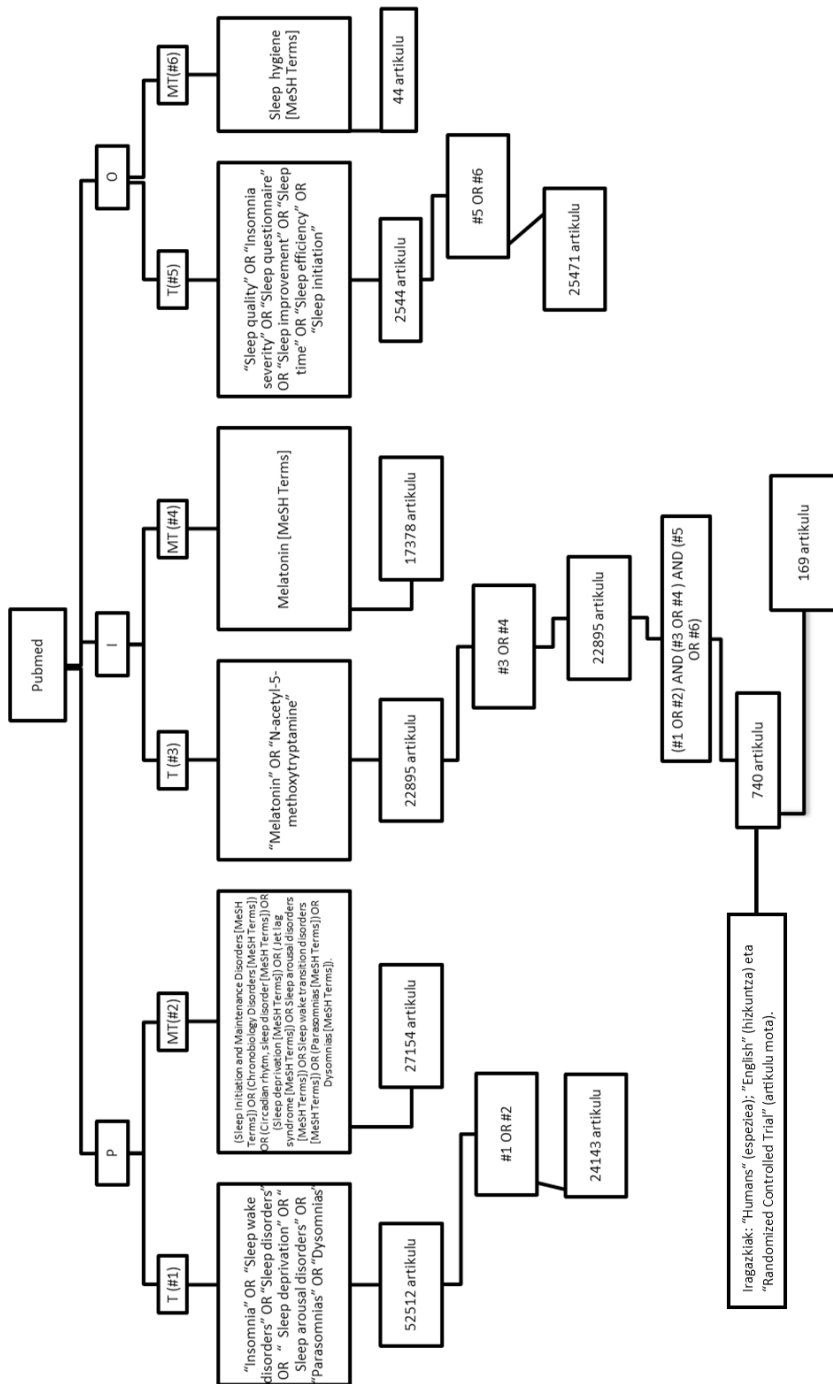
Azaldutako lau atal horietako bakoitzerako termino askeak (T) eta Pubmed-eko MeSH terminoak (MT) erabili ziren. Termino hauek «OR» lokailuarekin lotu genituen PICOren atal bakoitzerako eta gero «AND» lokailuaren bidez erlazonatu genituen PICOren lau atalak (ikus **1. irudia**).

Pubmed-en aipamen gehien zituzten terminoak aukeratu genituen beste datu-baseetan bilaketa egiteko. Horrela, Clinical Trials eta Cochrane-n kasuan bilaketa zuzenean egin zen «sleep disorder», «melatonin» eta «sleep time» terminoak «AND» lokailuarekin konbinatuz.

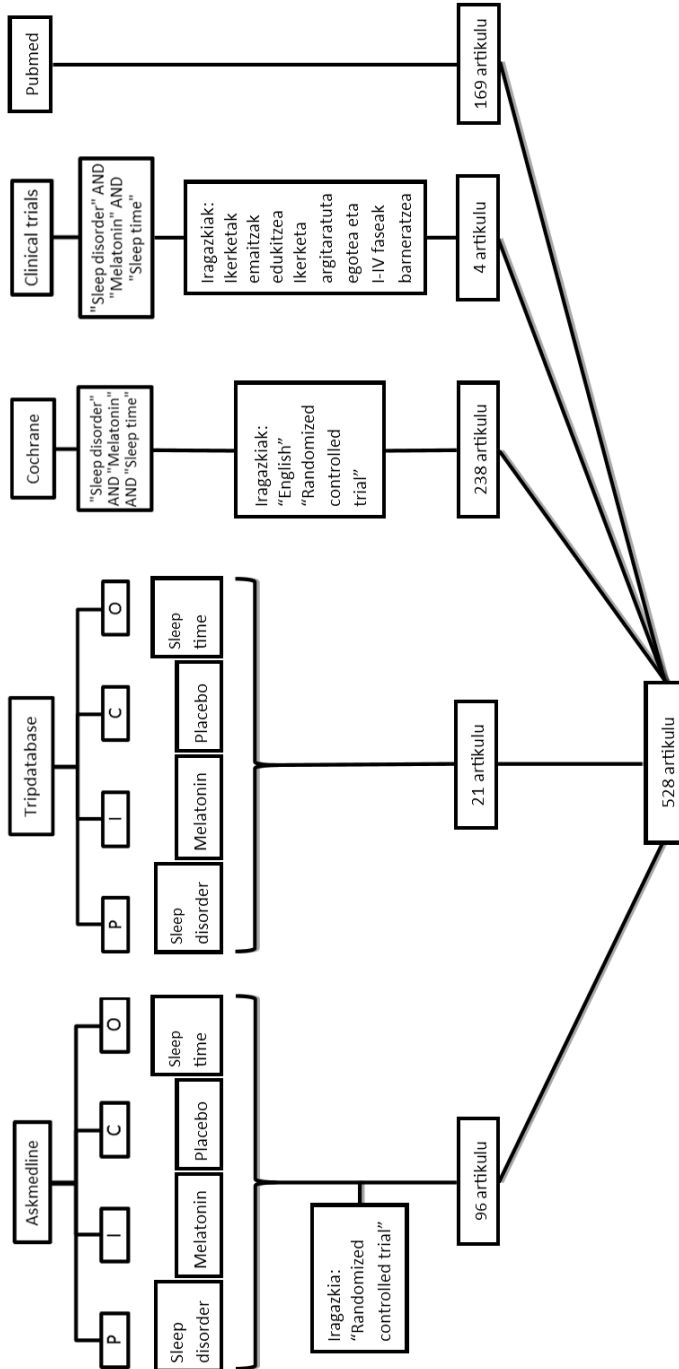
Azkenik, Askmedline eta Tripdatabase-n kasuan, zuzenean datu-basean egin zen bilaketa PICO erabiliz. Horretarako «sleep disorder» (populazioa), «melatonin» (esku-hartzea), «placebo» (konparaketa) eta «sleep time» (emaitzak lortzeko neurketa motak) erabili ziren (ikus **2. irudia**).

