

Actualizaciones

Cronobiología y síndrome metabólico

Chronobiology and metabolic syndrome

Dr. Med. Pablo Antonio Scacchi Bernasconi

Lab. Neuroendocrinología, Dpto. Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina UBA

E-mail: scacchiba@yahoo.com.ar

Resumen

El síndrome metabólico está conformado por un conjunto de factores de riesgo no independientes entre sí, como son la hipertensión arterial, la obesidad y la insulinoresistencia, con el consiguiente aumento de la glucemia o diabetes tipo II. Todos estos trastornos son de alta prevalencia en la Argentina.

Las células del organismo tienen un reloj biológico que funciona autónomamente mediante la expresión de genes, los marcapasos periféricos. A su vez, hay células especializadas del sistema nervioso central, los núcleos supraquiasmáticos, que son los encargados en armonizar los ritmos periféricos a las exigencias externas. Para esto, existen los sistemas endocrino (melatonina y cortisol) y autónomo. Durante la vigilia, hay un proceso principalmente catabólico en el cual el compartimiento toraco-muscular consume nutrientes producidos por el compartimiento visceral, donde se encuentra el hígado y el tejido adiposo. Durante el sueño, el sistema nervioso cambia hacia un proceso anabólico. Una desincronización permanente como la impuesta por el trabajo en turnos también conduce a un aumento del riesgo de enfermedades metabólicas.

La melatonina es una hormona liposoluble liberada por la glándula pineal durante la noche con importantes funciones cronobióticas, metabólicas, citoprotectoras, antioxidantes e inmunomoduladoras. Se observó que la melatonina mejoró la secreción de la insulina y los niveles de glucemia plasmática, como así también la insulinoresistencia en animales propensos al envejecimiento acelerado y de sobrevivida corta caracterizados por su marcada insulinoresistencia mostrada como un HOMA aumentado.

Abstract

The metabolic syndrome consists of a number of risk factors are not mutually independent, such as hypertension, obesity and insulin resistance leading to increased blood glucose or type II diabetes. These disorders are highly prevalent in Argentina.

In the body, cells have a biological clock running autonomously through gene expression, peripheral

pacemakers and in turn, there are specialized cells of the central nervous system, the suprachiasmatic nuclei, which are responsible for harmonize peripheral rhythms with the external requirements. For this, there are endocrine system (melatonin and cortisol) and autonomic nervous systems. During wakefulness, there are mainly catabolic process in which the chest-muscle compartment consume nutrients derived from the visceral compartment, including the liver and adipose tissue. During the sleep, the nervous system shifts to an anabolic process. A permanent desynchronization like that imposed by shift work also leads increased risk of metabolic disease.

Melatonin is a fat-soluble hormone released by the pineal gland during the night with important chronobiotic, metabolic, cytoprotective, antioxidant and immunomodulatory functions. Melatonin was found to improves insulin secretion and plasma glucose levels, as well as insulin resistance in aging animals prone to accelerate senescence and short survival, and characterized for their marked insulin resistance as indicated by an increased HOMA.

Introducción

La hipertensión, la diabetes y la obesidad son patologías comunes pero no independientes, y en los seres humanos su combinación se conoce como síndrome metabólico (SM) o síndrome X o de resistencia a la insulina (1). El SM afecta al 25-30% de la población mundial. Los criterios diagnósticos para calificar al SM han evolucionado desde la definición original efectuada en 1998 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ello se traduce en el número cada vez mayor de evidencias clínicas y de análisis realizados en conferencias de consenso y por organizaciones profesionales.

El SM comprende un grupo de anomalías metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus. La opinión preponderante es que el SM es una consecuencia del desequilibrio dietético y de hábitos de vida más que una enfermedad genéticamente programada. El SM incluye obesidad central, resistencia a la insulina, presión ar-

April[®]28

Levonorgestrel 0,100 mg
Etinilestradiol 0,020 mg

21+7

21 COMPRIMIDOS ACTIVOS
CON LEVONORGESTREL 0,1 MG
+ 0,02 MG DE ETINILESTRADIOL
+ 7 COMPRIMIDOS INACTIVOS



Para mujeres que prefieren
la toma ininterrumpida
de sus comprimidos.

NATURALMENTE ANTICONCEPTIVA

Ahora con 28 comprimidos



April[®]28

Levonorgestrel 0,100 mg
Etinilestradiol 0,020 mg



Envase con 28
comprimidos recubiertos.



Envase con
21 comprimidos recubiertos.

April[®]

Levonorgestrel
Etinilestradiol



Gador 
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>

damssel

Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 0.03 mg



El hallazgo anticonceptivo



Presentación:
Envases conteniendo 28 y 84 comprimidos recubiertos.

IOMA
Instituto de Obra Médica Asesora

- Confiabilidad y seguridad anticonceptiva¹
- Adecuado control del ciclo¹
- Disminuye o no modifica el peso corporal²
- Menor tensión mamaria²
- Menor retención de líquidos²
- Protege el hueso³
- Significativa mejora de todos los parámetros evaluados como indicadores de satisfacción sexual⁴

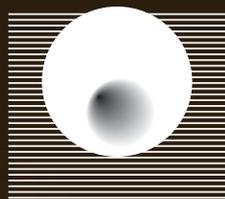
Referencias: 1. Huber J et al; Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone; Eur J Contracep Reprod Health Care 2000; 5: 25-34. 2. Foidart JM; Added benefits of drospirenone for compliance; Climateric 2005; 8: 28-34. 3. Paoletti AM et al; Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg drospirenone plus 30 µg of ethinylestradiol: observational study in young postadolescent women; Contraception 2004; 70: 293-298. 4. Caruso S y col.; Prospective study on sexual behavior of women using 30 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive; Contraception 2005; 72: 19-23.



