

CRONOBIOLOGÍA EN ENDOCRINOLOGÍA

D. P. Cardinali

danielcardinali@fibertel.com.ar

Las funciones biológicas se intensifican y atenúan en ciclos de periodicidad diaria y anual. Esta situación no refleja la simple respuesta pasiva del organismo ante los cambios cíclicos ambientales. Por el contrario, éstos son el resultado de ritmos endógenos, es decir, de una capacidad intrínseca para detectar y predecir los cambios temporales con objeto de optimizar la adaptación (1).

Como la Tierra rota sobre su eje, ella presenta dos ambientes bien definidos: la luz y la oscuridad. Como el eje de rotación de la Tierra está inclinado, la duración relativa de los períodos de luz y oscuridad cambia durante el año. Como consecuencia del proceso de la evolución, los seres vivientes han respondido ante estas dos situaciones desarrollando mecanismos específicos de predicción para adaptarse exitosamente.

Éste es el origen de los ritmos biológicos que se repiten cada 24 horas (circadianos, del latín *circa*, aproximadamente, y *dies*, día) y de los ritmos anuales, que oscilan sistemáticamente con las estaciones del año. Por lo tanto, cuando los animales cambian entre modos diurnos, nocturnos o estacionales de conducta no están meramente respondiendo a las condiciones externas de luz/oscuridad. Por el contrario, responden a señales generadas por un marcapasos interno, sincronizado con los ciclos de rotación de la Tierra, que anticipa las transiciones entre el día y la noche, y desencadena cambios fisiológicos y conductuales acordes con ellas. De esta forma, el marcapasos cerebral crea un “día” y una “noche” dentro del organismo, a modo de espejo del mundo exterior. Un reciente trabajo demuestra la influencia del ciclo lunar (aproximadamente 29,5 días) sobre el ritmo sueño/vigilia (2). Con la Luna llena, las ondas δ en el electroencefalograma (EEG) (estadio N3) se reducen 30%, se tarda cinco minutos más en conciliar el sueño y se duerme

en total 20 minutos menos. El efecto de la fase lunar se ejerce sobre el sueño humano aun en aquellos individuos que no prestan atención a la Luna y ni siquiera conocen cuál es la fase lunar de ese día.

La racionalidad de esta estructura temporal está relacionada con la homeostasis, es decir, con los mecanismos que capacitan a nuestro cuerpo para mantener el equilibrio del medio interno en respuesta a variaciones ambientales. Tales variaciones pueden afectar el balance fisiológico y así generar respuestas adaptativas que restablezcan el equilibrio y que cubren el amplio rango desde lo genómico hasta lo conductual. A este repertorio completo de respuestas adaptativas se lo llama *homeostasis reactiva*.

Existen, además de estas modificaciones imprevistas del medio ambiente, otras repetitivas que pueden anticiparse, como la duración del día y la noche. Estas claves periódicas ambientales generan señales endógenas que anticipan la esperada variación y facilitan la velocidad y eficiencia de la adaptación. Constituyen otro tipo de homeostasis, la *homeostasis predictiva*. Demos un ejemplo: todos los días, unas horas antes del despertar, nuestro sistema cardiovascular comienza a prepararse para el importante cambio de posición corporal que acaecerá horas después. Así aumenta la presión arterial y cambia la regulación vascular, aunque no se haya desencadenado ningún estímulo que justifique esta respuesta (3).

En lugar de relacionarse a factores externos, el ritmo de sueño/vigilia está regulado por un marcapasos interno, o “reloj biológico”. La existencia de este reloj biológico se demuestra en situaciones de aislamiento. En ausencia de señales temporales ambientales (un reloj, ruidos, televisión, etc.) el ritmo sueño/vigilia aún persiste, con una distribución de aproximadamente 2/3 del día en vigilia y 1/3 de sueño. La princi-

pal diferencia es que en aislamiento el ritmo ya no es exactamente de 24 horas, sino que pasa a ser de unas 25 horas. Se trata de un ritmo “circadiano” (de *circa*, alrededor) de 24 horas (figura 1).

Hoy está establecido que los mecanismos del reloj son genómicos y en los últimos años ha habido un

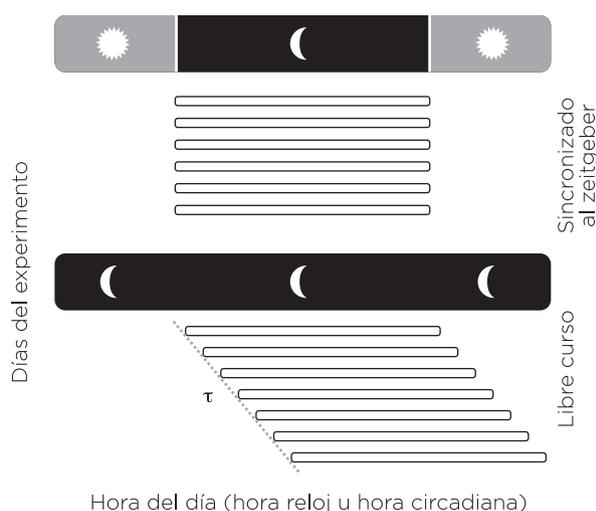


Figura 1. Un hamster en oscuridad permanente seguirá manifestando su actividad en su noche biológica (barras horizontales) de un ritmo cercano pero no exactamente de 24 horas.

gran progreso en la elucidación de las bases moleculares del reloj circadiano. Existen ritmos circadianos en la expresión de genes en todo el reino animal y en el vegetal, y a cada nivel de organización. Como existe una homología notable entre los genes involucrados desde la *Drosophila* hasta los seres humanos, puede decirse que estos genes hablan un “idioma común”, tan común como el del código genético (figura 2).

En los organismos pluricelulares la expresión genómica circadiana individual de cada célula requiere ser sincronizada por una estructura jerárquicamente superior a fin de dar origen a los distintos ritmos circadianos. En los mamíferos existe evidencia de que una región del hipotálamo anterior, los núcleos supraquiasmáticos, constituye el marcapasos central para los ritmos circadianos. Estos núcleos, que contienen unos pocos miles de neuronas en el hombre, tienen la propiedad de generar ritmos de 24 horas aun aislados del resto del cerebro. La integridad de estos núcleos es necesaria para la generación y el mantenimiento de los ritmos de 24 horas, así como para su sincronización por los ciclos de luz/oscuridad (figura 3) (3).

Es decir que, si bien las conductas complejas como el sueño, la vigilia o la alimentación involucran una gran cantidad de áreas cerebrales funcionando en red,

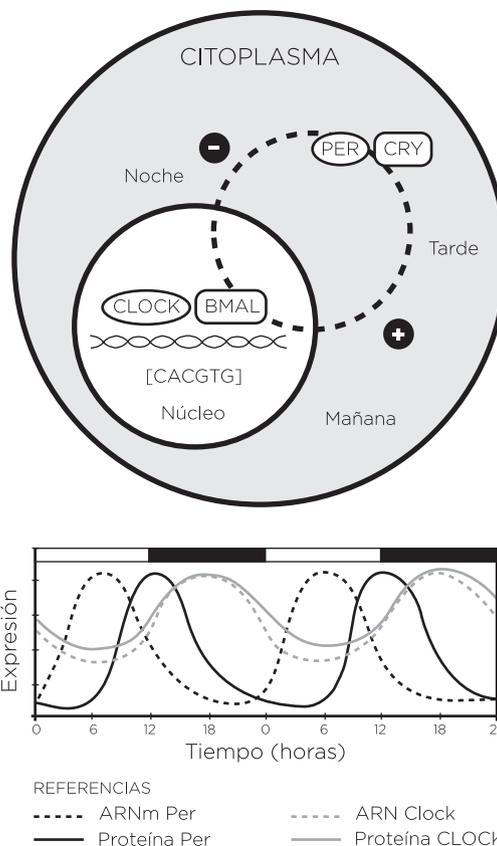


Figura 2. Modelo simplificado de los mecanismos intracelulares circadianos. El proceso comienza cuando las proteínas CLOCK and BMAL1 se dimerizan y desencadenan la transcripción de los genes *Per* (*Per1*, *Per2* y *Per3*) y *Cry* (*Cry1* y *Cry2*). *Per* y *Cry* se translocan al citoplasma y se traducen en sus respectivas proteínas, que aumentan a lo largo del día. Cuando las proteínas *PER* y *CRY* alcanzan un cierto nivel forman heterodímeros que entran en el núcleo y regulan negativamente la transcripción mediada por *CLOCK:BMAL1* de sus propios genes. Este proceso dura aproximadamente 24 horas (4).

en el caso de los ritmos circadianos la región cerebral participante es única y de volumen insignificante. Remedando a las oligarquías humanas, puede decirse que las “oligarquías neuronales” de los núcleos supraquiasmáticos controlan las oscilaciones genómicas de trillones de células del organismo, monopolizando tanto la información relevante originada en el medio ambiente (la recibida a través del haz retino-hipotalámico) como los medios de comunicación (los sistemas endocrino y nervioso autónomo) (figura 4).