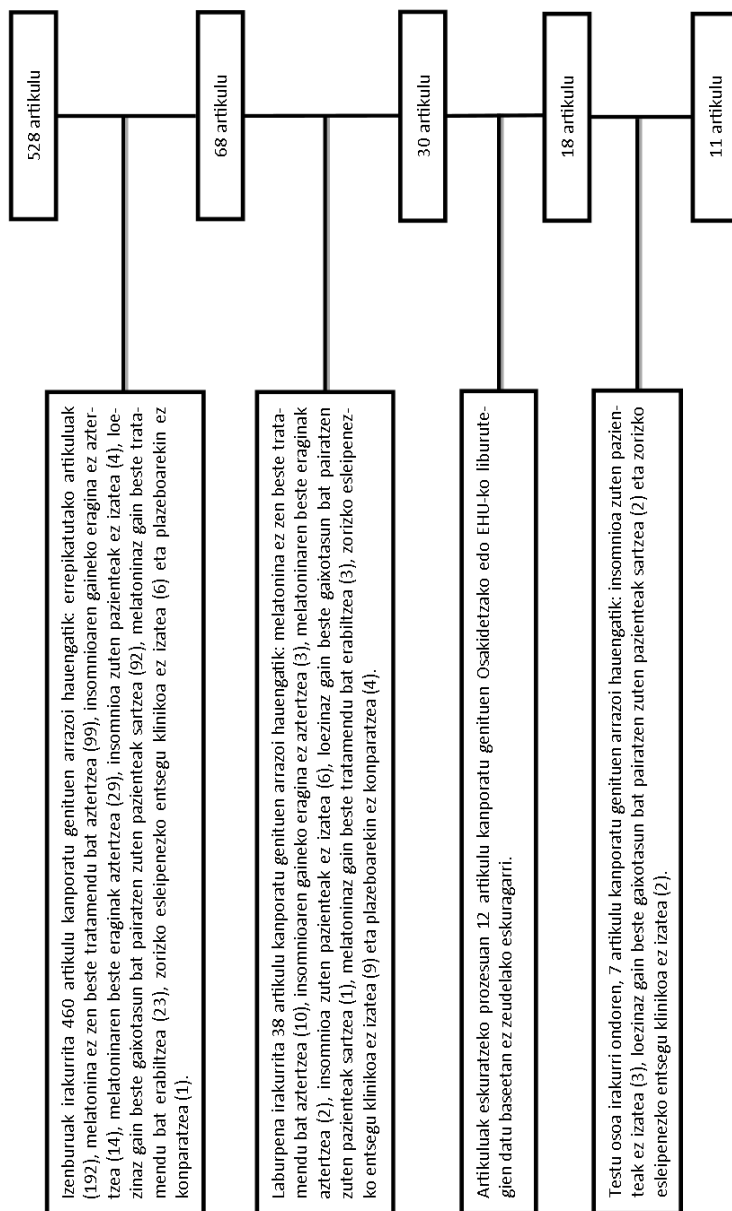
3.2. Artikuluak aukeratzeko eta baztertzeko irizpideak

Melatoninak loezina arintzeko eraginkortasuna zuen aztertzeko, plazeboarekin kontrolatutako zorizko esleipenezko entsegu klinikoak aukeratu genituen. Ez genuen saioetan erabilitako neurketa metodorik, eskalarik zein prozedurarik zehaztu. Era berean, tratamenduaren iraupenean, pazienteen ezaugarrietan, artikuluen argitaratze urtean eta loezin motetan ez genuen mugarik jarri. Baztertu genituen animalien egindako ikerketak, ingelesez ez zeudenak, melatonina ez zen beste tratamendu bat aztertzen zutenak, loezinaren gaineko eragina aztertzen ez zutenak, melatoninaren beste eraginak aztertzen zituztenak, loezina ez zuten pazienteak aztertzen zituztenak, loezinaz gain beste gaixotasun bat pairatzen zuten pazienteak sartzen zituztenak, melatoninaz gain beste tratamendu bat erabiltzen zutenak, zorizko esleipenezko entsegu klinikoak ez zirenak eta melatonina plazeboarekin alderatzen ez zituztenak.



1. irudia. Pubmed datu-basean erabiltako bilaketa-estrategia eta -iragazkiak.





2. irudia. Clinical Trials, Askmedline, Tripdatabase eta Cochrane datu-baseetan erabiltzeko bilaketa-estrategia eta -iragazkiak.

Pubmed eta Cochrane-en kasuan, artikulua bilatzeko orduan iragazki hauek aplikatu ziren: «*Humans*» (gizakiengan egindako ikerketak bilatzeko), «*English*» (ingelesez zeuden artikulua aukeratzeko) eta «*Randomized Controlled Trial*» (zorizko esleipenezko entsegu klinikoak eskuratzeko). Askmedline-n kasuan, iragazki moduan «*Randomized Controlled Trial*» bakarrik aplikatu zen. Azkenik, Clinical Trials-en kasuan iragazkiak honako hauek izan ziren: ikerketek emaitzak edukitzea, ikerketak argitaratuta egotea eta I-IV faseak barneratzea (ikus **1. irudia** eta **2. irudia**).

3.3. Artikuluen kalitatearen balorazioa

Entsegu klinikoen metodologiaren kalitatea neurtzeko munduan gehien erabiltzen den JADAD eskala edo Oxford eskala erabili zen [20]. Eskala honek alborapenekin erlazionatutako alderdi ezberdinak hartzen ditu kontuan eta galdetegi arina, erraza eta balioztatua da. Funtsean, hurrengo bost galdera hauei erantzutean datza:

1. Zorizko esleipenezko ikerketa da?
2. Aleatorizazio-metodoa deskribatzen da eta berau egokia da?
3. Itsu bikoitzeko ikerketa da?
4. Itsutze metodoak erabiltzen dira eta horiek egokiak dira?
5. Ikerketan zehar gertatutako galerak eta atzera egiteak deskribatzen dira?

Galdera hauen erantzunen arabera, JADAD eskalak entsegu klinikoak 0-5 puntuazioen artean sailkatzen ditu: puntuazioa ≥ 3 bada saioak kalitate altua duela ondorioztatzen da eta < 3 bada, aldiz, kalitate txikia.