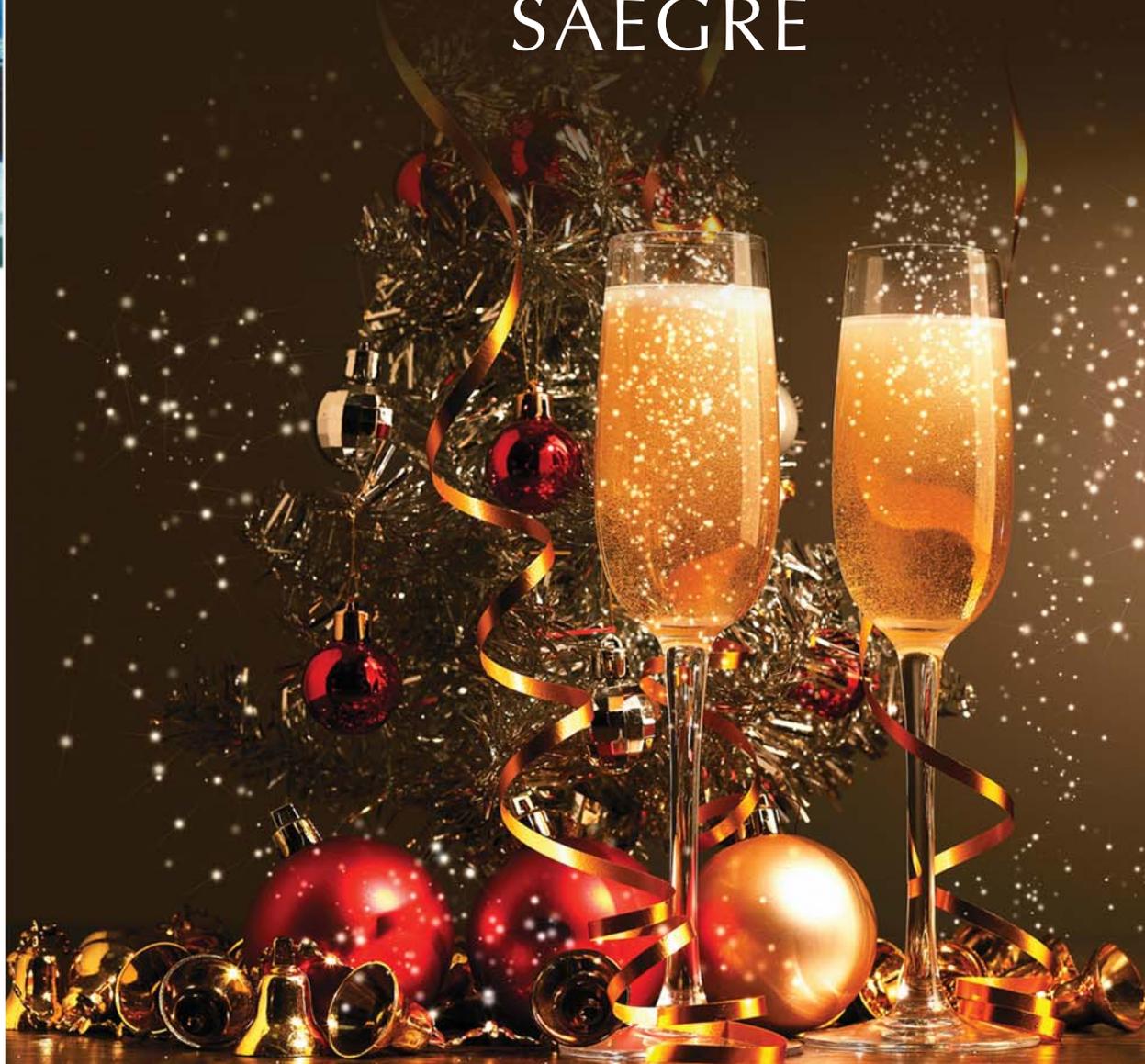
Gador
Al Cuidado de la Vida
<http://www.gador.com.ar>

¡Felices Fiestas!

Gracias por acompañarnos un año más



SAEGRE



terial elevada, intolerancia a la glucosa y dislipidemia (1,2). Todos estos componentes son aceptados factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular y la diabetes de tipo 2 (3,4).

La incidencia de SM en la región se calcula en el 32-34% y la prevalencia es consistente entre países. En términos generales puede afirmarse que una de cada tres o cuatro personas mayores de 20 años cumple en América Latina criterios para el diagnóstico de SM. Esta prevalencia aumenta con la edad, es un poco más frecuente en mujeres y se ha incrementado en la última década. Tal comportamiento epidémico puede explicarse por la participación de diversos factores como son la reducción de las horas de sueño, los cambios en el estilo de vida incluyendo el proceso de urbanización, el envejecimiento de la población y la malnutrición materno-infantil.

En la Argentina, la población total según censo de 2010 es de 40.091.359 habitantes. Con estos datos, existirían en nuestro país unos 13.300.000 afectados por el SM. Según el censo de 2010, el total de habitantes mayores de 60 años es de 5.813.247 (el 14,5% de la población). Puede estimarse que para el 2050 uno de cada tres argentinos tendrá más de 60 años y, por lo tanto, aumentará más aún la incidencia de SM. Organismos como la OMS ya han alertado sobre las posibles consecuencias de este hecho y urgen a los gobiernos a tomar medidas que reduzcan el impacto socio-sanitario de esta situación.

Uno de los factores que epidemiológicamente se han vinculado con la prevalencia del SM es la reducción de horas de sueño en la sociedad actual. Existe un vínculo demostrable entre la privación de sueño y un mayor riesgo de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular (5).

Fisiopatología del SM

La hipótesis más aceptada y unificadora para describir los aspectos fisiopatológicos del síndrome incluye la resistencia a la insulina, causada por un defecto no totalmente esclarecido en la acción de dicha hormona (**FIGURA 1**) (1). El comienzo de la resistencia mencionada es antecedido de hiperinsulinemia posprandial, seguido de hiperinsulinemia en el ayuno y por último, hiperglucemia. Un elemento temprano e importante que contribuye a la aparición de la resistencia a la insulina es el aumento de triglicéridos y la abundancia de ácidos grasos libres (FFA) circulantes (**FIGURA 1**). Los FFA unidos a la albúmina plasmática provienen predominantemente de las reservas de triglicéridos de tejido adiposo y son liberados por la lipasa hormono-sensible. Los FFA también son producidos por lipólisis de lipoproteínas con abundantes triglicéridos en tejidos, por acción de la lipasa lipoproteica (LPL). La insulina media la acción antilipolítica y la estimulación de

LPL en tejido adiposo (1).

Como aspecto destacable, la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo constituye la vía más sensible de la acción de la insulina. De este modo, al surgir resistencia a la insulina, el incremento de la lipólisis genera más FFA y ello a su vez disminuye el efecto antilipolítico de la insulina. El exceso de FFA incrementa la disponibilidad del sustrato y genera resistencia a la insulina al modificar las señales posteriores. Los FFA disminuyen la captación de glucosa mediada por insulina y se acumulan en la forma de triglicéridos en músculos de fibra estriada y miocardio, en tanto que en el hígado aumenta la producción de glucosa y la acumulación de triglicéridos (3).

Los FFA son liberados abundantemente a partir de la masa total de tejido adiposo. En el hígado, la presencia de dichos ácidos hace que aumente la producción de glucosa, triglicéridos y se secreten lipoproteínas de muy baja densidad. Las anormalidades concomitantes en los lípidos/lipoproteínas incluyen disminución del colesterol-HDL y un incremento en el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los FFA también disminuyen la sensibilidad a la insulina en los músculos al inhibir la captación de glucosa mediada por la hormona (3).