Los NSQ tienen proyecciones hipotalámicas (endocrinas) y extrahipotalámicas de tipo conductual. Los efectos circadianos del NSQ se ejercen: a) sobre neuronas neuroendocrinas del núcleo paraventricular (NPV); b) sobre neuronas autonómicas del NPV; c) sobre estructuras hipotalámicas (sub NPV, hipo-

APARATO CIRCADIANO

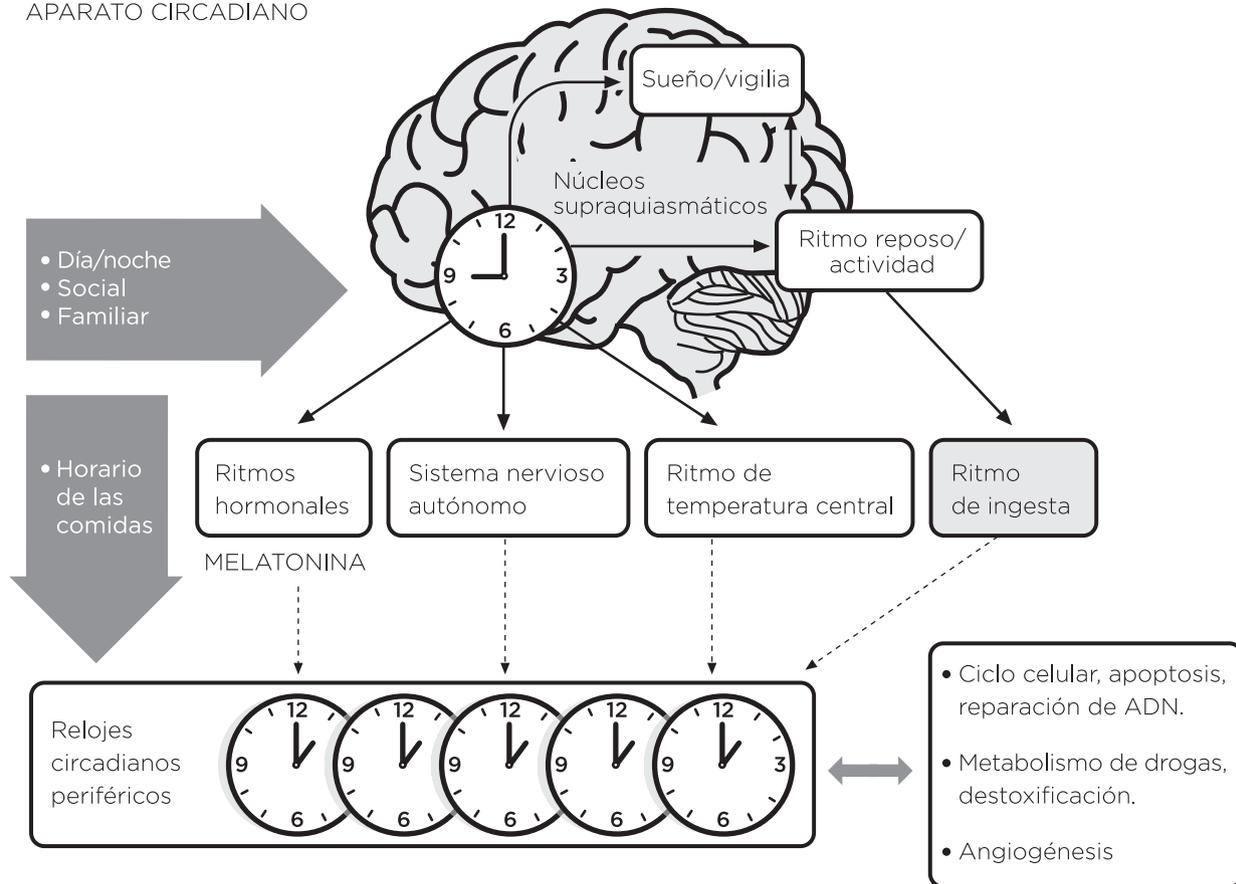


Figura 3. Representación esquemática del aparato circadiano. Se compone de un marcapasos hipotalámico, los núcleos supraquiasmáticos, el control de los dos grandes sistemas de comunicación del organismo (autonómico y endocrino) y de relojes moleculares en las células de todos los tejidos periféricos. Los relojes moleculares rítmicamente controlan el metabolismo celular, entre otros el ciclo celular, la apoptosis, la reparación del ADN, la angiogénesis y el metabolismo de fármacos durante un periodo de 24 horas. La principal señal de tiempo es proporcionada por los ciclos de luz/oscuridad y, secundariamente, por otros factores ambientales.

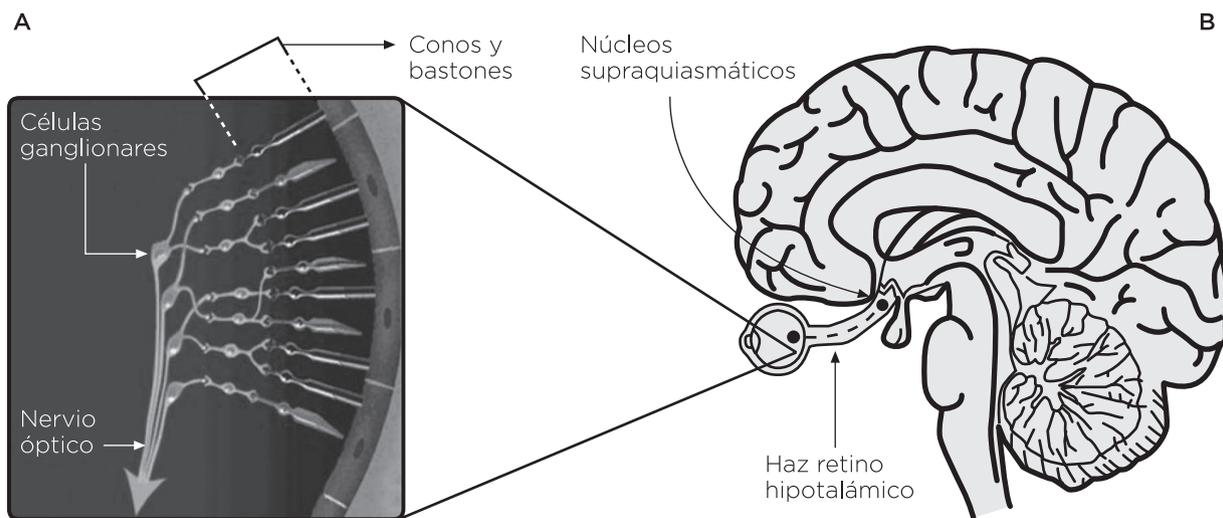


Figura 4. A. Los conos y bastones de la retina son los fotorreceptores del efecto visual de la luz mientras que un grupo de células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles son los fotorreceptores que permiten los reajustes del reloj biológico. B. Estas fibras ganglionares proyectan a través del haz retino-hipotalámico a los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo.

tálamo dorsomedial y área preóptica medial), intermediarias entre NSQ y las neuronas autonómicas y neuroendocrinas, y d) sobre estructuras extrahipotalámicas (cuerpo geniculado lateral, núcleo paraventricular talámico) para la sincronización de conductas hipotalámicas y de la actividad locomotriz (5).

En los mecanismos endocrinos juega una acción preponderante la melatonina, producto de la glándula pineal, que desempeña la función de “código químico de la noche” y que el prototipo de un nuevo tipo de fármacos con acción sobre el aparato circadiano, los cronobióticos (figura 5). Existen en el mercado análogos de la melatonina con esta actividad y una forma de liberación lenta de la melatonina ha sido aprobada para su uso en Europa por la European Medicines Agency (EMA).

EXPOLIAR EL SUEÑO NO ES GRATUITO

Los griegos llamaron al sueño “el hermano de la muerte”, porque pensaban que en el hombre dormido el alma abandonaba transitoriamente al cuerpo y vagaba por el mundo, es decir, cesaba la actividad cerebral. Se equivocaban; hoy sabemos que el sueño es un proceso: a) activo, siendo en muchas regiones cerebrales la actividad mayor que en la vigilia; b) complejo, compuesto por diferentes estados que se suceden cíclicamente, y c) endógeno, es decir, relativamente independiente de las condiciones externas.

La actividad del circuito tálamo-cortical es la determinante de los tres estadios funcionales: vigilia, sueño

lento y sueño REM, en que podemos encontrar a la actividad cerebral. Cada uno de estos estadios está caracterizado por el nivel de “compuerta” talámica que deja pasar o no la información sensorial ascendente. La vigilia y el sueño REM se caracterizan por una “compuerta abierta” que deja entrar información sensorial (exteroceptiva en la vigilia, interoceptiva en el sueño REM). En el sueño lento, la compuerta está cerrada y existe mínima entrada de información a la corteza cerebral.

LA SECRECIÓN DE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS ESTÁ BAJO EL CONTROL DE PROCESOS HOMEOSTÁTICOS REACTIVOS Y PREDICTIVOS

La homeostasis reactiva estudia el conjunto de reacciones que se ponen en marcha ante las modificaciones de variables fisiológicas necesarias para la vida. Los distintos mecanismos de contrarregulación hormonal son un ejemplo (3).

La homeostasis predictiva comprende los mecanismos anticipatorios que preceden a un fenómeno ambiental predecible temporalmente y que facilitan una mejor adaptación fisiológica ante ellos. Es de extrema utilidad para la supervivencia como especie el poseer un sistema de control de tiempo integrado en el propio organismo, que permita la predicción temporal, sin tener que depender de la lectura de señales externas. El reloj circadiano es ideal para cumplir con esta función: podríamos tener una idea suficientemente precisa de la hora del día

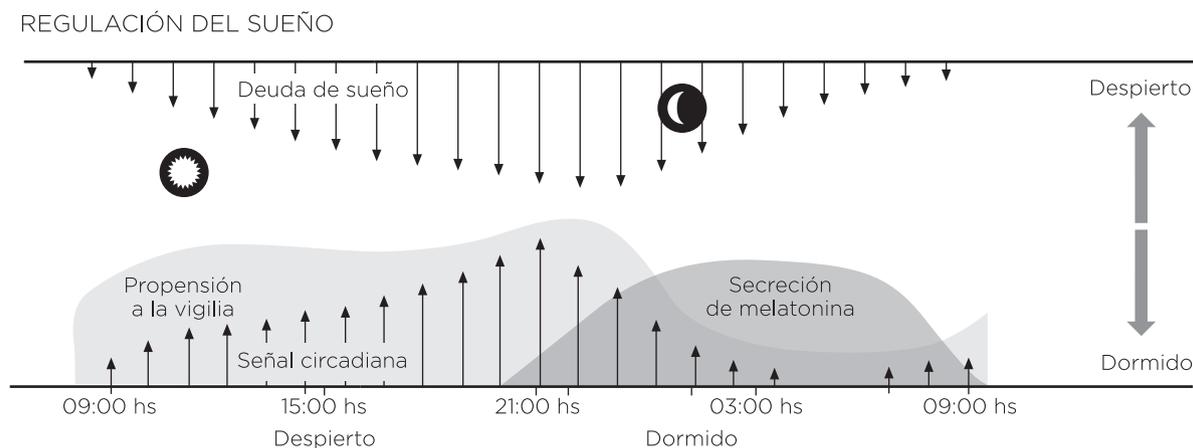


Figura 5. Existen dos mecanismos contrapuestos principales responsables del ritmo sueño/vigilia. (a) Un proceso determinado por la historia previa de sueño y vigilia del individuo. (b) Un proceso controlado por el reloj biológico central ubicado en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo; estos núcleos comandan los mecanismos promotores de la vigilia. A medida que avanza el día, la deuda de sueño aumenta y conduce a una mayor propensión a dormir. El cambio brusco en propensión al sueño hacia el final de la tarde se ha denominado “apertura de las puertas del sueño” y coincide con la secreción de la hormona pineal melatonina. La melatonina comienza a liberarse hacia las 18-19 horas y actúa por medio de receptores MT_1 sobre los NSQ reduciendo su actividad. A medida que el cuerpo se recupera durante el sueño, se alivia la presión homeostática de la deuda de sueño (3).

con sólo analizar nuestra estructura biológica periódica y sin consultar nuestro reloj de pulsera. Es decir, se ha creado un “día” y una “noche” dentro del organismo que permite optimizar nuestra adaptación (1).