4. EMAITZAK

4.1. Artikuluen bilaketa eta aukeraketa

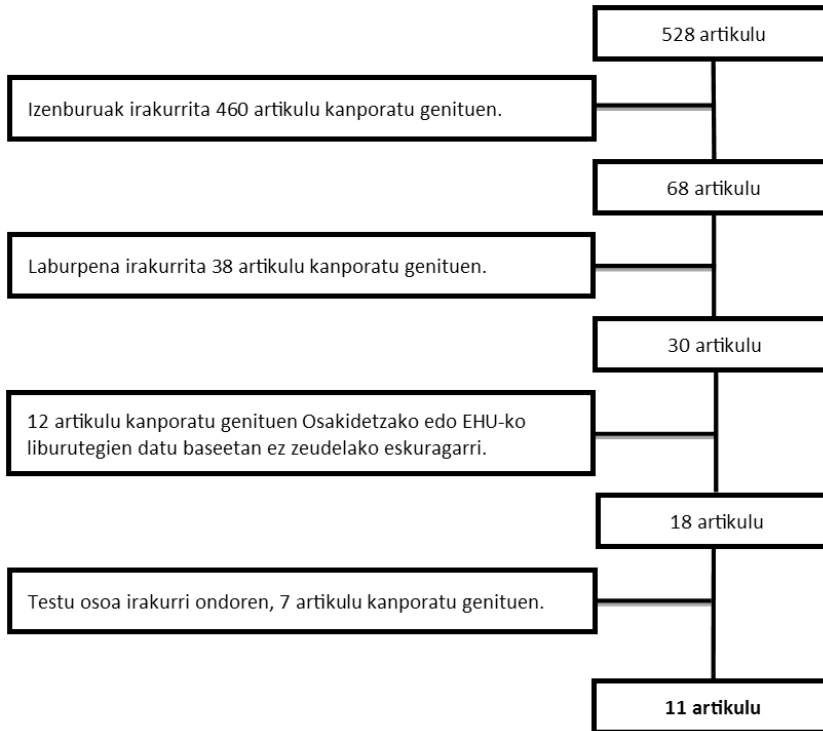
Pubmed-en, termino askeak eta MeSH terminoak konbinatuz 740 artikulua lortu genituen. Iragazkiak aplikatu ostean, 169 artikulua bildu genituen (ikus **1. irudia**).

Askmedline-n, iragazkia aplikatu ostean 96 artikulua lortu genituen eta Tripdatabase-ren kasuan zuzenean 21 artikulua, iragazkirik aplikatu gabe (ikus **2. irudia**).

Clinical Trials-en, iragazkiak aplikatu ostean 4 artikulua lortu genituen (ikus **2. irudia**).

Cochrane-n kasuan, iragazkiak jarri ostean 238 artikulua eskuratu genituen (ikus **2. irudia**).

Beraz, bost datu-baseak batuta, guztira 528 artikulua eskuratu genituen. 528 artikuluetatik artikulua batzuk baztertu genituen, aukeratzeko irizpideak betetzen ez zituztelako. Artikuluak kanpoan uzteko arrazioiak **3. irudian** azaltzen dira.



3. irudia. Artikuluak baztertzeko prozeduraren laburpen algoritmoa.

4.2. Artikuluen kalitatearen balorazioa: JADAD eskala

Aukeratutako 11 artikuluen kalitatearen azterketa egin genuen JADAD eskalaren bidez. Aztertutako artikulua guztiak onartuak izan ziren lortutako puntuazioa ≥ 3 izan zelako (ikus **1. taula**).

1. taula. Artikuluen kalitatearen balorazio taula JADAD eskala erabiliz.

	Zorizko esleipena?	Aleatorizazio-metodoa?	Itsu bikoitzekoa?	Itsutze-metodoak?	Galerak?	Puntuazioa
1	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3
2	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3
3	Bai	Ez	Bai	Ez	Bai	3
4	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
5	Bai	Ez	Bai	Bai	Bai	4
6	Bai	Ez	Bai	Bai	Bai	4
7	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
8	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
9	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5
10	Bai	Ez	Bai	Bai	Bai	4
11	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5

4.3. Melatoninaren eraginkortasunaren azterketa: artikuluen emaitzak

11 artikuluk barneratze eta kanporatze irizpideak bete zituzten eta kalitate onekoak ziren JADAD eskalaren arabera. Laginaren tamaina oso aldakorra izan zen; entsegurik txikiak 10 paziente hautatu zituen eta handiak, berriz, 791. 10 azterlanek gizonak eta emakumeak barne hartu zituzten, eta batek emakumeak soilik. 5 entseguk diseinu gurutzatua erabili zuten, hau da, talde bakoitzak lehenengo esku-hartze bat (melatonina edo plazebo) jaso zuen eta gero bestea. Aztertutako melatonina-dosiei dagokienez, txikiak 0,1 mg-koa izan zen eta handiak 6 mg-koa. Loezina arintzeko melatoninak zuen eraginkortasuna aztertzeko metodoak era askotakoak izan ziren, baina erabilienak polisomnografia, lo-egunerokoak eta lo-erregistroak izan ziren.

Aزتutako 11 entseguetatik, 2 ikerlanek ez zuten aurkitu loezinean hobekuntzarik melatonina hartu ondoren. 8 entseguk loaren kalitatearekin edo kantitatearekin lotutako parametroetan hobekuntza esanguratsuak aurkitu zituzten. Azkenik, entsegu batek melatoninak gaueko barneko melatoninaren mailarik gorena aurreratzen zuela ikusi zuen, baina loan aldaketarik eragin gabe. Aztertutako azterlanen ezaugarri guztiak **2. taulan** biltzen dira.

2. taula. Artikuluen ezaugarriak.

Egilea eta urtea; herrialdea	Laginareen tamaina eta ezaugarriak	Esku-hartzea, faseak/aldaketa eta iraupena	Aldagaiak	Emaitza nagusiak
(1) Almeida Montes <i>et al.</i> (2002); Mexiko	N = 10 Loezin mota: Insomnio primarioa DSM-IVren arabera. Batez besteko adina: 50 urte. % 60 gizon eta % 40 emakume.	Melatonina 0,3 mg (N = 10) edo 0,1 mg (N = 10). Faseak: — 7 egun: melatonina 0,3 mg. — 7 egun: melatonina 0,1 mg. — 7 egun: plazebo. — Garbiketa: 7 eguneko trata- mentu bakoitzaren artean 5 egunetan plazebo. Iraupen osoa: 31 egun.	Aldagai nagusiak: polisomniografia (lo-fase bakoitzean gertatutako iratzar- tzeak, iratzartzeen kopuru osoa, iratzar- tzeen iraupen osoa, lo-fase bakoitzaren iraupena, lo-denbora osoa, lo-fase bako- tzerako lo-latentzia, REM eta ez-REM zikloen batezbesteko iraupena eta lo-efi- zientzia neurtzeko) eta lo-erregistroak eta eskala analogo bisualak (VAS) (lo-kanti- tate eta kalitate subjektiboa neurtzeko).	Polisomnografiaren bidez aztertutako lo-para- metroetan, esnatze orduan, lo-latentzian, ira- tartzteen kopuruan, lo-denbora osoan eta lo- kalitatean ez zen ezberdintasun esanguratsurik aurkitu hiru tratamenduen artean.
(2) James <i>et al.</i> (1998); Estatu Batuak	N = 24 Loezin mota: L-arrialdietako gaueko lan txandekin erlazioanaturako insomnioa. Adina: 20 eta 41 urte bitartean. Gizon eta emakumeak.	Melatonina 6 mg. Faseak: — Ziklo bakoitza: 4 eta 6 gau bitartean. — Bi ziklo: melatonina 6 mg (N = 24). — Bi ziklo: plazebo (N = 24). Iraupen osoa: 10 aste.	Aldagai nagusiak: lo ohituren egunero- koak (lo-latentzia, lokartze denbora, es- natze ordua, iratzartzeak, lo-efizientzia eta lo-denbora osoa neurtzeko) eta eskala analogo bisualak (lo-kalitatea neurtzeko). Bigarren mailako aldagaiak: lan karga neurtzeko eskalak (esfortzu mentala, es- tresa eta partizipazio emozionala neur- tzeko) eta VAS eskala (tratamendu os- teko egoera animikoa eta laneko portaera aztertzeko).	Melatoninak egunean zehar lo egitean gerta- tzen ziren iratzartzeen kopurua murriztu zuen, plazeboarekin konparatuta ($P < 0,05$). Neur- tutako gainontzeko parametroetan eta lo-ka- litatean ez zen ezberdintasun esanguratsurik topatu. Tratamenduaren osteko egoera animi- koan, laneko portaeran, esfortzu mentalean, estres eta inplikazio emozionalean ere ez zen ezberdintasunik antzeman.