Otros defectos coexistentes comprenden disminución en la síntesis de glucógeno y una mayor acumulación de lípidos en triglicéridos. Los incrementos en la glucosa circulante hacen que aumente la secreción de insulina por el páncreas y con ello surge hiperinsulinemia; esta última puede hacer que se intensifique la reabsorción de sodio y también aumente la actividad del sistema nervioso simpático y contribuya a la hipertensión y que aumenten los niveles de FFA circulantes (**FIGURA 1**).

Experimentalmente se ha descrito un desbalance autonómico de los territorios abdominal y toracolumbar en el SM con predominio parasimpático abdominal y simpático en tórax y musculatura esquelética (6). (**FIGURA 2**). El resultado es la hipertensión, aumento de la resistencia a la insulina y obesidad abdominal.

El estado proinflamatorio se sobreañade y contribuye a la resistencia a la insulina (7). La mayor secreción de interleuquina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) generado por adipocitos y macrófagos derivados de monocitos intensifican la resistencia a la insulina y la lipólisis de los depósitos de triglicéridos en tejido adiposo, que se transforman en FFA circulantes. La IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias también intensifican la producción de glucosa por el hígado, la producción de LDL y la resistencia a la insulina en los músculos. Las citoquinas y los FFA también aumentan la producción de fibrinógeno por el hígado y la producción de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) por adipocitos, todo lo cual origina un estado

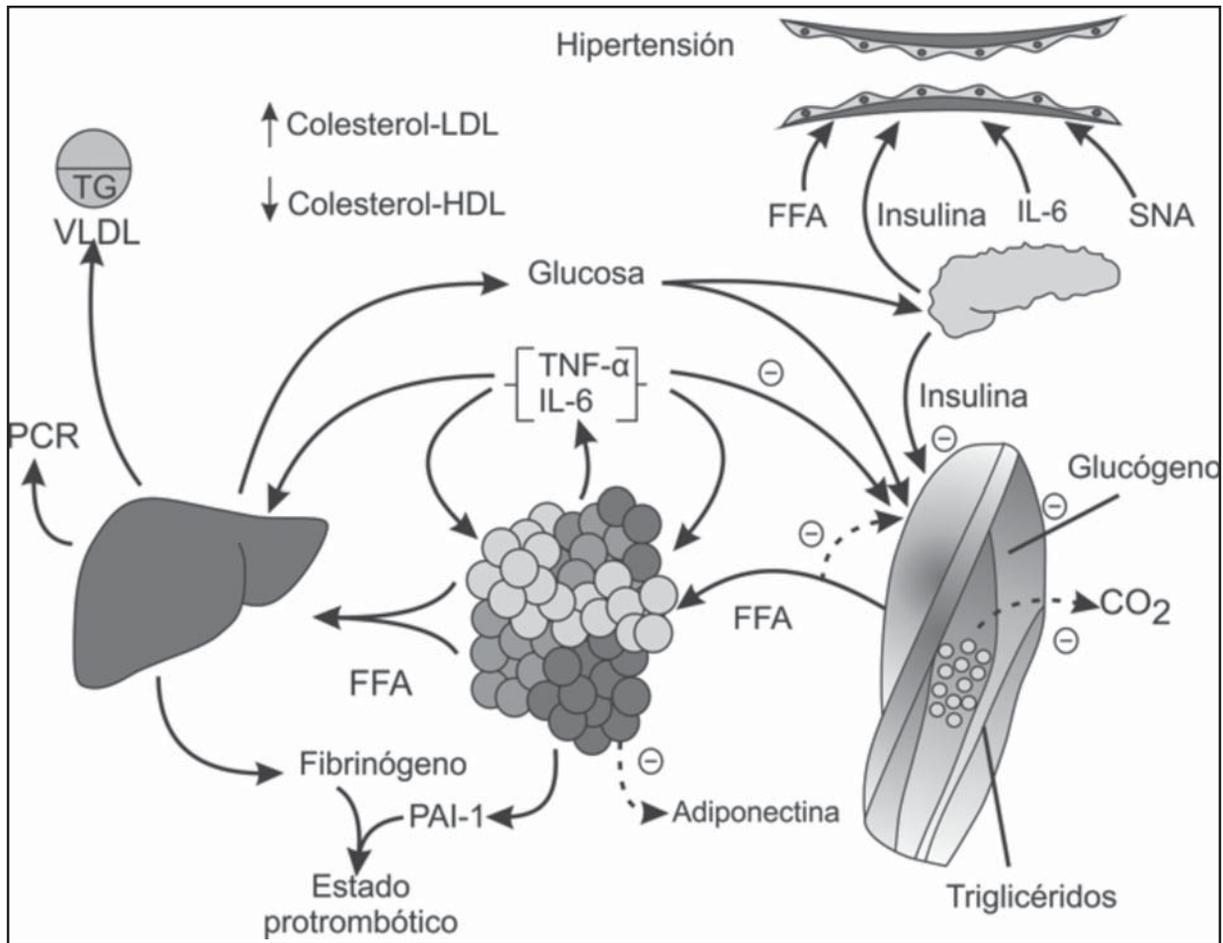


FIGURA 1. Fisiopatología del SM. Los FFA son liberados abundantemente a partir de la masa total de tejido adiposo. En el hígado, la presencia de FFA hace que aumente la producción de glucosa, triglicéridos y se secreten VLDL. Las anomalías concomitantes en los lípidos/lipoproteínas incluyen disminución del colesterol-HDL y aumento de colesterol-LDL. Los FFA también disminuyen la sensibilidad a la insulina en los músculos al inhibir la captación de glucosa. Otros defectos coexistentes comprenden una mayor acumulación de lípidos en triglicéridos (TG). Los incrementos en la glucosa circulante hacen que aumente la secreción de insulina por el páncreas y con ello surge hiperinsulinemia; esta última estimula la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) con hipertensión arterial. Existe un estado proinflamatorio que contribuye a la resistencia a la insulina. Las citoquinas y los FFA también aumentan la producción de fibrinógeno por el hígado y la producción de inhibidor del PAI-1 por adipocitos, todo lo cual origina un estado protrombótico. También se estimula la producción de PCR.

protrombótico (FIGURA 1). Los niveles mayores de citoquinas circulantes también estimulan la producción de proteína C reactiva (PCR) por el hígado. La menor producción de la adiponectina, un producto del tejido adiposo de acción antiinflamatoria y sensibilizante a la insulina, también es parte del SM (7).

La hipótesis de la agresión oxidativa (estrés) permite contar con una teoría unificadora del envejecimiento y la predisposición al SM. En investigaciones hechas en sujetos insulinoresistentes obesos o con diabetes de tipo 2, en los hijos de pacientes de diabetes de tipo 2 y en los ancianos, se identificó un defecto en la fosforilación oxidativa (FOSOX) de mitocondrias que permi-

tió la acumulación de triglicéridos y moléculas lipídicas similares en el músculo. La acumulación de lípidos en el músculo se vinculó con la resistencia a la insulina (3,7).