La base de la homeostasis predictiva son los ritmos biológicos, por los que las diversas funciones fisiológicas, desde el crecimiento de una célula de la piel a las funciones psíquicas más complejas, presentan un “reloj” de alrededor de 24 horas y un “calendario” de duración anual. Se habla así de ritmos circadianos y de ritmos circanuales. El ritmo circadiano más conspicuo es el del sueño/vigilia.

Existen también otras oscilaciones biológicas, de diversos períodos (minutos, horas, días, meses), y distribución menos general que las circadianas y circanuales. Un ejemplo de estas variaciones son las ultradianas (de período menor a 24 horas) de secreción hormonal o las infradianas de 28 días, como el ciclo menstrual (1).

EL RITMO SUEÑO/VIGILIA PUEDE VERSE COMO LA SECUENCIA DE TRES ESTADOS CORPORALES IDENTIFICABLES POR SU HOMEOSTASIS

Un error común es identificar al sueño como un fenómeno exclusivo del SNC. En realidad, se trata de un programa fisiológico completo, diferente de la vigilia, y que comprende dos estados fisiológicos muy distintos de órganos y sistemas (sueño lento y sueño REM). Es como si viviéramos en tres cuerpos diferentes (vigilia, sueño lento y sueño REM) que deben necesariamente sucederse en forma armónica para asegurar el estado de salud (6) (figura 6).

Estimativamente, un hombre de 76 años (posible expectativa de vida en nuestra sociedad actual) que duerme unas 8 horas diarias ha vivido 50 años en el estado fisiológico de vigilia, 20 años en sueño lento y 6 años en sueño REM. Sin embargo, debe notarse que, habiéndose reducido las horas de sueño en 25% en los últimos 40 años (7, 8), el cálculo antedicho cambia ahora a una distribución de 56 años de vigilia, 15 años de sueño lento y 5 años de sueño REM. Vivimos así en una sociedad privada de sueño, y donde la configuración catabólica simpaticotónica de la vigilia se ha vuelto predominante a expensas de la configuración anabólica parasimpaticotónica del sueño lento. Esto tiene consecuencias evidentes para la salud, como lo son obesidad, hipertensión arterial y diabetes, así como las enfermedades neurodegenerativas (9, 10).

Dentro del programa fisiológico del sueño y la vigilia, la actividad del sistema endocrino presenta patentes características que los definen (11). Analizaremos a continuación este aspecto fundamental de la relación entre el sueño y el sistema endocrino (ver más detalles en el capítulo “Neurotransmisores y función endocrina”).

VIVIMOS EN TRES ESTADOS FISIOLÓGICOS

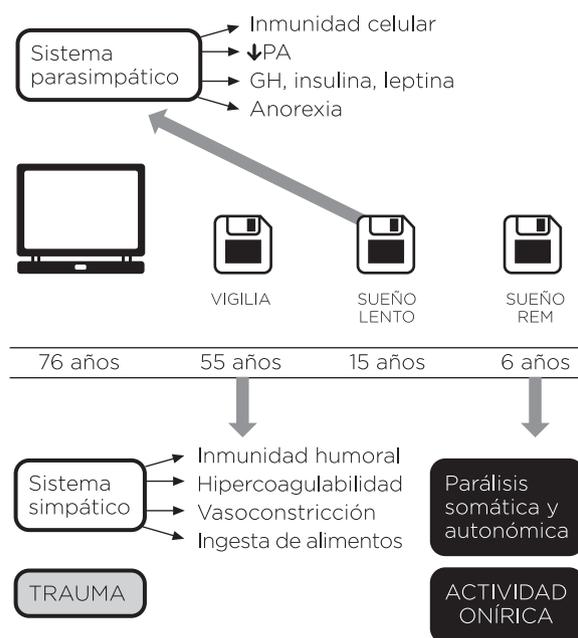


Figura 6. Las tres configuraciones corporales en que transcurre nuestra vida.

Los cambios de una hormona en circulación reconocen dos orígenes: 1) son reactivos ante perturbaciones circunstanciales del medio interno, por ejemplo, la liberación de somatotrofina (GH) ante la hipoglucemia, y tienden a corregir a la variable que transitoriamente salió de su margen normal de variación, y 2) son constitutivos, produciéndose con la misma periodicidad cada día y teniendo un doble mando de regulación: o dependen de los mecanismos predictivos circadianos regulados por los núcleos supraquiasmáticos (NSQ), como es el caso de cortisol, o dependen del mecanismo del homeostato del sueño, como es el caso de la GH (12).

Para la mayoría de las hormonas hipofisarias existe además un componente ultradiano de alrededor de 90 minutos de duración semejante a la alternancia sueño lento-sueño REM. Nótese que el período de 90 minutos de estos ritmos es un armónico de 24 horas, hecho que puede verificarse en numerosas funciones endocrinas y psicofísicas.

LA SECRECIÓN CONSTITUTIVA DE GH Y PROLACTINA ESTÁ CONTROLADA POR EL HOMEOSTATO SUEÑO/VIGILIA

Un diseño experimental de utilidad para discernir el tipo de control de la secreción constitutiva de una hormona es el muestreo de sangre frecuente (cada 20

minutos) durante el sueño normal (día 1), la privación de sueño por una noche (día 2) y la recuperación del sueño perdido a partir de las 11 de la mañana del día 3 (figura 7) (12). La GH se secreta siempre que se detecte sueño estadio N3, es decir en la primera parte de la noche del día 1 y durante el sueño de recuperación del día 3 (figura 7).

Es sabido desde hace más de treinta años que la secreción de GH se estimula durante el sueño. En los adultos jóvenes normales, el perfil de GH circulante durante el día consiste en concentraciones bajas estables interrumpidas por pulsos secretorios ultradianos o por respuestas reactivas ante estímulos de su secreción (ejercicio, hipoglucemia, etc.). En los varones adultos jóvenes normales, la mayor parte de la secreción diaria de GH (> 70 %) ocurre poco después de iniciarse el sueño, durante el sueño lento estadio N3 (figura 8). En mujeres jóvenes, existen además pulsos durante el día que son más frecuentes y de amplitud superior al de los hombres, relacionados con los estrógenos (figura 8).

A partir de los 50-60 años ya no existe liberación constitutiva de GH, lo que es responsable de la pérdida de masa magra muscular (unos 2 kg por década) a partir de esa edad; esto coincide con la desaparición del sueño de ondas lentas (figura 9). La alteración primaria mayor que explica la hiposecreción de GH en la vejez es el aumento de secreción de somatostatina hipotalámica (12).

En los adultos jóvenes normales, el perfil en circulación de prolactina se caracteriza por una elevación nocturna inmediatamente después del comienzo del sueño y culminando alrededor de la mitad de la noche, semejante a lo observado para la GH (figura 10). El comienzo del sueño, acompañado de la

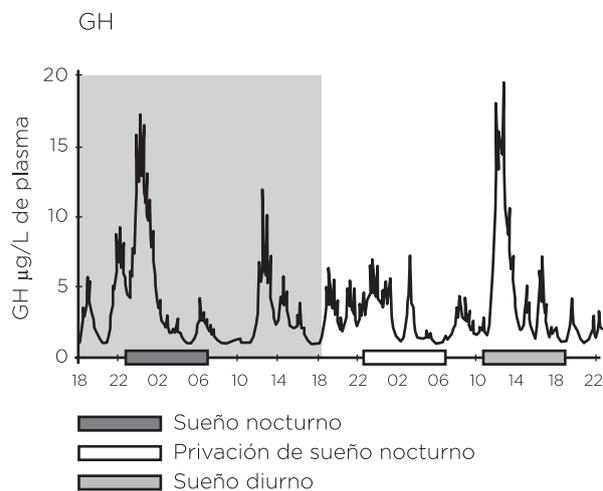


Figura 7. Ejemplo de ritmo circadiano hormonal controlado por el homeostato del sueño. Se muestra el ritmo de 24 horas de GH plasmática durante un período de 53 horas, incluyendo las 8 horas de sueño nocturno (barra gris oscuro), 28 horas de vigilia continua (nocturna: barra blanca) y 8 horas de sueño durante el día (barra gris claro). El área sombreada corresponde a las condiciones normales del período de 24 horas. La barra vertical en cada punto de tiempo representa el SEM. La organización temporal de la secreción de GH está regulada principalmente por el homeostato del sueño, por lo que una variación en el período de sueño se acompaña de modificación de la secreción de GH.