Egilea eta urtea; herrialdea	Laginarekin tamaina eta ezaugarriak	Esku-hartzea, faseak/taldeak eta iraupena	Aldagaiak	Emaitza nagusiak
<p>(3)</p> <p>Kunz <i>et al.</i> (2004); Alemania</p>	<p>N = 14</p> <p>Loezin mota: REM fase laburrekin erlazionaturako insomnioa.</p> <p>Batezbesteko adina: 50 urte.</p> <p>% 64,29 gizon eta % 35,71 emakume.</p>	<p>Melatonina 3 mg.</p> <p>Faseak:</p> <ul style="list-style-type: none"> — 1. fasea: melatonina 3 mg edo plazeboa 4 astean zehar. — Garbiketa fasea: 3-5 egun bitartean. — 2. fasea: aurreko fasean melatonina jaso zutenek plazeboa jasotzen dute eta plazeboa jaso zutenek melatonina 4 astean zehar. <p>Iraupen osoa (batez bestekoa): 60 egun.</p>	<p>Aldagai nagusiak: polisomniografia (REM fasearen portzentajearen aldaketa, REM fasearen latentzia, lo-denbora osoa, lo-efizientzia, iratzartzearen kopurua eta ez-REM loa neurtzeko), CGH (hobekuntza klinikoa neurtzeko), PSQI (egunean zeharreko disfunzioa neurtzeko) eta melatoninaren efektuen iraupena.</p>	<p>Melatoninak, plazeboarekin alderatuta, REM fasearen ehunekoa, loaren jarraitasuna, egoera klinikoa eta egunean zeharreko disfunzioa hobetu zituen ($P < 0.05$). Bestetik, melatoninak ez zuen modu esanguratsuan gutxitu REM fasearen latentzia. Ikerketaren lehenengo fasean melatoninak lo-denbora osoa, lo-efizientzia, iratzartzearen kopurua eta REM ez zen loaren iraupena hobetu zituen plazeboarekin alderatuta ($P < 0.05$). Bigarren faseko plazebo taldean, aipaturiko aldagaietan onura txikiagoa izan zen baina desberdintasunak esanguratsua izaten jarraitu zituen.</p>
<p>(4)</p> <p>Lemoine <i>et al.</i> (2007); Frantzia eta Israel</p>	<p>N = 170</p> <p>Loezin mota: Loezin primarioa DSM IV-ren irizpideen arabera.</p> <p>Adina: ≥ 55 urte.</p> <p>% 34,12 gizon eta % 65,88 emakume.</p>	<p>Askapen luzeko melatonina 2 mg.</p> <p>Faseak eta taldeak:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Barneratze aurreko fasea: guztiek plazeboa soilik 2 astean zehar (N = 170). — Tratamendu fasea: melatonina 2 mg (N = 82) edo plazeboa (N = 88) 3 astean zehar. — Amaierako fasea: guztiek plazeboa soilik 2 astean zehar. <p>Iraupena: 7 aste.</p>	<p>Aldagai nagusiak: LSEQ-QOS (lo-kalitatea neurtzeko)</p> <p>Bigarren mailakoak: BFW (goizeko alerta maila neurtzeko) QON (gauaren kalitatea neurtzeko), QOD (egunean zeharreko kalitatea neurtzeko), GTS (lo egiteko erraztasuna neurtzeko), AFS (esnatzean gertatzen den ajea neurtzeko) eta Tyrer galdetgia (erretiratze efektuak aztertzeko).</p>	<p>Melatoninak lo-kalitatea hobetu zuen barneratze aurreko fasearekin alderatuta ($P < 0.005$) eta hobekuntza handiagoa izan zen plazeboarekin konparatuta ere ($P < 0.05$). Gainera, melatoninak goizeko alerta maila eta loaren kalitatea hobetu zituen barneratze aurreko fasearekin alderatuta ($P < 0.005$). Melatoninak lo-kalitatean eta goizeko alerta mailan eragindako hobekuntza handiagoa izan zen lo-arazo larriak zituzten pazienteengan, plazeboarekin konparatuta ($P < 0.05$ eta $P = 0.005$, hurrenez hurren). Azkenik, lo egiteko erraztasunean, esnatzean ematen zen ajean eta eguneko kalitatean ez zen desberdintasunik antzeman melatonina eta plazeboaren artean. Melatoninaren taldean ez zen erretiratze efekturik somatu.</p>

Melatoninaren eraginkortasuna loezina arintzeko:
saio klinikoaren berrikusketa sistematikoa

Egilea eta urtea; herrialdea	Laginarekin tamaina eta ezaugarriak	Esku-hartzea, faseak/taldeak eta iraupena	Aldagaiak	Emaitza nagusiak
<p>(5) Lushington <i>et al.</i> (1997); Australia</p>	<p>N = 22 Loezin mota: % 54,55 mantentze insomnioa eta % 45,45 insomniorik eza. Batez besteko adina 65,2 urte eta guztiak emakume postmenopausikoak.</p>	<p>Melatonina 5 mg. Faseak: — Melatonina 5 mg (N = 22). — Plazebo (N = 22). Iraupena: 7 egun.</p>	<p>Aldagai nagusiak: MSLT eskala (lo-latentzia neurtzeko) eta GVA eskala (egunean zeharreko kementa eta arazeriari dagokien ez zen ezberdintasun esanguratsurik aurkitu melatonina eta plazeboaren artean. Aztertutako aldagaitan ez zen ezberdintasunik aurkitu ondo lo egiten zuten eta mantentze loezina zuten pazienteen artean.</p>	<p>Melatoninak lo-latentzia laburtu zuen plazeboarekin alderatuta (P < 0,05). Bestetik, egunean zeharreko kementa eta arazeriari dagokien ez zen ezberdintasun esanguratsurik aurkitu melatonina eta plazeboaren artean. Aztertutako aldagaitan ez zen ezberdintasunik aurkitu ondo lo egiten zuten eta mantentze loezina zuten pazienteen artean.</p>
<p>(6) Luthringer <i>et al.</i> (2009); Frantzia</p>	<p>N = 40 Loezin mota: Insomnio primarioa DSM IVren irizpideen arabera. Adina: ≥ 55 urte. % 48 gizon eta % 52 emakume.</p>	<p>Askapen luzeko melatonina 2 mg (N = 20). Faseak: — Bareratzte aurreko fasea: plazeboarekin 2 astean zehar (N = 40). — Tratamendu fasea: plazebo (N = 20) edo melatonina 2 mg (N = 20) 3 astean zehar. — Amaierako fasea: guztiak plazebo 3 astean zehar. Iraupen osoa: 8 aste.</p>	<p>Aldagai nagusiak: polisomniografia (lo-latentzia, lo-denbora osoa, lokartu ostean esnatuta pasatutako denbora, irazartzeen kopurua eta lo-fase bakoitzean pasatutako denbora neurtzeko), entzefalograma (aktibitate espektrola neurtzeko), LSEQ eskala (lo-kalitatea (QOS), lo geratzeko zailtasuna (GTS), esnatzean gertatzen den ajea (AFS) eta goizeko alerta maila (BFW) neurtzeko), CFF (begen kliskatzen fusio kritikoaren atalasea) eta LPS eskala egunean zeharreko errendimendua RRT (errekonozimendu erreazio denbora), MRT (erreazio motoreen denbora) eta TRT (erreazio denbora osoa) bidez neurtzeko.</p>	<p>Melatoninak lo-latentzia laburtu zuen (P < 0,05). Aztertutako gainontzeko parametroi, aktibitate espektrolari eta lo-kalitateari dagokien ez zen ezberdintasun esanguratsurik antzematen. Hala ere, azkeneko hiru egunetan lo-kalitatean antzemandako hobekuntza handiagoa izan zen melatoninarekin tratatutako taldean (P < 0,05). MRT, RRT eta TRT parametroetan, ez zen ezberdintasun esanguratsurik antzematen melatonina eta plazeboaren artean. Azkenik, melatoninak CFF-aren maiztasuna handitu zuen plazeboarekin konparatuta (P < 0,05). Aldagai guztiak berriz aztertu ziren tratamendua eten eta 3 astera, lekturaren kasuan, tratamendua eten eta 3 astera, melatoninak lagarren loaldia laburtu zuen (P < 0,05). LSEQ eta polisomniografia bidez neurtutako gainontzeko lo-parametroei dagokien ez zen ezberdintasun esanguratsurik topatu melatonina eta plazeboaren artean. Bestetik, tratamendua hartzeari utzi eta 3 astera CFF-aren maiztasuna handiagoa izan zen melatoninarekin tratatutako taldean (P < 0,05).</p>