Con el aumento del tejido adiposo en vísceras, los FFA provenientes de tal tejido se canalizan al hígado. Por otra parte, el incremento en la grasa subcutánea abdominal hace que se liberen productos de lipólisis a la circulación general y se eviten efectos más directos en el metabolismo del hígado.

Otra perturbación de lipoproteínas importantes en el SM es la disminución del nivel de colesterol-HDL; tal disminución es consecuencia de cambios en la composición y el metabolismo de HDL (FIGURA 1). En

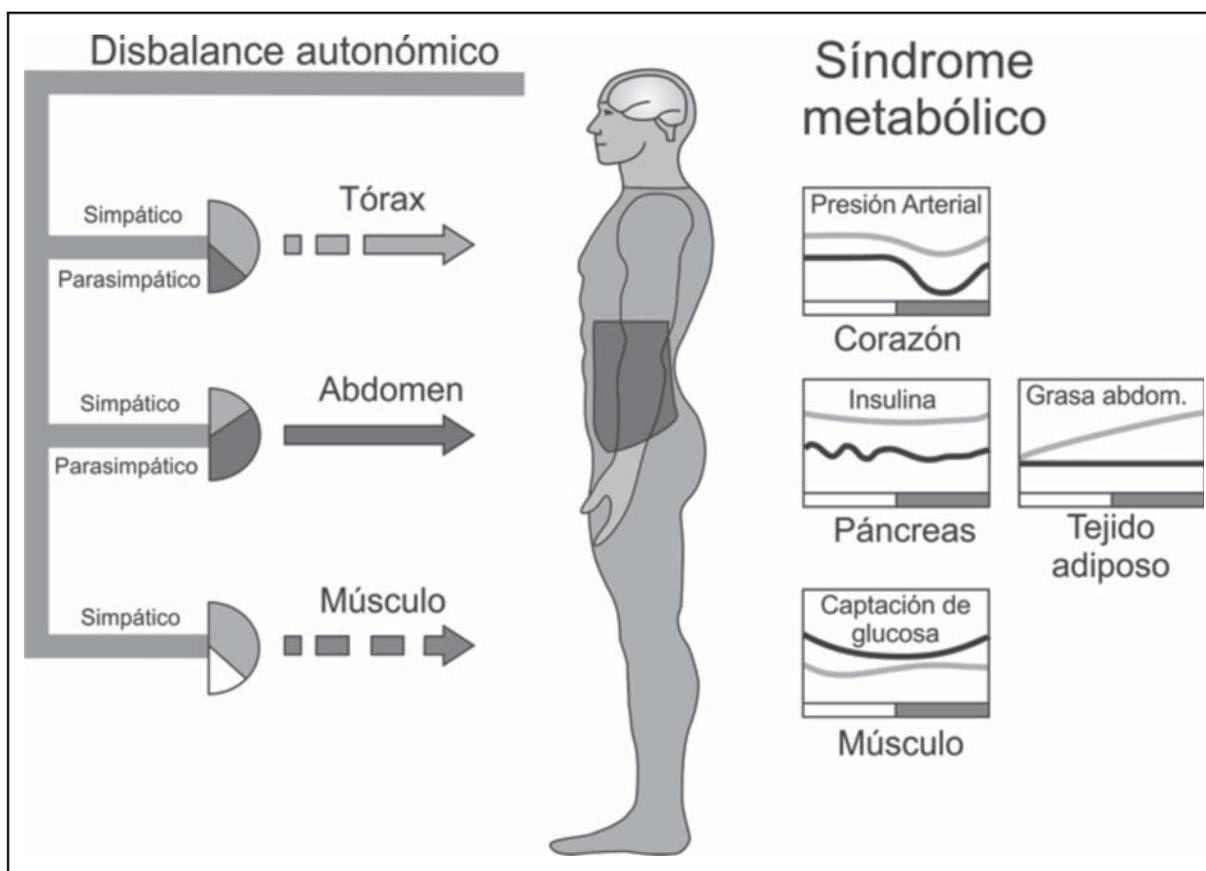


FIGURA 2. Organización circadiana de la respuesta autonómica. Cambios en el SM.

presencia de hipertrigliceridemia, la disminución del contenido de colesterol-HDL es consecuencia de un menor contenido de éster de colesterol del centro lipoproteico, en combinación con alteraciones mediadas por la proteína de transferencia de dicho éster en triglicéridos, de tal manera que las partículas se tornan pequeñas y densas.

Dicho cambio en la composición de lipoproteínas también origina una mayor eliminación de HDL de la circulación. Las relaciones de tales cambios de HDL con la resistencia a la insulina posiblemente sean indirectas, y surjan asociadamente con las modificaciones en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos (3,8).

Además de HDL, se modifica la composición de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Cuando el nivel de triglicéridos séricos en el ayuno es alto casi siempre predominan las lipoproteínas de baja densidad densas pequeñas. Dichas lipoproteínas de baja densidad pequeñas son más aterógenas. Pueden ser tóxicas para el endotelio y transitar a través de la membrana basal de dicha capa y adherirse a los glucosaminoglucanos. También muestran una mayor susceptibilidad a la oxidación y a ligarse selectivamente a receptores scavenger que están en los macrófagos derivados de monocitos. Los pacientes con un incremento en el nivel de las partículas

de LDL densas pequeñas e hipertrigliceridemia también tienen un mayor contenido de colesterol-LDL; estas partículas también pueden contribuir al riesgo aterógeno en individuos con SM.

Los defectos en la acción de la insulina hacen que disminuya la supresión de la producción de glucosa por parte del hígado y el riñón y haya una menor captación y metabolismo de dicho carbohidrato en tejidos sensibles a la insulina como el músculo y la grasa corporal (3,8). La relación entre el trastorno de la glucosa en ayunas o de la tolerancia a dicho carbohidrato y la resistencia a la insulina ha sido un hecho perfectamente corroborado en estudios en seres humanos, primates y roedores. Para compensar los defectos en la acción de la insulina, es necesario modificar la secreción, la eliminación (o ambos fenómenos) de la hormona, para lograr la euglucemia sostenida. Por último, si es ineficaz dicho mecanismo compensador, por defectos en la secreción de insulina, el resultado sería una "progresión" hasta llegar a la diabetes mellitus (FIGURA 1).

Es un hecho confirmado la relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión (4,9). Como aspecto paradójico, en situaciones normales fisiológicas la insulina es un vasodilatador que ejerce efectos

secundarios en la reabsorción de sodio por el riñón. En el marco de la resistencia a la insulina se pierde su efecto vasodilatador, pero se conserva el efecto renal en la reabsorción de sodio.