Fuente: modificada de (12).

presencia de sueño lento profundo, tiene un efecto liberador de prolactina cualquiera sea el momento del día en que se da. Este hecho vincula la secreción de prolactina con el proceso homeostático del sueño. Sin embargo, la amplitud del pico de prolactina es menor cuando el sueño se da fuera del horario

JÓVENES / ADULTOS

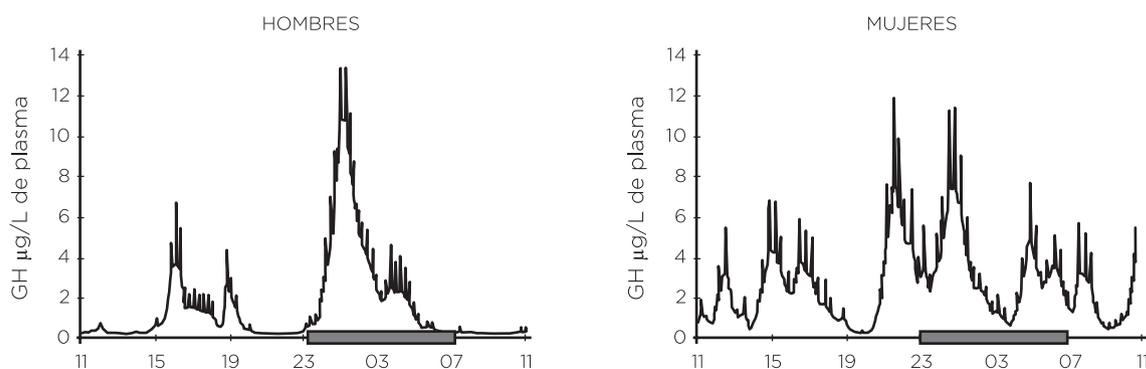


Figura 8. Secreción de GH en un grupo de hombres y mujeres jóvenes. La barra gris oscuro es el período de sueño. Los hombres tienen la mayor parte de su secreción de GH durante el sueño; en las mujeres, los pulsos secretorios durante el día son más comunes (12).

CORRELACIÓN DEL SUEÑO DE ONDAS LENTAS CON LA SECRECIÓN DE GH EN FUNCIÓN DE LA EDAD

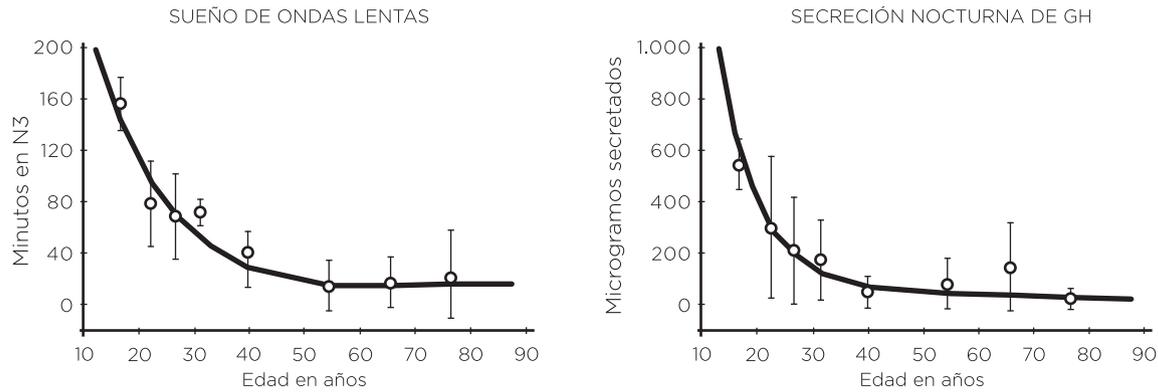


Figura 9. Patrones de cantidad de sueño de ondas lentas (fase N3) y secreción nocturna de GH en el envejecimiento, obtenido en 102 voluntarios sanos hombres, entre 18 y 83 años. La GH disminuye con la edad en paralelo a la cantidad de sueño de ondas lentas (12).

nocturno, lo que indica que también la secreción de prolactina es influida en parte por el ritmo circadiano. Este componente circadiano secundario es mucho más pronunciado en las mujeres que en los hombres (13). La secreción de prolactina tiene una posible función en el control circadiano del sueño REM y en la cantidad de sueño estadio N3 el que aumenta en pacientes con hiperprolactinemia y en mujeres lactantes.

En síntesis, la liberación de GH y prolactina está íntimamente vinculada con el sueño lento profundo. Así, las alteraciones como las apneas o el sueño empobrecido del geronte cursan con bajo nivel nocturno o supresión de la liberación de GH y prolactina. Los cambios en la amplitud de la señal del homeostato, evaluados por las disminuciones exponenciales del sueño lento y de la secreción de GH y prolactina, y del marcapasos circadiano, evaluado por las modificaciones de sueño REM y de los perfiles secretorios de glucocorticoides y de melatonina, se manifiestan a partir de la mitad de la vida (13).

LA SECRECIÓN CONSTITUTIVA DE CORTISOL Y MELATONINA ESTÁ CONTROLADA POR EL RELOJ CIRCADIANO

En los organismos pluricelulares la expresión genómica circadiana individual de cada célula requiere ser sincronizada por una estructura jerárquicamente superior a fin de dar origen a los distintos ritmos circadianos (1). En los mamíferos, una región del hipotálamo anterior, los NSQ, constituye el marcapasos central para los ritmos circadianos. La integridad de estos núcleos es necesaria para la generación y el man-



Figura 10. Se muestra el ritmo de 24 horas de prolactina plasmática durante un periodo de 53 horas, incluyendo las 8 horas de sueño nocturno (barra gris oscuro), 28 horas de vigilia continua (nocturna: barra blanca), y 8 horas de sueño durante el día (barra gris claro). El área sombreada corresponde a las condiciones normales del periodo de 24 horas. La barra vertical en cada punto de tiempo representa el SEM. La organización temporal de la secreción de prolactina está regulada principalmente por el homeostato del sueño (13).

tenimiento de los ritmos de 24 horas, así como para su sincronización por los ciclos de luz/oscuridad (14).

En la figura 11 se muestra la conducta del cortisol durante el sueño normal (día 1), la privación de sueño por una noche (día 2) y la recuperación del sueño perdido a partir de las 11 de la mañana del día 3. A diferencia de la GH, el cortisol se secreta en la fase establecida por el reloj circadiano precediendo al des-

pertar, haya o no haya habido sueño. Si con el correr de los días se mantiene el mismo esquema de sueño/vigilia (como ocurre en un trabajador en turno nocturno, [15]), se producirá la adecuación del máximo del cortisol a la nueva situación.

Los cambios de 24 horas en los perfiles circulares de cortisol, que se observan aun en ausencia de sueño, reflejan el control circadiano de la secreción de ACTH, resultado de los cambios periódicos en el nivel de estímulo pituitario por CRH (16). En el joven, el cortisol plasmático muestra un máximo al principio de la mañana (alrededor de las 7-8 horas) seguido por un período prolongado de niveles mínimos centrado alrededor de medianoche y una elevación abrupta durante la parte más tardía de la noche. Este perfil está controlado por el marcapasos circadiano a través de la modulación de la amplitud de pulsos secretorios. Las conexiones indirectas de los NSQ con las neuronas CRH del núcleo paraventricular del hipotálamo explican este efecto.

Como puede verse en la figura 12, existen también efectos moduladores ejercidos por el homeostato del ritmo sueño/vigilia. En individuos privados de sueño la liberación de cortisol no es la misma que se ve en los individuos no privados de sueño. De hecho, el co-



Figura 11. Ejemplo de ritmo circadiano hormonal controlado por el reloj circadiano. Se muestra el ritmo de 24 horas de cortisol plasmático durante un período de 53 horas, incluyendo las 8 horas de sueño nocturno (barra gris oscuro), 28 horas de vigilia continua (nocturna: barra blanca) y 8 horas de sueño durante el día (barra gris claro). El área sombreada corresponde a las condiciones normales del período de 24 horas. La barra vertical en cada punto de tiempo representa el SEM. El cortisol plasmático permanece en gran medida sincronizado con la hora del reloj, incluso cuando el sueño se desplaza, lo que indica un papel predominante de la ritmicidad circadiana en el control del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (16).

mienzo del sueño esta consistentemente asociado con una inhibición de la secreción del cortisol (17). Este efecto inhibitorio de sueño aparece relacionado con la fase no-REM. Recíprocamente, durante la segunda parte de la noche, los despertares y particularmente el último REM es seguido de forma consistente por episodios de secreción de cortisol.

Los niveles de cortisol son mayores en hombres jóvenes que en mujeres jóvenes y la ritmicidad diurna se conserva aunque el individuo envejezca. Las alteraciones de los perfiles del cortisol en mayores de 50 años consisten en un aumento moderado de la secreción total en cada uno de los sexos. A los 80 años los niveles basales del cortisol en relación con los jóvenes aumentan un 20-50%, más en mujeres que en hombres, por lo que los niveles se igualan en ambos sexos. Típicamente, el mínimo (nadir) del ritmo de cortisol en un individuo de más de 70 años es superior al de un adulto joven. Existe también un avance de fase del ritmo de cortisol con la edad.

Estudios en animales y en clínica humana han indicado importantes efectos neurodegenerativos de la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal sobre todo a niveles del hipocampo, que son más pronunciados en el nadir del ritmo que en su cresta. Por lo tanto, elevaciones aun modestas del cortisol vespertino facilitan el desarrollo de perturbaciones asociadas con el exceso de glucocorticoides, como el déficit de memoria y la resistencia a la insulina asociadas con la vejez.

De la misma forma que el cortisol, el ritmo diario de secreción de melatonina permanece en condiciones de privación de sueño (figura 13). La concentración plasmática de melatonina tiene valores máximos nocturnos que oscilan entre 100 y 200 pg/ml y mínimos durante el día (10-30 pg/ml), en humanos. En el hombre, el pico de secreción de melatonina no tiene relación con la fase de sueño (18).

La variación luz/oscuridad en la síntesis de melatonina es el hecho esencial que explica la participación de la glándula en la fisiología de los ritmos biológicos. La función de la melatonina es doble: por un lado, “abre las puertas del sueño” al inhibir la actividad promotora de la vigilia de los NSQ al caer la tarde (figura 5) (19). A su vez, la melatonina es la “hormona de la oscuridad”, código químico de la duración de la noche, habiéndose establecido el papel de la glándula pineal en la transmisión de información luminosa al sistema neuroendocrino. La melatonina representa una “manecilla” del reloj biológico en el sentido que responde a señales provenientes del NSQ y que la variación temporal del ritmo de melatonina indica el estado del reloj, tanto en términos de fase (horario en el reloj interno en relación con el horario externo) como de amplitud (20).