Egilea eta urtea; herrialdea	Lagnaren tamaina eta ezaugarriak	Esku-hartzea, faseak/taldeak eta iraupena	Aldagaiak	Emitza nagusiak
(7) Munday <i>et al.</i> (2005); Estatu Batuak	N = 13 Loezin mota: Lo-fase atzeratuaren sindromea. Batez besteko adina 28,15 urte. % 61,54 gizon eta % 38,46 emakume	Melatonina 0,3 mg edo 3 mg. Faseak eta taldeak: — Fase basala: 7 egun tratamendurik gabe. — 1. fasea: melatonina 0,3 mg (N = 5), melatonina 3 mg (N = 4) edo plazeboa (N = 4) 2 astetan zehar. — 2. fasea: melatonina edo plazeboa aurreko fasean baino ordu bete lehenago 2 astetan zehar. — Tratamendu osteko ebaluazioa: 7 egun. Iraupen osoa: 6 aste.	Aldagai nagusiak: Gaueko melatonina endogenoaren maila gorena (Dim Light Melatonin Onset, DLMO) mailak listuan eta lo-egunerokoak (esnatze ordua, lo-hasiara, iratzartzeak gauetan zehar, lo-denbora osoa, lo-latentzia eta lo-efizientzia neurtzeko).	Melatoninaren bi dosiek DLMO mailak lortzeko denbora aurreratu zuten plazeboarekin konparatuta ($P < 0,005$). Gainera, melatoninaren administrazioa zenbat eta goizago gertatu, orduan eta handiago izan zen fasearen aurrerapena ($P < 0,005$). Ez zen ezberdintasun esanguratsunik antzeman lo-egunerokoan bidez neurtutako gainontzeko aldagaietan: lo-hasteran, gaueko iratzartzetan, lo-denbora osoan, lo-latentzian eta lo-efizientzian.
(8) Sadeghniai-Haghighi <i>et al.</i> (2008); Iran	N = 118 Loezin mota: Gaueko lan txandekin erlazionaturako lo zailtasuna. Batez besteko adina 30 urte. % 19,8 Gizon eta % 80,2 emakume.	Melatonina 5 mg Faseak: — 1. fasea: melatonina 5 mg edo plazeboa egun batean. — Garbiketa fasea: plazeboa 4 egun. — 2. fasea: melatonina jaso zutenek lehenengo fasean plazeboan jasotzen dute eta plazeboan jaso zutenek melatonina egun batean. Iraupen osoa: 6 egun.	Aldagai nagusiak: galdetegiak (lo-latentzia, lo-kalitatea, lo geratzeko zailtasuna, lo-denbora osoa, iratzartzeak loan zehar, lo mantentzeko zailtasuna eta goizegi esnatzeko arazoa neurtzeko).	Melatoninak lo-latentzia murriztu zuen plazeboarekin konparatuta ($P < 0,05$). Era berean, lo-kalitatea eta lo geratzeko zailtasuna ere hobetu zituen ($P < 0,05$). Lo-denbora osoan, iratzartzeen kopuruan, lo mantentzeko zailtasunean eta goizegi esnatzean ez zen ezberdintasunik antzeman plazebo eta melatoninaren artean.

Egilea eta urtea; herrialdea	Laginarean tamaina eta ezaugarriak	Esku-hartzea, faseak/taldeak eta iraupena	Aldagaiak	Emaitza nagusiak
<p>(9) Spitzer <i>et al.</i> (1999); Estatu Batuak</p>	<p>N = 257 Loezin mota: Jet lag sindromea. Batez besteko adina 44 urte. % 79 gizon eta % 21 emakume.</p>	<p>Melatonina 0,5 mg edo 5 mg oheratzean. Melatonina 0,5 mg ordutegi aldakorrean. Taldeak: — Melatonina 5 mg ohera- tzean 6 egunetan (N = 70). — Melatonina 0,5 mg ohera- tzean 6 egunetan (N = 70). — Melatonina 0,5 mg egunero ordu bete lehenago arratsal- dean hasiz 6 egunetan zehar (N = 63). — Plazebooa soilik N = 54. Iraupen osoa: 6 egun.</p>	<p>Aldagai nagusia: Columbia Jet Lag Scale (jet lag puntuazioa, egunean zeha- rreko lo-kuluxka denbora, lo-latentzia, iratzartzeen kopurua eta lo-denbora osoa neurtzeko).</p>	<p>Emaitza nagusiak <i>Jet lag</i> puntuazioan, egunean zeharreko lo-ku- luxketan, lo-latentzian, iratzartzeen kopuruan eta lo-denbora osoan ez zen ezberdintasun esanguratsurik antzeman tratamendu ezberdi- nen artean.</p>

Egilea eta urtea; herrialdea	Lagnaren tamaina eta ezaugarriak	Esku-hartzea, faseak/taldeak eta iraupena	Aldagaiak	Emitatze nagusiak
<p>(10) Wade <i>et al.</i> (2010); Erresuma Batua</p>	<p>N = 791 Loezin mota: Insomnio primarioa DSM IV ren arabera. Adina: 18 eta 80 urte bitartean. Gizon eta emakumeak.</p>	<p>Askapen luzeko melatonina 2 mg. Faseak: — Fase basala: plazeboa 2 astean zehar (N = 791). — 1. fasea: melatonina 2 mg (N = 395) edo plazeboa (N = 396) hiru astean zehar. — 2. fasea: melatonina jaso zutenek melatoninarekin jarraitzen dute (N = 358) eta plazeboa jaso zutenek zorizko esleipena jaso zuten berriz ere eta melatonina (N = 176) edo plazeboa (N = 177) jasotzen dute 26 astean zehar. — Azkeneko fasea: guztiak plazeboa jaso zuten 2 astean zehar. Iraupen osoa: 33 aste.</p>	<p>Aldagai nagusiak: lo-egunerokoak (lo-latentzia neurtzeko) Bigarren mailako aldagaiak: lo-egunerokoak (lo-maintentzea, lo-denbora osoa, lo hasieraren ordua, esnatze ordua, goizeko alerta maila, lo-kalitatea eta esnatzean berritze sententzia neurtzeko), PSQI (lo-kalitatea neurtzeko), WHO-5 (bizi kalitatea neurtzeko), CGI (hobekuntza klinikoa neurtzeko) eta Tyrer galdetza (erretiratze efektuak neurtzeko).</p>	<p>Kanporatze maila baxuak zituzten <65 urteko pazienteengan ez zen ezberdintasun esanguratsurik ikusi melatonina 3 astean zehar hartu zutenen eta plazeboa hartu zutenen artean lo-egunerokoan bidez neurtutako aldagaian; baina bai lo-kalitatean (P < 0,01) eta bizi-kalitatean (P < 0,05). ≥65 urteko pazienteen kasuan, aldiz, melatonina jaso zutenek hobekuntzak izan zituzten bai lo-latentzian, baita loaren mantentzean eta kalitatean ere (P < 0,05). Epe luzeko tratamenduari dagokionez, kanporatze maila baxuak zituzten <65 urteko pazienteengan lo-denbora luzeagoa antzeman zen melatonina jaso zuten taldean, plazeboarekin alderatuta (P < 0,05). Gamera, PSQI, WHO-5 eta CGI eskaletan lortutako puntuazioak hobetu ziren (P < 0,05) eta lo-latentzia hobetu zen modu esanguratsuan plazeboarekin alderatuta (P < 0,05). ≥ 65 urteko pazienteen kasuan ere, lo-latentzia laburragoa izan zen melatonina jaso zuten taldean (P < 0,005). < 65 urtekoetan lo-kalitatean, goizeko alerta mailan eta CGI eskalan lortutako puntuazioak hobetu ziren melatonina jaso zuten taldean (P < 0,05). Azkenik, erretiratze efektuei dagokienez ez zen ezberdintasun esanguratsurik antzeman bi taldeen artean.</p>