Por último, la resistencia a la insulina se caracteriza por los trastornos y disminución específicos de vías en las señales de 3-quinasa de fosfatidilinositol. En el endotelio ello puede originar un desequilibrio entre la producción de óxido nítrico y la secreción de endotelina 1, de tal forma que disminuya la corriente sanguínea.

Los incrementos en las citoquinas proinflamatorias, que incluyen IL-1, IL-6, IL-18, resistina, TNF- α y PCR, reflejan su producción excesiva con la mayor masa de tejido adiposo. Los macrófagos provenientes de tejido adiposo parecen ser las fuentes primarias de citoquinas proinflamatorias a nivel local y en la circulación general. Sin embargo, para tales citoquinas no se conoce con certeza la fracción de la resistencia insulínica causada por los efectos paracrinos en comparación con los endocrinos (**FIGURA 1**).

La adiponectina es una citoquina antiinflamatoria producida exclusivamente por adipocitos, que intensifica la sensibilidad a la insulina e inhibe muchas etapas del proceso inflamatorio. En el hígado, la adiponectina inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y el índice de producción de glucosa. En los músculos, la adiponectina intensifica el transporte de glucosa y también la oxidación de ácidos grasos en parte por activación de la proteína quinasa AMPc (adenosín monofosfato cíclico)-dependiente. El nivel de adiponectina disminuye en el SM. No se ha dilucidado la contribución relativa que hace la deficiencia de adiponectina (en comparación con la abundancia excesiva de citoquinas proinflamatorias) en el SM (7,10,11).

SM como desbalance de los ritmos circadianos

Los trastornos circadianos se correlacionan con el desarrollo de enfermedades metabólicas. La alteración en los ritmos circadianos promueve la intolerancia a la glucosa (12). Por ejemplo, la obesidad y la diabetes tipo 2 son más frecuentes en los trabajadores por turnos con alteraciones del ritmo circadiano y falta de sueño (13).

En investigaciones recientes se observó que los relojes periféricos circadianos se encuentran ubicuamente distribuidos en todas las células del organismo, que funcionan de forma autónoma mediante la expresión de sus genes (14). Por otro lado, para generar una respuesta fisiológica y un comportamiento coherente, la sincronización de la multitud de los relojes celulares está bajo la coordinación de un marcapasos circadiano maestro, central que reside en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo (15). Los NSQ son reguladores clave de muchas funciones corporales que siguen un rit-

mo circadiano, como el sueño y la vigilia, la termorregulación, la homeostasis de la glucosa o el metabolismo de las grasas. El aparato circadiano incluye: a) el NSQ; b) vías de salida endocrinas (melatonina, cortisol) y autonómicas moduladas por el NSQ; y c) relojes moleculares en las células de los tejidos periféricos.

Desde el punto de vista circadiano, existe evidencia sobre la división corporal en dos compartimientos autonómicos funcionales: a) un compartimiento torácico-muscular; b) un compartimiento visceral (6) (**FIGURA 2**). En el período de vigilia, el aparato locomotor utiliza la glucosa y FFA. Como reacción homeostática, el sistema nervioso central facilita la liberación de la energía desde los órganos de almacenaje, tales como el hígado y el tejido adiposo. Si esta actividad se repite diariamente con regularidad, el sistema nervioso autónomo será programado para facilitar el funcionamiento en forma de ritmo diario anticipativo de los requerimientos energéticos. Durante el período del sueño lento el sistema nervioso autónomo cambia hacia un estado de control anabólico, de recuperación, con acumulación de energía en los órganos de depósito y menor utilización periférica de glucosa. En el SM, se produce un desbalance de los ritmos circadianos de los territorios abdominal y toraco-muscular, con predominio parasimpático abdominal y simpático en tórax y musculatura esquelética, lo que lleva a hipertensión, aumento de la resistencia a la insulina y obesidad abdominal (6) (**FIGURA 2**).

Se demostró en seres humanos la expresión de genes del reloj (Per, Bmal1, Cry) en tejidos tales como el adiposo, visceral y subcutáneo. Y además, se observó la asociación del contenido de la grasa abdominal y ciertos factores de riesgo cardiovasculares, lo que puede indicar un rol de los genes del reloj en el SM (16).

Nuestro laboratorio ha estado interesado en estudiar el impacto de la obesidad sobre distintos aspectos de la organización circadiana. En un estudio previo se ha determinado que una dieta alta en contenido de grasas produce alteración del ritmo de 24 h en las concentraciones plasmáticas de tirotrófina (TSH), hormona luteinizante (LH), testosterona y prolactina, conjuntamente con una disminución de la amplitud del ritmo de melatonina (el más preciso marcador del reloj circadiano) (17). Los niveles plasmáticos de corticosterona aumentaron en ratas obesas con desaparición de su variación de 24 h. Esto condujo a una hiperglucemia significativa, correlacionándose los valores individuales de glucemia con los de corticosterona circulante en ratas alimentadas con dieta hipergrasa. En conjunto estos resultados subrayan los efectos significativos que la obesidad tiene sobre la organización circadiana de la secreción hormonal (17). En un grupo similar de animales obesos se observó que una dieta alta en contenido de grasas interfiere con la ex-

presión de los genes circadianos en hipófisis anterior de rata (18). La expresión normal (en antifase) de los genes *Clock* y *Bmal1* vs. *Per1* y *Per2* se interrumpe en los animales obesos. En particular, la ritmicidad de *Per1*, *Per2*, *Cry1* y *Cry2* en los animales alimentados con una dieta alta en grasas, lo que sugiere que la transcripción intrínseca, la traducción y las modificaciones postransduccionales que dan al reloj de su ritmicidad propia pueden verse seriamente alteradas en la obesidad (18). El tejido adiposo participa en la regulación de la homeostasis del peso corporal, glucosa y metabolismo de los lípidos, inmunidad e inflamación a través de las adipocitoquinas. En estudios previos de nuestro laboratorio, se examinó si la alteración significativa en los ritmos hormonales de 24 h coexiste en ratas alimentadas con dieta hipergrasa con los cambios en el patrón diario de adipocitoquinas circulantes (19). Se detectaron en estos animales aumento de los niveles circulantes de leptina y disminución de la grelina, junto con signos de resistencia a la insulina (hiperglucemia, hiperinsulinemia). Los mayores niveles medios de IL-1, IL-6, TNF- α y proteína quimiotáctica de monocitos indican la naturaleza inflamatoria del proceso de obesidad examinado (19).