DURANTE LA PRIVACIÓN DE SUEÑO LA SECRECIÓN NOCTURNA DE CORTISOL ES MAYOR

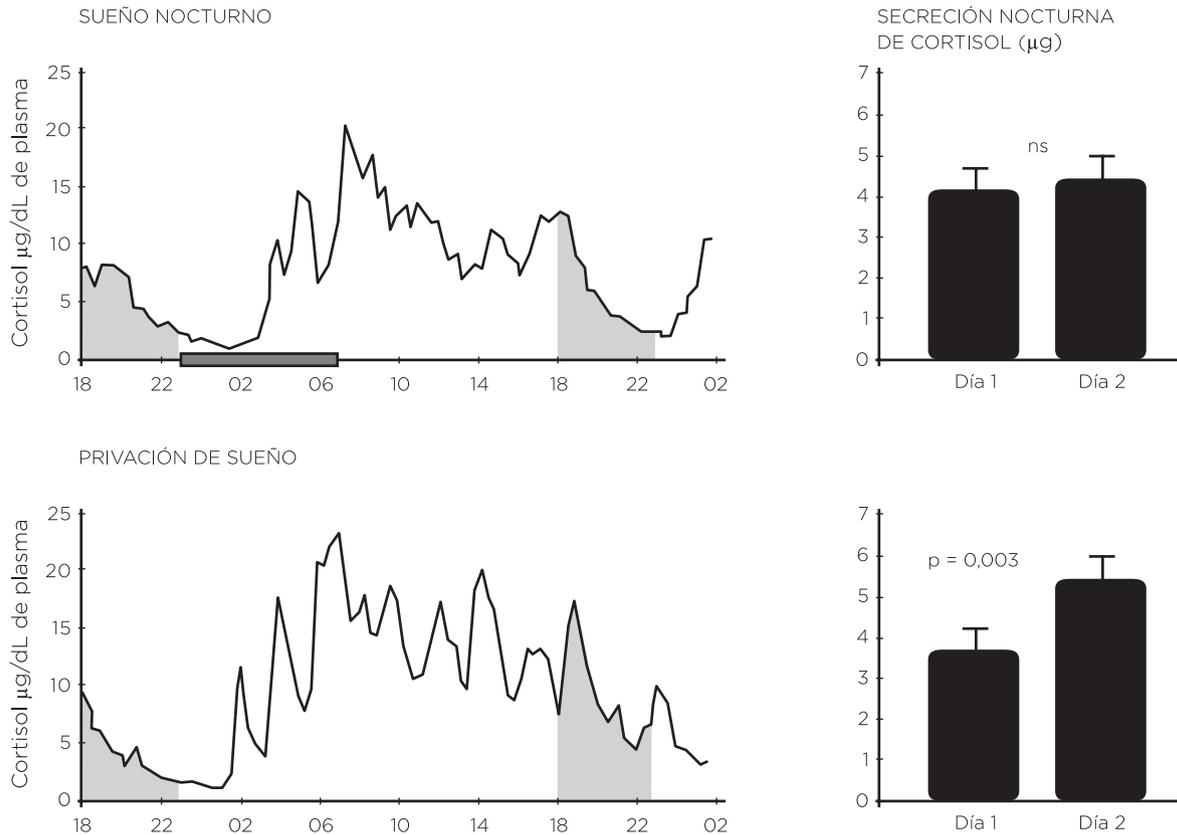


Figura 12. Durante la privación del sueño, el cortisol nocturno es mayor. Perfiles de cortisol en plasma en dos grupos de sujetos jóvenes sanos durante un periodo de 32 horas de sueño normal (panel superior) y la privación del sueño (panel inferior) (13).

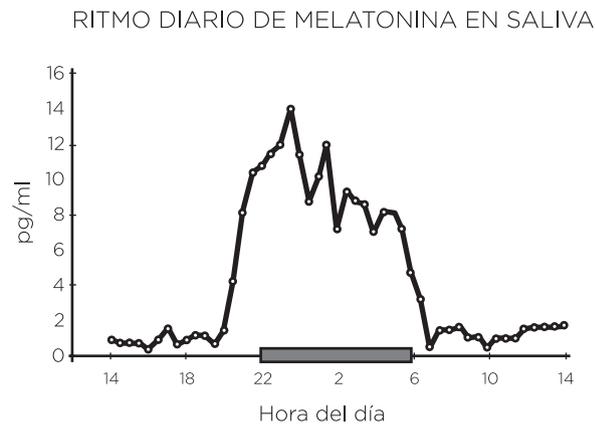


Figura 13. Ritmo de 24 horas en melatonina salival en un voluntario de 25 años. Durante la evaluación, el sujeto permaneció despierto en una posición semirreclinada con poca luz (< 10 lux) y las muestras de saliva se recogieron a intervalos de 30 minutos para medir melatonina por ELISA (datos no publicados).

Sobre la base de sus propiedades cinéticas, especificidad y localización, se han identificado distintos receptores para la melatonina tanto en el SNC como en la periferia. Se han clonado los receptores MT_1 y MT_2 (21), todos ellos pertenecientes a la superfamilia de receptores de membrana asociados con proteínas G. Estos receptores median la inhibición por melatonina de la adenilato ciclasa (y, en el caso del receptor MT_2 , de la guanilato ciclasa) y participan en la acción de la melatonina sobre la fase y amplitud de los ritmos circadianos. Por su liposolubilidad la melatonina atraviesa las membranas y se asocia con proteínas citoplasmáticas como calmodulina y tubulina, con importantes cambios en el citoesqueleto (22). Por último, la melatonina accede al núcleo celular donde también se han descrito sitios receptores, no totalmente identificados aún. El receptor nuclear de la melatonina pertenece a la superfamilia de los receptores huérfanos RZR/ROR y participa en la inmunomodulación (23).

Tanto en el citoplasma como en el núcleo celular la

melatonina tiene importantes efectos antioxidantes y de scavenger (barredor) de radicales libres, en gran parte independientes de receptor (23). Estos efectos se ejercen de tres maneras: 1) la melatonina tiene actividad de scavenger; 2) la melatonina se metaboliza a otros compuestos de gran actividad antioxidante, y 3) la melatonina es un antioxidante indirecto, estimulando la síntesis de enzimas antioxidantes e inhibiendo la de enzimas prooxidantes. Existe también un efecto antiapoptótico y citoprotector de la melatonina ejercido en condiciones de isquemia (no relacionado con radicales libres) y atribuibles a una actividad estabilizadora de la membrana mitocondrial (24).

Ha sido eficaz la aplicación terapéutica de la melatonina en los trastornos circadianos del sueño (20). En dosis de 3-5 mg diarios mantiene la sincronización del ritmo circadiano a un ciclo de 24 horas también en personas que viven en condiciones capaces de inducir un ritmo en libre curso. En sujetos ciegos con ambliopía completa ha sido posible estabilizar y sincronizar el ciclo sueño/vigilia a un período de 24 horas suministrándoles melatonina, mejorando el sueño y el estado de ánimo. En adultos mayores normales y en pacientes dementes con desincronización del ciclo sueño/vigilia la administración de melatonina reduce la variabilidad en la hora de inicio del sueño. El efecto de desplazamiento de la fase por la melatonina es también suficiente para explicar su efectividad como tratamiento de los trastornos del sueño secundarios a alteraciones circadianas, como el jet lag (25) o el síndrome de retardo de fase del sueño (20).

La determinación de la acción hipnótica de la melatonina administrada durante el día y su comparación con la benzodiazepina (BZP) triazolam ha indicado que una dosis de 6 mg de melatonina posee el mismo efecto hipnótico que 0,125 mg de triazolam (26). En otro estudio controlado con placebo a doble ciego con un diseño cruzado incluyendo temazepam (20 mg), la actividad hipnótica de la melatonina en horas tempranas de la tarde (en ausencia de melatonina endógena) fue similar a la del temazepam (27).

En Europa, más y más las autoridades sanitarias están iniciando políticas y recomendaciones con el fin de disminuir el consumo de BZP y de drogas Z con actividad en el receptor de BZP. Sin embargo, las campañas no han tenido en general éxito y, a pesar de las directrices y recomendaciones nacionales, el uso de estas drogas ha seguido en aumento. Como resultado de observaciones básicas y clínicas de nuestro grupo de investigación en que la administración de melatonina fue efectiva para interrumpir o reducir el consumo de BZP en pacientes usuarios crónicos (28, 29) la eficacia de la melatonina para reducir el consumo de BZP ha adquirido gran relevancia. En un estudio retrospectivo de los datos de prescripción de

melatonina de una base de datos longitudinal alemana se incluyeron a todos los pacientes que la utilizaron en el período abril de 2008-febrero de 2009. De los 512 pacientes elegibles, 112 (22 %) eran usuarios de BZP/drogas Z. Aproximadamente un tercio de los pacientes interrumpieron el tratamiento con dichas drogas después de la administración de melatonina, avalando así los efectos observados tempranamente en nuestro laboratorio (30).

Otro estudio farmacoepidemiológico tuvo como objetivo analizar y evaluar el impacto de la disponibilidad en el mercado de melatonina en las campañas para reducir el consumo de BZP/drogas Z vigentes en varios países europeos. En su conclusión se destaca que las campañas fracasaron cuando no se asociaron con la disponibilidad y reembolso de melatonina como agente de reemplazo (31).

Los niveles de melatonina pineal declinan con la edad. Así, una situación habitual donde la melatonina puede tener efecto beneficioso es en el insomnio relacionado con el envejecimiento. El efecto de la melatonina sobre la polisomnografía de pacientes insomnes fue determinado en varios estudios (por ejemplo, [32]). En insomnes de mediana edad y gerontes que utilizaron preparados de liberación inmediata y liberación controlada 30 minutos antes de acostarse, los registros polisomnográficos y la actigrafía del sueño mostraron que la melatonina acorta la latencia para el sueño. No hubo correlación entre la producción previa de melatonina y la respuesta al metoxindol. Esta acción está avalada por metaanálisis (33, 34). Una preparación de liberación lenta de melatonina (Circadin®, Lundbeck) ha sido aprobada por la EMEA para su uso en los trastornos del sueño en gerontes.