Egilea eta urtea; herrialdea	Laginararen tamaina eta ezaugarriak	Esku-hartzea, faseak/aldiak eta iraupena	Aldagaiak	Emaitza nagusiak
(11) Zhdanova <i>et al.</i> (2001); Estatu Batuak	N = 15 Ondo lo egiten zuten pazienteak. N = 15. Adinarekin erlazionaturako insomnioa. >50 urteko gizon eta emakumeak.	Melatonina 0,1 mg, 0,3 mg edo 3 mg Faseak: — Aste bakoitietan: tratamen- dua (melatonina edo plaze- boa). — Aste bikoitietan: garbiketa plazeboarekin. Iraupen osoa: 5 aste.	Aldagai nagusiak: Polisomniografia (lo- efizientzia, lo-latentzia, lo-fase bako- itzean pasatako denbora, REM loa, lo- denbora osoa eta iratzartzeen kopurua neurtzeko). Bigarren mailako aldagaia: melatonina endogenoaren mailak.	Paziente osasuntsuengan ez zen desberdinta- sunik aurkitu lo-efizientzian melatonina eta plazeboaren artean. Loezina zuten pazienteen- gan, aldiz, melatoninaren hiru dosiek lo-efi- zientzia hobetu zuten modu esanguratsuan (P < 0,05) eta hobekuntzarik nabariena 0,3 mg -ko dosiak eragin zuen (P < 0,005). Gainera, lo-denbora osoan, iratzartzeen kopuruan, lo- latentzian, REM loan edota loaldi bakoitzean igarotako denboran ez zen ezberdintasunik aurkitu, ez paziente osasuntsuengan ezta loe- zina zutenengan ere.

5. EZTABAIDA

Entsegu klinikoetan melatoninak loezinean zuen eragina aztertzeko nazioartean balioztatutako eskala ezberdinak erabili ziren. Horien artean, LSEQ eskala erabili zen loaren kalitatea neurtzeko [21, 22] eta PSQI, loaren asaldura orokorra neurtzeko [23, 24]. Kasu batzuetan pazienteen lo-egunerokoak ere erabili ziren [24, 25]. Aldagai horietaz gain, ikerketa batzuetan aldagai objektiboagoak (polisomniografia) erabili zituzten [22, 23, 26, 27], horrela emaitzei berme handiagoa emateko.

Polisomniografia lo-parametroak objektiboki neurtzeko erreferentziatzeko metodoa (ingelesez «gold standard») da. Hala ere, berariazko ekipamendua behar duen teknika konplexua da eta ohiko loa oztopa dezake [28, 29]. MSLT beste metodo objektiboa da eta erreferentziatzeko da lo-latentzia neurtzeko, baina hainbat ikertzailek kritikatu dute haren baliozkotasuna [30, 31]. Metodo objektiboen mugak direla eta, azterlan batzuek metodo subjektiboak erabiltzen dituzte loa baloratzeko. Metodo subjektiboen artean, lo-egunerokoak dira ikerketetan gehien erabiltzen diren baliabideak; izan ere, «lo-eguneroko adostua» garatu da modu estandarizatuan loezina baloratzeko [32, 33]. LSEQ eta PSQI galdetegiak ere hainbat baldintzatan balidatuta daude [11, 34], baina lo-egunerokoak baino gutxiago erabiltzen dira.

Lehen mailako loezinari dagokionez, melatoninak loaren hobekuntza eragin zuela ikusi zen baliabide desberdinen bidez: LSEQ eskala, QOS (lo-kalitatea), BFW (hurrengo eguneko alerta maila) [21, 22], CFF [22], PSQI eta lo-egunerokoak [24]. Hobekuntza hori, gainera, goizeko alerta mailaren, bizi kalitatearen eta egoera emozionalaren hobetzearekin bat zetorren [24]. Almeida Montes *et al.*-en ikerketan, aldiz, eskalez eta lo-egunerokoez gain, polisomniografia ere erabili zuten lo-efizientzia eta lo-latentzia neurtzeko eta ez zuten ezberdintasun esanguratsurik aurkitu melatonina eta plazeboaren artean. Neurketa objektiboagoa erabiltzea alderdi positiboa da eta beste ikerketekiko desberdintasuna azal dezake. Dena dela, posible ere bada erabilitako melatoninaren dosiak emaitzen desberdintasunen oinarrian egotea. Izan ere, entsegu kliniko gehienek askapen luzeko melatoninaren 2 mg-ko dosia erabili zuten [21, 22, 24]. Almeida Montes *et al.*-en kasuan, aldiz, 0,3 eta 1 mg-ko dosiak erabili ziren. Gainera, saio kliniko gehienetan 3 astean zehar luzatu zen melatoninaren tratamendua [21, 22, 24] eta Almeida Montes *et al.*-en kasuan, aldiz, pazienteek dosi bakoitzaren aste bakarreko tratamendua jaso zuten. Azkenik, Almeida Montes *et al.*-en saioan pazienteen kopurua txikia izan zen (N = 10), beste ikerketetan paziente kopurua handiagoa izan zen bitartean.

Aipaturiko desberdintasun horietaz gain, entseguen artean pazienteen adinean ere bazeuden ezberdintasunak. Lemoine *et al.* eta Luthringer *et al.*-en kasuetan, 55 urtetik gorako pertsonak ziren eta Almeida Montes *et al.*-ek eta Wade *et al.*-ek paziente gazteagoak ere bildu zituzten. Gai-

nera, Wade *et al.*-en kasuan aztertutako aldagaiak adin tarteen arabera bereizi ziren. Beraz, ebidentzien arabera, badirudi melatoninak lehen mailako loezinean duen eraginkortasunaren eta pazienteen adinaren artean erlazioa dagoela epe laburreko tratamenduan. Izan ere, 55 urtetik gorako pazienteengan melatonina eraginkorra dela frogatu da. Epe luzeko tratamenduan, aldiz, adin tarte guztietan lo-denbora osoa, lo-latentzia eta PSQIn, WHO-5en eta CGIn lortutako puntuazioak hobetu ziren.