El prevalente sedentarismo de la sociedad actual es una causa posible del desbalance autonómico, ya que el sistema nervioso autónomo pierde estímulos de importancia como para mantener un ritmo circadiano de amplitud suficiente que oscile entre los estados anabólico y catabólico. Las alteraciones inmunohistoquímicas reportadas en los NSQ de pacientes con SM (6) pueden explicar cambios tales como ausencia de la caída fisiológica en la presión arterial en la noche. Asimismo, la disminución en la amplitud de los cambios fisiológicos día-noche que ocurre en los adultos mayores se correlaciona con la alta incidencia de SM en esta franja etaria. Una desincronización permanente como la impuesta por el trabajo en turnos también produce alteraciones metabólicas.

SM y melatonina

Melatonina

El metoxindol melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) fue descubierto en la década de 1950 como la hormona de la glándula pineal (20). Su nombre es indicativo de la primera función identificada, es decir, su propiedad para aclarar la piel de anfibios. Sin embargo, estas propiedades fueron solo de interés para algunos especialistas ya que no resultaron ser aplicables a los mamíferos, cuyos melanocitos no contienen melanosomas móviles fisiológicamente controlados.

La melatonina recibió considerablemente más atención cuando se caracterizó su efecto como regulador y sincronizador de los ritmos biológicos (21) y como me-

diador de las respuestas ante cambios en el fotoperíodo. La propiedad de la melatonina de ser el “código químico” de la noche es crítica para que ocurra la sincronización estacional de la reproducción, del metabolismo y del comportamiento. La presencia de una alta concentración de receptores de melatonina en regiones reconocidas como marcapasos circadianos, tales como los NSQ o la *pars tuberalis* de la hipófisis anterior, sitio de particular relevancia para la reproducción controlada periódicamente (22), respalda firmemente la principal relevancia de este rol fisiológico de la melatonina.

En la percepción de muchos investigadores, el control circadiano y de la ritmicidad estacional representan la principal función fisiológica de la melatonina. Aunque esta visión generalmente no se discute, las acciones del metoxindol no están de ninguna manera limitadas a estos efectos. Durante las últimas décadas, la melatonina demostró poseer numerosas funciones aun en tejidos y células que expresan receptores melatonérgicos en muy bajas concentraciones (23).

En los mamíferos la melatonina está implicada en el control de funciones fisiológicas, tales como la reproducción estacional, regulación del sueño y de la función inmune, inhibición del crecimiento tumoral, regulación de la PA, fisiología de la retina, control de los ritmos circadianos, modulación del estado de ánimo y el comportamiento humano y la captación y remoción de radicales libres.

Síntesis de melatonina

La melatonina se sintetiza a partir de la serotonina a través de dos pasos enzimáticos. Un primer paso es la N-acetilación por arilalquilamina N-acetiltransferasa (AANAT) para producir N-acetilserotonina. La regulación fisiológica de la AANAT, con su fuerte aumento de la actividad en la noche y un descenso muy rápido con el inicio de luz, ha recibido considerable atención como fenómeno regulador fundamental para controlar el comienzo y terminación de la síntesis de la melatonina.

El segundo paso en la síntesis de la melatonina es la transferencia de un grupo metilo de la S-adenosilmetionina al grupo 5-hidroxi de la N-acetilserotonina para producir melatonina. Esta reacción es catalizada por la enzima hidroxindol-O-metil transferasa (HIOMT), más recientemente llamada acetilserotonina O-metiltransferasa en bases de datos genéticos humanos. Aunque los cambios de día/noche de HIOMT son menos prominentes (24), ahora se sabe que son responsables de la amplitud de los picos de melatonina durante la oscuridad.

Regulación de la síntesis de melatonina

La luz ambiental, a través del ojo de los mamíferos adultos, y en parte directamente en la glándula

pineal en los vertebrados inferiores y aves, tiene profundos efectos sobre el ritmo de biosíntesis de la melatonina pineal. La exposición de los animales a la luz en la noche rápidamente deprime la síntesis de melatonina pineal. Sobre la base de estudios de estimulación o deservación se propuso un modelo simple de regulación pineal basado en dos premisas:

1. La vía neural para el control por la iluminación ambiental de la secreción de melatonina es el circuito neuronal "retina - tracto retinohipotalámico - NSQ - hipotálamo periventricular - columna intermediolateral torácica de la médula espinal - ganglio cervical superior - nervios carotídeos internos - glándula pineal".
2. La norepinefrina liberada de las terminales simpáticas en la noche activa receptores β -adrenérgicos postsinápticos acoplados al sistema adenilato ciclasa-AMPC, que con una aportación de receptores α_{1B} -adrenérgicos activan la fosfolipasa C β , lo que conduce a aumentos en Ca²⁺, proteína quinasa C y calmodulina (CaM) quinasas. Estos procesos conjuntamente estimulan la síntesis de melatonina y la liberación.

Papel de la melatonina en la protección durante el síndrome metabólico

Distintas evidencias experimentales, a las cuales ha contribuido nuestro grupo de investigación, indican que la melatonina combina dos propiedades de aplicación en medicina humana: cronobiótica y citoprotectora. La melatonina es el prototipo de los cronobióticos (drogas que actúan sobre el reloj circadiano modificando su fase o amplitud de oscilación, y por lo tanto la fase y oscilación del ritmo sueño/vigilia) (25). En 2007 la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó el uso de la melatonina como monoterapia para el tratamiento del insomnio en el geronte.

En nuestro país, además de la existencia de melatonina como fármaco aprobado por Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 1995, se introdujo en 2009 un análogo de la melatonina, la agomelatina, para los trastornos cronobiológicos de la depresión. La melatonina tiene además una importante actividad citoprotectora *per se* y a través de la cascada de metabolitos a los que da origen (26). Esta citoprotección deriva en parte de las demostradas propiedades de antioxidante y también de efectos evidenciables en condiciones de isquemia sin reperfusión, donde los radicales libres no juegan un papel relevante.

Como se ha analizado más arriba, los datos acumulados en los últimos diez años indican claramente que la melatonina desempeña un papel importante en las defensas antioxidantes. La regulación de las enzimas im-

plicadas en la vía redox es una de las vías por las que la melatonina ejerce sus efectos antioxidantes. Esta acción es complementaria a la no enzimática, eliminadora de radicales que la melatonina y algunos de sus metabolitos (especialmente AFMK [N¹-acetyl-N²-formyl-5-methoxykynuramine] y AMK [N¹-acetyl-5-methoxy-kynuramine]) como "scavengers" de especies reactivas de oxígeno (ROS), especies reactivas de nitrógeno (RNS) y radicales orgánicos (26).