La secreción disminuida de melatonina en pacientes dementes está bien documentada. Además, se observa una correlación significativa entre la anomalía en el ciclo sueño/vigilia, el deterioro cognitivo y el descenso en la secreción de melatonina (35). En el hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) se observa un incremento en la inmunoreactividad al receptor de melatonina MT_1 , atribuida a una regulación en más secundaria a la disminución de los niveles circulantes de melatonina. Los niveles post mórtem de melatonina en líquido cefalorraquídeo ventricular cerebral están disminuidos en los adultos mayores con cambios neuropatológicos incipientes de EA en la corteza temporal, donde habitualmente comienzan las lesiones de esta enfermedad (36). Estudios en distintos laboratorios, entre ellos el nuestro, han respaldado la eficacia de la melatonina en el tratamiento de los pacientes con EA. La administración de melatonina 30 minutos antes del sueño nocturno, fototerapia por la mañana, restricción del tiempo transcurrido en la cama y actividad física

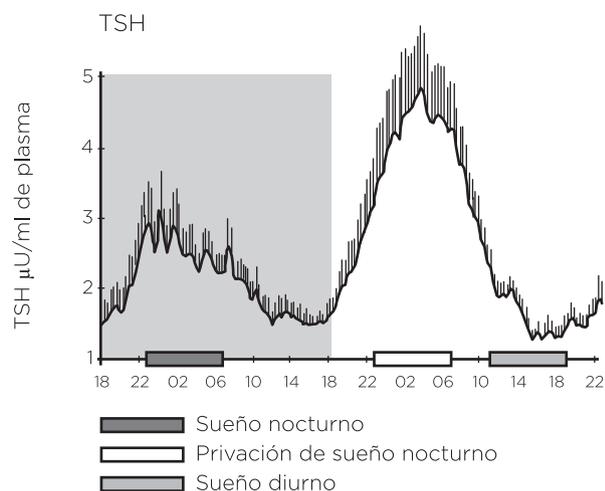


Figura 14. Se muestra el ritmo de 24 horas de TSH plasmática durante un período de 53 horas, incluyendo las 8 horas de sueño nocturno (barra gris oscuro), 28 horas de vigilia continua (nocturna: barra blanca) y 8 horas de sueño durante el día (barra gris claro). El área sombreada corresponde a las condiciones normales del período de 24 horas. La barra vertical en cada punto de tiempo representa el SEM. La elevación nocturna de TSH en plasma permanece sincronizada con la hora del reloj, incluso cuando se desplaza el horario de sueño. El efecto del sueño nocturno es una inhibición de la secreción de TSH que se reduce por la privación del sueño, lo que resulta en un aumento de TSH. Los efectos inhibidores de sueño sobre la secreción de TSH dependen de la hora del día. El sueño durante el día no altera significativamente los niveles de TSH, que ya son bajos en ese momento del día, debido a la influencia circadiana (13).

durante el día constituyen una terapéutica eficaz en el manejo de los trastornos del ciclo sueño/vigilia en enfermos con EA (37, 38).

La demostración de una relación directa entre la melatonina y el trastorno bioquímico en la EA fue hecha en ratones transgénicos, con amiloidosis similar a la observada en el Alzheimer. La melatonina inhibió la elevación esperada de depósitos amiloides, reduciendo la nitración anormal de las proteínas e incrementando la supervivencia de los ratones transgénicos tratados (39). Debido a todo esto, se recomienda el uso temprano de la melatonina en pacientes que presentan deterioro cognitivo mínimo, un cuadro inicial que progresa a EA en un 13-15% por año. En nuestro laboratorio hemos obtenido evidencia del efecto preventivo de la melatonina en estas etapas tempranas de deterioro cognitivo mínimo (40, 42).

La reciente introducción de dos análogos de la melatonina: ramelteon (Rozerem®, Takeda) y agomelatina (Valdoxan®, Servier) como representantes de hipnóticos de acción específica sobre los NSQ ha abierto un nuevo capítulo en la medicina del sueño (43). En particular, la agomelatina constituye una nueva medi-

cación antidepressiva que combina el agonismo sobre receptores MT_1 y MT_2 con cierta actividad antagonista de receptores $5HT_{2C}$.

LA SECRECIÓN CONSTITUTIVA DE TIROTROFINA (TSH) ESTÁ CONTROLADA TANTO POR EL HOMEOSTATO SUEÑO/VIGILIA COMO POR EL RELOJ CIRCADIANO

El ritmo diario de TSH comprende niveles bajos durante el día y relativamente estables, seguidos en adultos jóvenes por una elevación nocturna que empieza en horas de la tarde y alcanza su máximo precediendo al sueño (figura 14). Esta elevación vespertina indica la existencia de un control circadiano. Recíprocamente, el declive en los niveles de TSH luego del comienzo del sueño refleja una influencia inhibitoria del homeostato del sueño en la secreción de TSH. De hecho, durante la privación de sueño, la disminución nocturna de TSH no se observa y los niveles continúan aumentando hasta la mitad del período de sueño (11). La elevación nocturna de TSH en plasma permanece sincronizada con la hora del reloj, incluso cuando se desplaza el horario de sueño (figura 14).

La inhibición de TSH está relacionada con las fases de sueño lento. Recíprocamente, el sueño REM se asocia frecuentemente con incrementos de TSH. La inhibición de TSH por el sueño lento ilustra la interacción entre el sueño y la ritmicidad circadiana. El envejecimiento se asocia con una disminución progresiva en la secreción de TSH por disminución en la amplitud, y no de la frecuencia, de pulsos secretorios.

Los perfiles secretorios de 24 horas de cortisol, TSH, prolactina y GH se alteran significativamente en los trabajadores nocturnos (figura 15).

EXISTEN RITMOS DIARIOS PARA LA MAYORÍA DE LAS HORMONAS EN CIRCULACIÓN

Numerosas son las hormonas que los presentan (11). Por ejemplo, la leptina (de actividad anoréxica) presenta valores máximos durante el sueño. Está regulada por el homeostato sueño/vigilia y presenta una correlación negativa con el ACTH y cortisol. La ghrelina es secretada por el estómago, tiene actividad oréxica y la ingesta de comida suprime su secreción. Los valores medios del día son mayores que en la noche, y durante la noche los niveles de la primera parte son superiores a los de la segunda. El aumento de leptina es el responsable de la supresión del apetito durante el sueño. Coincidente con esta regulación de la secreción de leptina, la insulina se libera durante

TRABAJOS EN TURNOS:
EJEMPLO DE ALTERACIÓN CONSTITUTIVA
DE LA SECRECIÓN HORMONAL

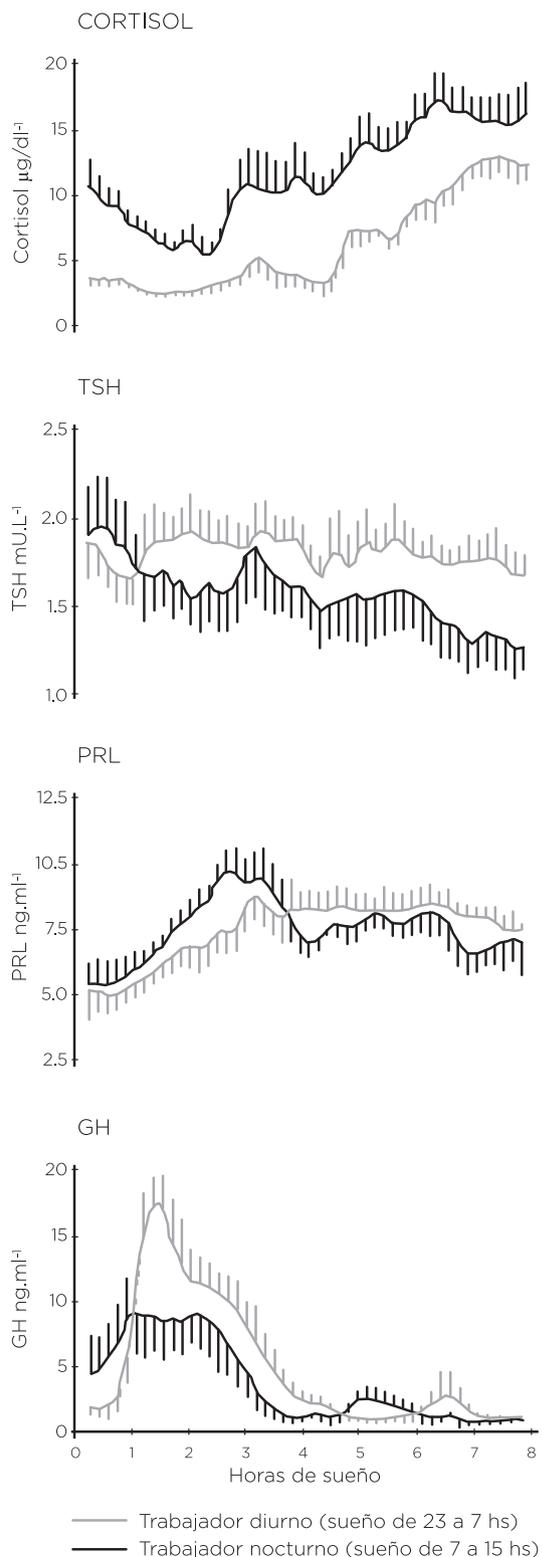
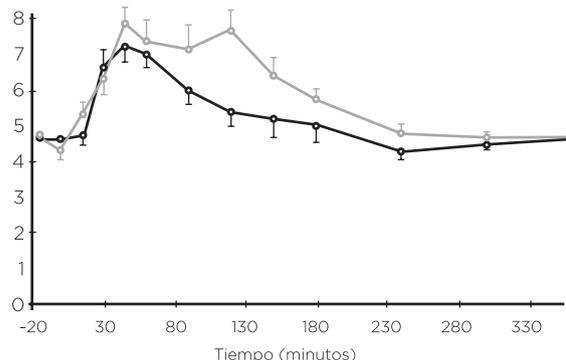


Figura 15. Disturbios de los ritmos circadianos en secreción hormonal en trabajadores en turnos.
Fuente: modificada de (13).

PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

A GLUCOSA



B INSULINA

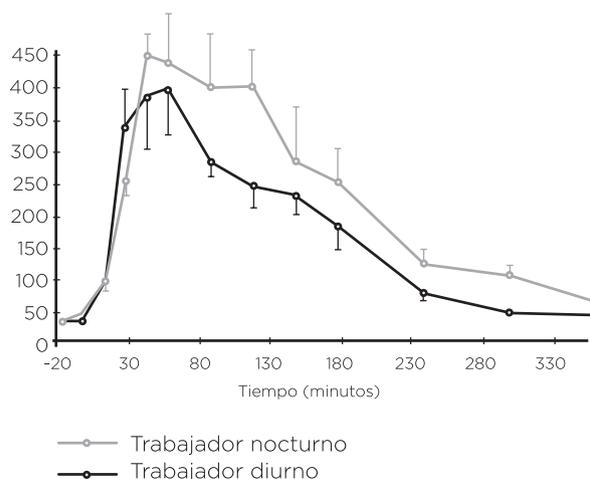


Figura 16. Respuestas metabólicas en el trabajo en turnos. Se midió la insulina y la glucosa en respuesta a una comida de prueba rica en carbohidratos. La comida de la prueba se administró a las 13.30 horas. Los datos indican resistencia a la insulina ante la privación de sueño (13).

el sueño lento y es afectada esta liberación por el empobrecimiento de este tipo de sueño. Las alteraciones en la secreción de insulina y leptina son ostensibles en los trabajadores en turnos, en los que hay una crónica alteración del sueño. Los pacientes diabéticos presentan serios deterioros de su condición si efectúan ritmos rotatorios de trabajo (figura 16). Así, la pérdida de sueño está asociada con resistencia a la insulina, menores niveles de leptina y mayores niveles de ghrelina, conllevando un serio riesgo de obesidad. La privación de sueño también suprime los ritmos circadianos del sistema renina-angiotensina-aldosterona (figura 17).

El comportamiento secretorio pulsátil de las gonadotropinas es marcado y ha sido bien demostrado (pulsos de 90-120 minutos) (figura 18). En cuanto a la ontogenia de la secreción constitutiva en el eje hi-

pófiso-gonadal, la edad prepuberal se caracteriza por LH y FSH secretadas en pulsos de baja amplitud y con mayor frecuencia al inicio del sueño. Hacia la pubertad aumenta la amplitud de los pulsos nocturnos y el ritmo en gonadotropinas se hace más evidente.

En los niños, el aumento nocturno de testosterona es paralelo a la elevación de gonadotropinas mientras que en niñas, las concentraciones más altas de estradiol se observan durante el día (debe notarse que existe una demora de unas 10 horas entre la estimulación con gonadotropinas y la respuesta del ovario). En los hombres jóvenes se atenúa mucho o desaparece la variación día-noche en LH plasmática y se detecta un marcado ritmo en los niveles de testosterona con mínimos en la tarde y elevación en el sueño REM hasta alcanzar niveles máximos a fines de la noche y principio de la mañana. En mujeres jóvenes, las variaciones diurnas y pulsátiles de gonadotropinas están enmascaradas por los cambios del ciclo menstrual. La concentración matutina de testosterona plasmática en hombres mayores sanos se correlaciona con la cantidad de sueño nocturno medido por polisomnografía (figura 19) mientras que en las mujeres posmenopáusicas los altos niveles de gonadotropinas no presentan ritmicidad circadiana clara.

En el caso de las hormonas que controlan la calcemia, existen reportados ritmos circadianos para todas ellas. Asimismo la resorción ósea está muy vinculada con la calidad del sueño. Las células óseas exhiben ciclos de 24 horas. Existe expresión nocturna de genes que regulan la función de osteoblastos, la mineralización ósea y la osificación (por ejemplo, Runx2, BMP2, BMP6, Bglap), y de marcadores de resorción ósea (por ejemplo, amino-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen,

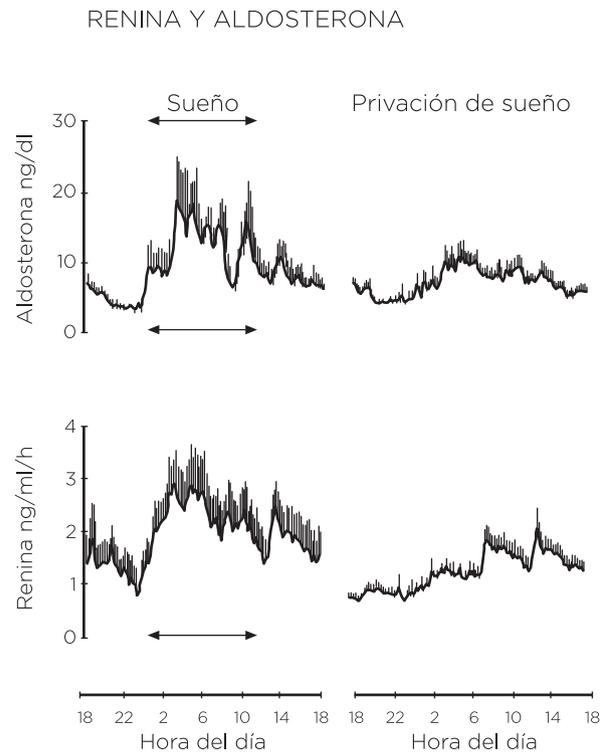


Figura 17. Perfiles promedio de 24 horas en actividad de renina plasmática y concentración de aldosterona en 8 hombres jóvenes normales durante sueño nocturno normal y la privación de sueño. Fuente: modificada de (44).

RITMO ULTRADIANO EN EFECTO DE GnRH

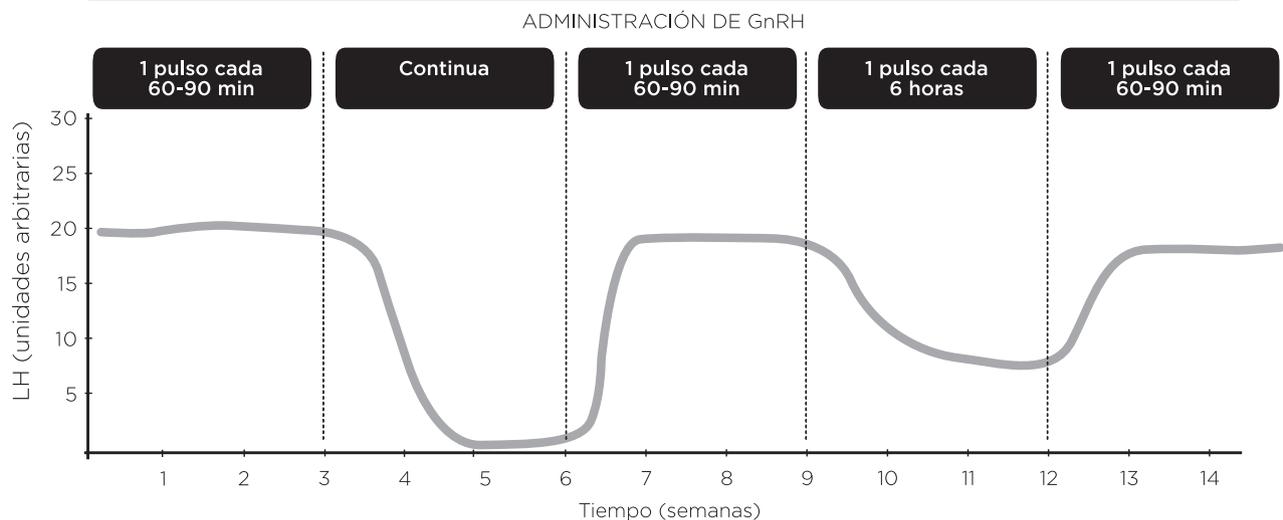


Figura 18. La administración de GnRH continua o en pulsos de períodos inadecuados no produce la liberación esperada de LH.

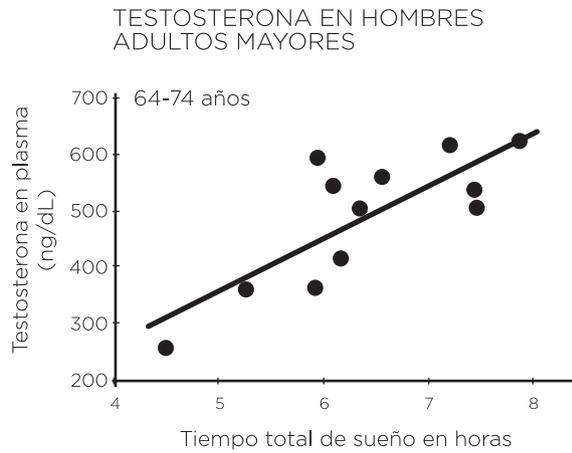


Figura 19. Concentración matutina de testosterona plasmática en hombres mayores sanos en relación con la cantidad de sueño nocturno medido por polisomnografía. El tiempo total de sueño está correlacionado con la secreción de testosterona.

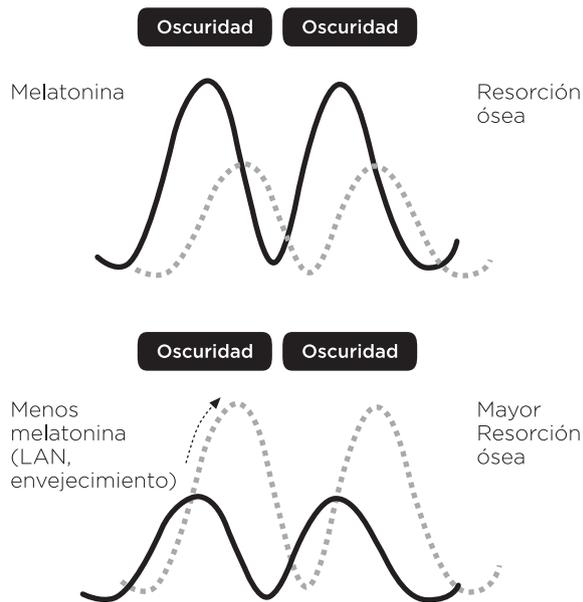


Figura 20. En la figura se representa la relación entre la secreción de melatonina y la resorción ósea en un ciclo de 24 horas. Tanto la resorción ósea (línea de puntos) y la melatonina (línea continua) muestran un ritmo con máximos durante las horas de oscuridad. La supresión de los niveles de melatonina nocturna, sea por exposición a la luz por la noche (light at night, LAN) o en el envejecimiento, aumenta la resorción ósea. La restauración de los picos nocturnos de melatonina puede proteger contra la pérdida del hueso por supresión de la resorción ósea.

NTX) (figura 20). La interrupción en la señalización mediada por melatonina es responsable del aumento del riesgo de la fractura de cadera y muñeca y de la baja densidad ósea en los trabajadores en turnos (figura 21).