Loezin zehatzekin egindako saio klinikoei dagokienez, Zhdanova *et al.*-en saioan adinarekin erlazioatutako loezina zuten pazienteengan melatoninak polisomniografia bidez neurtutako lo-efizientzia hobetu zuen; baina gainerako aldagaietan ez zen ezberdintasunik aurkitu. Kasu honetan, tratamenduaren iraupena aste bakarrekoa izan zen eta gainera, paziente kopurua urria zen ($N = 15$). Aipatzekoa ere bada, polisomniografia bidez egindako ikerketetan, melatoninak ez zuela lo-arkitektura aldatu [23, 26, 27]. Luthringer *et al.*-ek, aldiz, melatoninak laugarren loaldia laburtzen zuela ikusi zuten tratamendua eten eta 3 astera [22]. Beraz, ebidentzia gehien arabera, neurri objetiboekin egindako ikerketetan melatoninak ez du lo-arkitektura aldatzen. Aldiz, bentzodiazepinek zein Z-hipnotikoek uhin geldoen iraupena laburtzen dute.

Mantentze loezinaren ildoan, Lushington *et al.*-en ikerketan, melatoninak MSLT bidez neurtutako lo-latentzian hobekuntza eragin zuen. Hala ere, gainerako aldagaiak aztertzeko erabilitako GVA eskalan ez zen eraginik ikusi. Ikerketa honetan paziente gutxi erabili ziren ($N = 22$) eta guztiak emakume postmenopausikoak ziren; eta datu horiek, ikerketaren ondorioak populazioari orokortzeko muga izan daitezke.

Gaueko lan txandekin erlazioatutako loezinari dagokionez, ikerketek emaitza kontrajarriak aurkezten dituzte. James *et al.*-en ikerketan melatoninak lo-egunerokoetan eta VAS eskalen bidez neurtutako umore eta lan errendimenduan ez zuen eraginik erakutsi. Hala ere, aztertutako paziente kopurua urria izan zen ($N = 24$). Sadeghniaat-Haghighi *et al.*-en ikerketan, aldiz, melatoninak galdetegi subjektiboan bidez aztertutako lo-latentzia, lokalitatea eta lo geratzeko zailtasuna hobetu zituen. Kasu honetan gainera, paziente kopurua handiagoa izan zen ($N = 118$).

Loaldi atzeratuaren sindromean, melatoninak erritmo zirkadianoaren aurreratzea eragiten du eta honek, lokartzeko orduan eragina eduki dezake. Izan ere, DLMOren aurreratzea eragiten zuela ikusi zen Munday *et al.*-en ikerketan. Gainera, aurreratzea melatoninaren administrazio orduarekin erlazioatuta zegoen. Hala ere, aztertutako gainerako aldagaietan melatoninak ez zuen eraginik izan. Berriki, Auld *et al.*-en metaanalisian, melatoninak loaldi atzeratuaren sindromea zuten pazienteen lo-latentzia murrizten zuela ikusi zen [35]. Hala ere, Munday *et al.*-en kasuan bezala, ez zen eragin esanguratsurik aurkitu gainontzeko parametroetan.

*Jet lag*aren kasuan, Spitzer *et al.*-en ikerketan ez zen ezberdintasunik antzeman melatoninina eta plazeboaren artean [36]. Dena dela, badira *jet lag*ean melatoninaren eragina baieztatu duten beste ikerketa batzuk. Adibidez, Suhner *et al.*-ek [37] frogatu zuten melatoninak lo-kalitatea hobetzen eta lo-latentzia laburtzen zuela. Gainera, Paul *et al.*-ek [38] proposatu zuten melatoninina erabilgarria izan zitekeela ordu-eremu berri batera moldatzeko. Gure ikerlanaren hitz gako gisa «jet lag syndrome» erabili genuen eta hori izan daiteke aipaturiko bi artikulua gure bilaketetan agertu ez izanaren arrazoia. Aipatzekoa da berriki Espainian melatoninina duen farmakoa bat (Melatonite®) baimendu dela *jet laga* tratatzeko.

REM fase laburrarekin erlazionatutako loezinean, melatoninina Kunz *et al.*-en ikerketan eraginkorra izan zen, bai polisomniografia bidez neurtutako aldagai objektiboetan bai PSQI eta CGI eskalen bidez neurtutako aldagai subjektiboetan. Beraz, esan dezakegu melatoninak eragindako loaren hobekuntzak bizi-kalitatea eta eguneko disfuntzioaren hobekuntzarekin bat datozela. Ikerketaren bigarren fasean, aurreko fasean baino hobekuntza txikiagoa antzeman zen baina esanguratsua izan zen. Ondorioz, badirudi melatoninaren efektuek bere administrazio unean baino denbora luzeagoan irauten dutela.

Azkenik, aipatzekoak ere badira gure ikerlanak izan ditzakeen mugak. Alde batetik, ingelesez zeuden ikerketak bakarrik izan ditugu kontuan. Ebidentzia garrantzitsuenak ingelesez argitaratuta badaude ere, litekeena da, beste hizkuntzetan ere ebidentzia interesgarriak egotea. Bestetik, badira EHUKo zein Osakidetzako liburutegietan lortu ezin izan ditugun artikulua ere.

6. ONDORIOAK

Melatoninina eraginkorra da 55 urtetik gorako pazienteengan lehen mailako loezina arintzeko 2 mg-ko dosian eta gutxienez 3 astean zehar administratzen denean, baina ez beste adineko pazienteengan, dosi baxuagoetan edota loezin mota zehatz batzuetarako erabiltzean. Izan ere, aipaturiko kasu horietan melatoninaren erabilera ez dago ebidentzietan oinarrituta. Interesgarria izango litzateke melatoninak izan dezakeen eraginkortasunari buruzko ikerketa gehiago egitea adin talde ezberdinetan, loezin mota ezberdinetan eta epe luzera; horrela indikazioak hobe zehazteko. Izan ere, baliteke segurtasun hobea izanik, melatoninina gaur egun loezina tratatzeko gehien erabilitako farmakoen alternatiba erakargarri bihurtzea.