La inflamación es un fenómeno complejo que involucra numerosos mediadores (7). La mayoría de los estímulos proinflamatorios en los tejidos inflamados y células migratorias activan tanto la ciclooxigenasa-2 (COX-2) como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Esta sobreproducción de prostaglandinas (PG) y de óxido nítrico (NO) desempeña un papel importante en la inflamación aguda; es responsable de la vasodilatación local, así como de los síntomas locales y sistémicos (fiebre, dolor, edema). Por lo tanto, ya que tanto la COX-2 y iNOS son formas inducibles reguladas en respuesta ante la inflamación, han sido foco de interés para la comprensión de la función de la melatonina en la fisiopatología de la inflamación (27).

Uno de los primeros estudios sobre el papel de la melatonina en la inflamación fue el de Costantino y cols. (28), que utilizaron zymosan activado por plasma para inducir la inflamación en patas de rata. El zymosan activado desencadena la producción de ROS y RNS. La inyección de zymosan activado en las patas de las ratas evoca una reacción inflamatoria evidenciada por la presencia de edema dentro de 30 min (28). La administración local de melatonina redujo significativamente el edema producido por zymosan. El tratamiento con melatonina también redujo los niveles de nitrito/nitrato, la mieloperoxidasa (MPO) y el malonaldehído.

En este laboratorio se obtuvo la primera indicación de un efecto inhibitorio de la melatonina sobre la COX (29). En efecto melatonina inhibe a muy bajas concentraciones la COX-2 (30). Otros posibles mecanismos antiinflamatorios de la melatonina incluyen la activación de NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) (31) y la inhibición de la infiltración por neutrófilos (32). La melatonina y sus metabolitos AFMK o AMK pueden funcionar como agentes moduladores durante el proceso inflamatorio y tienen el potencial de ser una nueva clase de agentes antiinflamatorios (33). La melatonina suprime la expresión de los genes de las enzimas proinflamatorias COX-2 y iNOS por un mecanismo común que implica la inhibición de la actividad histona acetiltransferasa p300 y la acetilación de p52 suprimiendo de este modo su unión y transactivación (34).

La formación de potentes oxidantes catalizada

por MPO ha sido implicada en la patogénesis de varias enfermedades, incluyendo la obesidad y aterosclerosis y hasta el momento no existen eficaces inhibidores para la MPO. Galijasevic y colaboradores demostraron que la melatonina actúa como un potente inhibidor de la MPO (35). En presencia de cloruro, la MPO es inactivada por melatonina en dos puntos en el ciclo de peroxidasa mediante la unión a MPO para formar un complejo inactivo, la melatonina-MPO-CI y acelerar la formación de MPO compuesto II, una forma inactiva de MPO. Esta doble regulación por melatonina es única y puede representar un nuevo medio a través de los que la melatonina puede controlar MPO y sus vías inflamatorias (35).

El tratamiento con melatonina en ratas tiene la capacidad de reducir la obesidad, la diabetes tipo 2 y la esteatosis hepática (36). Además, el tratamiento con melatonina induce la regeneración y proliferación de células β pancreáticas, lo que lleva a una disminución de la glucosa en sangre en ratas diabéticas tipo 1 por estreptozotocina (37). La pinealectomía produce hiperinsulinemia marcada y acumulación de triglicéridos en el hígado (37) mientras que la administración crónica de melatonina mejora el metabolismo de lípidos en ratas diabéticas tipo 2, reduciéndose la resistencia a la insulina (38).

La melatonina aumenta el contenido de glucógeno del hígado en ratas (39). En ratones diabéticos por dieta hipergrasa la inyección intraperitoneal de melatonina mejora la utilización de glucosa y la sensibilidad a la insulina con un aumento de glucógeno hepático y reducción de la esteatosis en hígado (40). En nuestro Laboratorio hemos analizado diversos aspectos de la acción de la melatonina en modelos experimentales de diabetes mellitus. En un estudio en ratas inyectadas con estreptozotocina y con grave depresión de insulina (modelo de diabetes tipo 1) reportamos que el deterioro de la reactividad vascular es función de la severidad de la hiperglucemia, en particular la relajación por efecto endotelial, y es revertido por la melatonina (41). También la melatonina previno el deterioro de contractilidad arterial producido en un medio con alta concentración de glucosa, un fenómeno dependiente de la generación anormal de ROS y RNS. Asimismo, examinamos estos indicadores en un modelo de diabetes tipo 2 avanzada (ratas con pancreatectomía subtotal), con los mismos resultados, mejorando la melatonina la relajación mediada por endotelio en anillos aórticos de animales diabéticos (42). En una preparación mitocondrial de hígado la melatonina (a partir de 0,1 μ M) redujo el estado 3 del proceso de respiración mitocondrial sin afectar el estado 4 (43). Los mismos resultados se observaron in vivo luego del tratamiento con melatonina (44), lo que indica que la inhibición de la sobreestimulación por sustratos del ciclo de Krebs dada por la melatonina protege a la mito-

condria del daño oxidativo.

Se presentan niveles más bajos de melatonina circulante en pacientes con diabetes tipo 2 (45) concomitantemente con la disregulación de la expresión del ARNm de receptores melatoninérgicos (46). Mutaciones en el gen del receptor de melatonina se asociaron con el aumento del riesgo de diabetes tipo 2 (47). Estos resultados clínicos indican que la melatonina puede participar en la homeostasis de la glucosa en sangre y que los niveles bajos de melatonina podrían estar relacionados con el desarrollo de diabetes de tipo 2. La secreción nocturna de melatonina fue menor en pacientes con enfermedad coronaria (48). La administración de melatonina durante la noche redujo la presión arterial nocturna en pacientes hipertensos (49) y en adolescentes con diabetes tipo 1 (50). En un estudio abierto en pacientes con SM se ha verificado la eficacia del tratamiento con melatonina para normalizar en parte su sintomatología (51).

Papel de la melatonina como regulador de parámetros clínicos del SM

En ratas normales, la pinealectomización induce insulinoresistencia e intolerancia a la glucosa (52). En ratas con insulinoresistencia, la administración parenteral de melatonina disminuyó el peso corporal, la glucemia (53) y los niveles de insulina (54) pero no se conoce el mecanismo; la melatonina redujo los niveles de colesterol plasmático en varias especies de mamíferos (55) y previno el estrés oxidativo en sujetos diabéticos (55). También redujo la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la hiperleptinemia y restauró la actividad de la Δ -5 desaturasa hepática (una enzima insulino permisiva) en las ratas con diabetes tipo II. Estos animales también exhibieron una restauración en sus niveles de ácidos grasos libres poliinsaturados a valores casi normales (38). De este modo la melatonina previene los cambios en el flujo de membrana durante la peroxidación lipídica inducida por oxidantes (56) y diabetes (38).

Recientemente, Cuesta y colaboradores estudiaron ratones con envejecimiento acelerado en dos modelos de animales endogámicos relacionados, SAMP Y SAMR (57).