CAMBIOS EN EL ENVEJECIMIENTO

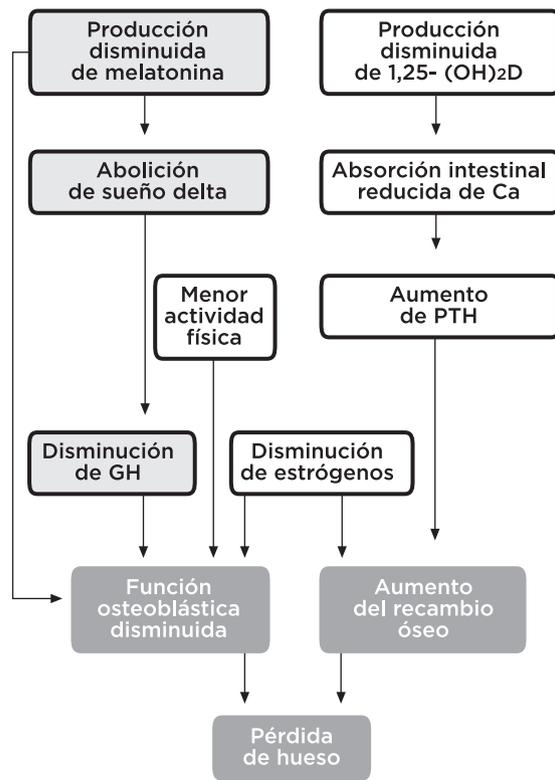


Figura 21. La disminución de la función osteoblástica y el aumento de la osteoclástica durante el envejecimiento se deben a: a) disminución de estrógenos; b) hiperparatiroidismo secundario por niveles insuficientes de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)₂D); c) menor actividad física; d) disminución de GH por abolición del sueño delta, y e) producción disminuida de melatonina pineal.

EL PATRÓN ENDOCRINO Y DE SUEÑO INDICA QUE EXISTEN FACTORES ENDÓGENOS REGULADORES COMUNES DEL EEG DEL SUEÑO Y DE LOS RITMOS HORMONALES

Mediante estudios en voluntarios en el laboratorio de sueño a los cuales se les administraron diversos neuropeptidos en forma pulsátil pudo verificarse el vínculo entre varios de ellos y las distintas fases del sueño determinados por polisomnografía (45). Así pudo establecerse que durante la primera mitad de la noche y coincidente con el sueño de ondas lentas predominan los mecanismos vinculados con la secreción de GH mientras que en la segunda mitad de la noche hay coincidencia del aumento de sueño REM con la secreción de hormonas del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

Se ha propuesto, sobre esta base, la homología de la secreción de GH con el proceso S y de la activa-

ción del eje ACTH/cortisol con el proceso C, que ya mencionamos. Los estudios de perfusión de neuropeptidos dieron los siguientes resultados: a) GHRH promueve liberación de GH y el sueño lento; b) CRH promueve activación del eje hipofiso-adrenal y sueño REM; c) galanina aumenta el sueño lento en ausencia de cambios en GH y cortisol; d) somatostatina inhibe GH y sueño lento y promueve sueño REM; e) NPY es antagonista del CRH endógeno y contribuye a fijar el momento de inicio del sueño, y e) ghrelina aumenta GH, el sueño lento y el cortisol (45).

Debe notarse que los cambios en el EEG del sueño después de la administración de GHRH y CRH no se deben a la secreción de GH o cortisol que producen, ya que el sueño lento disminuye después de la administración de GH mientras que el sueño lento y GH aumentan luego de inyectar cortisol. Estos resultados sí se explican por la retroalimentación inhibitoria sobre GHRH y CRH, respectivamente.

Por lo tanto, puede concluirse que existe una interacción recíproca de GHRH y CRH como clave de la regulación del sueño, predominando GHRH durante la primera mitad de la noche, lo que resulta en sueño lento, secreción de GH y mínimos de secreción de ACTH y cortisol. En este momento la ghrelina y la galanina actúan cooperativamente con GHRH. Por el contrario, la segunda mitad de la noche está dominada por CRH con somatostatina como cofactor. Aumenta el sueño REM, el sueño lento es escaso y la secreción de GH es baja. La fijación de la hora de inicio del sueño parece ser la principal actividad de NPY.

Estos estudios han sido de interés para vincular el envejecimiento normal con la depresión. Tanto en una como en otra situación se observa deterioro del sueño lento, latencia acortada del REM y elevada cantidad de REM, además de los cambios en la continuidad del sueño (latencia prolongada del sueño, despertares nocturnos frecuentes y despertar temprano por la mañana indicativo del adelanto de fase). También los cambios endocrinos coinciden en ambas situaciones: existe elevación de ACTH y cortisol y supresión de GH. Esto se debe a que la relación GHRH-CRH cambia en favor de CRH durante un episodio de depresión por hipersecreción de CRH, y a que en el envejecimiento la relación GHRH-CRH cambia en favor de CRH durante el envejecimiento por reducción de la actividad de GHRH (45).

BIBLIOGRAFÍA

- Cardinali DP. ¿Qué son los ritmos biológicos y cómo nos afectan? En: *El ser humano*, pp. 179-187. Córdoba (España): Biblioteca Ben Rosch de Divulgación Científica y Tecnológica, 2008.
- Cajochen C, Altanay-Ekici S, Munch M y col. Evidence that the lunar cycle influences human sleep. *Curr Biol* 23:1485-1488, 2013.
- Cardinali DP. *Neurociencia aplicada. Sus fundamentos*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007.
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol* 72:517-549, 2010.
- Cardinali DP, Pandi Perumal SR (eds.), *Neuroendocrine Correlates of Sleep/Wakefulness*. New York: Springer Science+Business Media, LLC, 2006.
- Parmeggiani L, Velluti R (eds.), *The Physiological Nature of Sleep*. London: Imperial College Press, 2005.
- Blanco M, Krieger N, Pérez Lloret S y col. Attitudes towards treatment among patients suffering from sleep disorders. A Latin American survey. *BMC Family Practice* 4:17, 2003.
- Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P y col. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: Results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res* 56:497-502, 2004.
- Van Cauter E, Holmbach U, Knutson K y col. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res* 67 Suppl 1:2-9, 2007.
- Cardinali DP, Cano P, Jimenez-Ortega V y col. Melatonin and the metabolic syndrome. Physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology* 93:133-142, 2011.
- Pandi Perumal SR, Cardinali DP, Chrousos GP (eds.), *Neuroimmunology of Sleep*. New York: Springer Science+Business Media, LLC, 2007.
- Copinschi G, Spiegel K, Leproult R y col. Pathophysiology of human circadian rhythms. *Novartis Found Symp* 227:143-157, 2000.
- Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E y col. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 9 Suppl 1:S23-S28, 2008.
- Saper CB, Lu J, Chou TC y col. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* 28:152-157;2005.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW y col. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 4:436-447, 2008.
- Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 5:374-381, 2009.
- McEwen BS. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: Allostasis and allostatic load. *Metabolism* 55:S20-S23, 2006.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM y col. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal* 273:2813-2838, 2006.
- Lewy AJ, Emens J, Jackman A y col. Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol Int* 23:403-412, 2006.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V y col. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology* 185:335-353, 2008.
- Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN y col. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev* 62:343-380, 2010.
- Benítez-King G. Melatonin as a cytoskeletal modulator: Implications for cell physiology and disease. *J Pineal Res* 40:1-9, 2006.
- Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V y col. Melatonin--a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 93:350-384, 2011.
- Acuña-Castroviejo D, Carretero M, Doerrier C y col. Melatonin protects lung mitochondria from aging. *Age (Dordr.)* 34:681-692, 2012.
- Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR y col. Jet lag: Therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogues. *Travel Med Infect Dis* 6:17-28, 2008.
- Satomura T, Sakamoto T, Shirakawa S y col. Hypnotic action of melatonin during daytime administration and its comparison with triazolam. *Psychiatry Clin Neurosci* 55:303-304, 2001.
- Gilbert SS, van den Heuvel CJ, Dawson D. Daytime melatonin and temazepam in young adult humans: Equivalent effects on sleep latency and body temperatures. *J Physiol* 514 (Pt 3):905-914, 1999.
- Fainstein I, Bonetto A, Brusco LI y col. Effects of melatonin in elderly patients with sleep disturbance. A pilot study. *Curr Ther Res* 58:990-1000, 1997.
- Cardinali DP, Golombek DA. The rhythmic gabaergic system. *Neurochem Res* 23:607-614, 1998.
- Kunz D, Bineau S, Maman K y col. Benzodiazepine discontinuation with prolonged-release melatonin: Hints from a German longitudinal prescription database. *Expert Opin Pharmacother* 13:9-16, 2012.
- Clay E, Falissard B, Moore N y col. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z-drugs consumption in nine European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 69:1-10, 2013.

32. Monti JM, Alvarino F, Cardinali D y col. Polysomnographic study of the effect of melatonin on sleep in elderly patients with chronic primary insomnia. *Arch Gerontol Geriatr* 28:85-98, 1999.
33. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ y col. Effects of exogenous melatonin on sleep: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 9:41-50, 2005.
34. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 8:e63773, 2013.
35. Wu YH, Zhou JN, van HJ y col. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 28:1239-1247, 2007.
36. Zhou JN, Liu RY, Kamphorst W y col. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res* 35:125-130, 2003.
37. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP y col. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav Brain Funct* 2:15, 2006.
38. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J y col. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: A randomized controlled trial. *JAMA* 299:2642-2655, 2008.
39. Olcese JM, Cao C, Mori T y col. Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. *J Pineal Res* 47:82-96, 2009.
40. Furio AM, Brusco LI, Cardinali DP. Possible therapeutic value of melatonin in mild cognitive impairment. A retrospective study. *J Pineal Res* 43:404-409;2007.
41. Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI, Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer' disease progression. *Current Neuropharmacology* 8:218-227, 2010.
42. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N y col. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis* 1:280-291, 2012.
43. Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, Srinivasan V y col. Therapeutic potential of melatonin agonists. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 3:269-279, 2008.
44. Charloux A, Gronfier C, Chapotot F y col. Sleep deprivation blunts the night time increase in aldosterone release in humans. *J Sleep Res* 10:27-33, 2001.
45. Steiger A, Dresler M, Kluge M y col. Pathology of sleep, hormones and depression. *Pharmacopsychiatry* 46 Suppl 1:S30-S35, 2013.