BIBLIOGRAFIA

- [1] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2013. *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.^a ed. (DSM-5)*. Arlington (VA), Washington, DC.
- [2] ÁLAMO GONZÁLEZ, C., ALONSO ÁLVAREZ, M. L., CAÑELLAS DOLS, F., MARTÍN ÁGUEDA, B., PÉREZ DÍAZ, H., ROMERO SANTO-TOMÁS, O., TERÁN SANTOS, J. 2016. *Guía Del Insomnio*. Sociedad Española del Sueño.
- [3] MORIN, C. M., BENCA, R. 2012. «Chronic insomnia». *The Lancet*, **379**, 1129-1141.
- [4] MORGENTHALER, T., KRAMER, M., ALESSI, C., FRIEDMAN, L., BOEHLECKE, B., BROWN, T., COLEMAN, J., KAPUR, V., LEE-CHIONG, T., OWENS, J., PANCER, J., SWICK, T. 2006. «Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: An update. An American Academy of Sleep Medicine Report». *Sleep*, **29**, 1415-1419.
- [5] DOERR, J. P., HIRSCHER, V., RIEMANN, D., VODERHOLZER, U. 2010. «Disturbances of slow-wave sleep and psychiatric disorders». *Nervenarzt*, **81**, 347-354.
- [6] ÁLAMO, C., LÓPEZ-MUÑOZ, F., CUENCA, E. Tratado SET de Trastornos Adictivos. Editorial Médica Panamericana 2006, pp. 194-211.
- [7] WILSON, S., ANDERSON, K., BALDWIN, D., DIJK, D. J., ESPIE, A., ESPIE, C., GRINGRAS, P., KRYSAL, A., NUTT, D., SELSICK, H., SHARPLEY, A. 2019. «British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update». *Journal of Psychopharmacology*, **33**, 923-947.
- [8] RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J. M., HENDERSON, G. Rang y Dale. Farmacología. Elsevier, Madrid 2012, pp. 471-472.
- [9] EKMEKIOGLU, C. 2006. «Melatonin receptors in humans: Biological role and clinical relevance». *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **60**, 97-108.
- [10] TORDJMAN, S., CHOKRON, S., DELORME, R., CHARRIER, A., BELLISSANT, E., JAAFARI, N., FOUGEROU, C., DEL VALLE BESSONE, C., FAJRELDINES, H. D., DE BARBOZA, G. E. D., TOLOSA DE TALAMONI, N. G., ALLEMANDI, D. A., CARPENTIERI, A. R., QUINTEROS, D. A., GHAREGHANI, M., SCAVO, L., JAND, Y., FARHADI, N., SADEGHI, H., GHANBARI, A., MONDELLO, S., ARNOULT, D., GHARAGHANI, S., ZIBARA, K., PERDANA. 2019. «Protective role of melatonin on retinal ganglionar cell: In vitro an in vivo evidences». *Life Sciences*, **15**, 1689-1699.
- [11] TARRASCH, R., LAUDON, M., ZISAPEL, N. 2003. «Cross-cultural validation of the Leeds sleep evaluation questionnaire (LSEQ) in insomnia patients». *Human Psychopharmacology*, **18**, 603-610.
- [12] BUYSSE, D. J., ANCOLI-ISRAEL, S., EDINGER, J. D., LICHSTEIN, K. L., MORIN, C. M. 2006. «Recommendations for a standard research assessment of insomnia». *Sleep*, **29**, 1155-1173.
- [13] CARSKADON, M., RECHTSCHAFFEN, A. in: Kryger, M., Roth, T., Dement, W. (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine*. New York 1983, pp. 665-683.

- [14] HINDMARCH, I. 1994. «Instrumental assessment of psychomotor functions and the effects of psychotropic drugs». *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **89**, 49-52.
- [15] MONK, T. H. 1989. «A visual analogue scale technique to measure global vigor and affect». *Psychiatry Research*, **27**, 89-99.
- [16] FOLKARD, S., ARENDT, J., CLARK, M. 1993. «Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? some preliminary findings». *Chronobiology International*, **10**, 315-320.
- [17] GUY, W. 1976. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rockville: Department of Health, Education, and Welfare.
- [18] TYRER, P., MURPHY, S., RILEY, P. 1990. «The benzodiazepine withdrawal symptom questionnaire». *Journal of Affective Disorders*, **19**, 53-61.
- [19] AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS), https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07392003/FT_07392003.pdf.
- [20] JADAD, A. R., MOORE, R. A., CARROLL, D., JENKINSON, C., REYNOLDS, D. J. M., GAVAGHAN, D. J., MCQUAY, H. J. 1996. «Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?». *Controlled Clinical Trials*, **17**, 1-12.
- [21] LEMOINE, P., NIR, T., LAUDON, M., ZISAPEL, N. 2007. «Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects». *Journal of Sleep Research*, **16**, 372-380.
- [22] LUTHRINGER, R., MUZET, M., ZISAPEL, N., STANER, L. 2009. «The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia». *International Clinical Psychopharmacology*, **24**, 239-249.
- [23] KUNZ, D., MAHLBERG, R., MÜLLER, C., TILMANN, A., BES, F. 2004. «Melatonin in Patients with Reduced REM Sleep Duration: Two Randomized Controlled Trials». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **89**, 128-134.
- [24] WADE, A. G., FORD, I., CRAWFORD, G., MCCONNACHIE, A., NIR, T., LAUDON, M., ZISAPEL, N. 2010. «Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: A randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety». *BMC Medicine*, **8**, 1-18.
- [25] JAMES, M., TREMEA, M. O., JONES, J. S., KROHMER, J. R. 1998. «Can melatonin improve adaptation to night shift?». *American Journal of Emergency Medicine*, **16**, 367-370.
- [26] ALMEIDA MONTES, L. G., ONTIVEROS URIBE, M. P., CORTÉS SOTRES, J., HEINZE MARTIN, G. 2003. «Treatment of primary insomnia with melatonin: A double-blind, placebo-controlled, crossover study». *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, **28**, 191-196.
- [27] ZHDANOVA, I. V., WURTMAN, R. J., REGAN, M. M., TAYLOR, J. A., SHI, J. P., LECLAIR, O. U. 2001. «Melatonin treatment for age-related insomnia». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **86**, 4727-4730.

- [28] DRESLER, M., SPOORMAKER, V. I., BEITINGER, P., CZISCH, M., KIMURA, M., STEIGER, A., HOLSBOER, F. 2014. «Neuroscience-driven discovery and development of sleep therapeutics». *Pharmacology and Therapeutics*, **141**, 300-334.
- [29] MALLINSON, D. C., KAMENETSKY, M. E., HAGEN, E. W., PEPPARD, P. E. 2019. «Subjective sleep measurement: Comparing sleep diary to questionnaire». *Nature and Science of Sleep*, **11**, 197-206.
- [30] BARATEAU, L., LOPEZ, R., FRANCHI, J. A. M., DAUVILLIERS, Y. 2017. «Hypersomnolence, Hypersomnia, and Mood Disorders». *Current Psychiatry Reports*, **19**, 1-11.
- [31] PLANTE, D. T., COOK, J. D., PRAIRIE, M. L. 2020. «Multimodal assessment increases objective identification of hypersomnolence in patients referred for multiple sleep latency testing». *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **16**, 1241-1248.
- [32] CARNEY, C. E., BUYSSE, D. J., ANCOLI-ISRAEL, S., EDINGER, J. D., KRYSZAL, A. D., LICHSTEIN, K. L., MORIN, C. M. 2012. «The consensus sleep diary: Standardizing prospective sleep self-monitoring». *Sleep*, **35**, 287-302.
- [33] MAICH, K. H. G., LACHOWSKI, A. M., CARNEY, C. E. 2018. «Psychometric Properties of the Consensus Sleep Diary in Those With Insomnia Disorder». *Behavioral Sleep Medicine*, **16**, 117-134.
- [34] MOLLAYEVA, T., THURAIRAJAH, P., BURTON, K., MOLLAYEVA, S., SHAPIRO, C. M., COLANTONIO, A. 2016. «The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis». *Sleep Medicine Reviews*, **25**, 52-73.
- [35] AULD, F., MASCHAUER, E. L., MORRISON, I., SKENE, D. J., RIHA, R. L. 2017. «Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders». *Sleep Medicine Reviews*, **34**, 10-22.
- [36] SPITZER, R. L., TERMAN, M., WILLIAMS, J. B. W., TERMAN, J. S., MALT, U. F., SINGER, F., LEWY, A. J. 1999. «Jet lag: Clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial». *American Journal of Psychiatry*, **156**, 1392-1396.
- [37] SUHNER, A., SCHLAGENHAUF, P., JOHNSON, R., TSCHOPP, A., STEFFEN, R. 1998. «Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag». *Chronobiology International*, **15**, 655-666.
- [38] PAUL, M. A., MILLER, J. C., GRAY, G. W., LOVE, R. J., LIEBERMAN, H. R., ARENDT, J. 2010. «Melatonin treatment for eastward and westward travel preparation». *Psychopharmacology*, **208**, 377-386.