Se compone en realidad por un grupo de ratones endogámicos relacionados, incluyendo nueve cepas propensas a desarrollar envejecimiento acelerado y de corta sobrevivida (SAMP) y tres resistentes al envejecimiento acelerado de sobrevivida prolongada (SAMR) (58). Los ratones SAMP muestran patologías fenotípicas relativamente específicas relacionadas con la edad, como una esperanza de vida acortada y una marcada insulinoresistencia evidenciable en el aumento del índice HOMA (*homeostatic model assessment*).

En este estudio se observó que en los animales

SAMP, la melatonina redujo la resistencia a la insulina, aumentó los niveles de insulina pancreática, disminuyó la resistencia periférica a la insulina, disminuyó la insulínemia, disminuyó los niveles de glucosa y de esta manera, el índice HOMA mostró una marcada reducción. En cambio en los animales SAMR, la melatonina solo redujo los niveles de insulina plasmática, los niveles de insulina pancreática y el índice HOMA (57). Este estudio concuerda con los resultados hallados en nuestro laboratorio (59).

En conclusión, debido a sus efectos sobre el sistema circadiano y a sus potentes propiedades citoprotectoras la melatonina puede ser de utilidad terapéutica en el SM. En dosis adecuadas puede proteger contra varias comorbilidades del SM, incluyendo la diabetes y el daño concomitante mediado por ROS, inflamación, enfermedad microvascular y riesgo aterotrombótico. Como la melatonina actúa específicamente a nivel mitocondrial para proteger la fuga de electrones y el fallo de la cadena de oxidación respiratoria, puede ser útil como terapia coadyuvante en el SM para reducir la resistencia a la insulina, la dislipidemia y el sobrepeso en personas obesas.

Referencias

1. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010 Apr;53(4):600-5.
2. Bauduceau B, Vachey E, Mayaudon H, Burnat P, Dupuy O, Garcia C, et al. Should we have more definitions of metabolic syndrome or simply take waist measurement? *Diabetes Metab*. 2007 Nov;33(5):333-9.
3. Aschner P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Mar;8(3):407-12.
4. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002 Dec 4;288(21):2709-16.
5. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):657-61.
6. Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, Yi C, Bos N, Goncharuk VD, et al. Chapter 20: Organization of circadian functions: interaction with the body. *Prog Brain Res*. 2006;153:341-60.
7. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011 Jun 1;121(6):2111-7.
8. Esposito K, Ceriello A, Giugliano D. Diet and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007 Dec;5(4):291-6.
9. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001 Apr;24(4):683-9.
10. Pattison DI, Davies MJ. Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: gaining chemical insight into human inflammatory diseases. *Curr Med Chem*. 2006;13(27):3271-90.
11. Moschen AR, Molnar C, Geiger S, Graziadei I, Ebenbichler CF, Weiss H, et al. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1259-64.
12. Ruger M, Scheer FA. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009 Sep 26.
13. Sharma S, Kavuru M. Sleep and metabolism: an overview. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:270832.
14. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002 Aug 29;418(6901):935-41.
15. Morin LP, Allen CN. The circadian visual system, 2005. *Brain Res Rev*. 2006 Jun;51(1):1-60.
16. Gomez-Abellan P, Hernandez-Morante JJ, Lujan JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jan;32(1):121-8.
17. Cano P, Jimenez-Ortega V, Larrad A, Reyes Toso CF, Cardinali DP, Esquifino AI. Effect of a high-fat diet on 24-hour pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone, testosterone, corticosterone, thyroid stimulating hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats. *Endocrine*. 2008;33 (2):118-25.
18. Cardinali DP, Cano P, Jimenez-Ortega V, Esquifino AI. Melatonin and the metabolic syndrome. Physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology*. 2011;93(3):133-42.
19. Cano P, Cardinali DP, Rios-Lugo MJ, Fernandez-Mateos MP, Reyes Toso CF, Esquifino AI. Effect of a high-fat diet on 24-hour pattern of circulating adipocytokines in rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Oct;17(10):1866-71.
20. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori N. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*. 1958;80:2587.
21. Armstrong SM, Cassone VM, Chesworth MJ, Redman JR, Short RV. Synchronization of mammalian circadian rhythms by melatonin. *J Neural Transm. Suppl* 1986;21:375-94.
22. Pevet P, Bothorel B, Slotten H, Saboureau M. The chronobiotic properties of melatonin. *Cell Tissue*

- Res. 2002 Jul;309(1):183-91.
23. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal*. 2006;273 (13):2813-38.
 24. Cardinali DP, Golombek DA. The rhythmic gabaergic system. *Neurochem Res*. 1998;23:607-14.
 25. Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP, Brusco LI. The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. *Cancer Causes Control*. 2006 May;17(4):601-9.
 26. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin - a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in Neurobiology*. 2011;93:350-84.
 27. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Kato H, Cardinali DP. Melatonin in septic shock: Some recent concepts. *Journal of Critical Care*. 2010;25:656.e1-656.e6.
 28. Costantino G, Cuzzocrea S, Mazzon E, Caputi AP. Protective effects of melatonin in zymosan-activated plasma-induced paw inflammation. *Eur J Pharmacol*. 1998 Dec 11;363(1):57-63.
 29. Cardinali DP, Ritta MN, Fuentes AM, Gimeno MF, Gimeno AL. Prostaglandin E release by rat medial basal hypothalamus in vitro. Inhibition by melatonin at submicromolar concentrations. *European Journal of Pharmacology*. 1980;67:151-3.
 30. Cuzzocrea S, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP. Regulation of prostaglandin production in carrageenan-induced pleurisy by melatonin. *J Pineal Res*. 1999 Aug;27(1):9-14.
 31. Mohan N, Sadeghi K, Reiter RJ, Meltz ML. The neurohormone melatonin inhibits cytokine, mitogen and ionizing radiation induced NF-kappa B. *Biochem Mol Biol Int*. 1995 Dec;37(6):1063-70.
 32. Cuzzocrea S, Zingarelli B, Gilad E, Hake P, Salzman AL, Szabo C. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J Pineal Res*. 1997 Sep;23(2):106-16.
 33. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, Hardeland R, Leon J, Rodriguez C, et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol*. 2005 Aug;165(1-2):139-49.
 34. Deng WG, Tang ST, Tseng HP, Wu KK. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):518-24.
 35. Galijasevic S, Abdulhamid I, Abu-Soud HM. Melatonin is a potent inhibitor for myeloperoxidase. *Biochemistry*. 2008 Feb 26;47(8):2668-77.
 36. Stumpf I, Bazwinsky I, Peschke E. Modulation of the cGMP signaling pathway by melatonin in pancreatic beta-cells. *J Pineal Res*. 2009 Mar;46(2):140-7.
 37. Kanter M, Uysal H, Karaca T, Sagmanligil HO. Depression of glucose levels and partial restoration of pancreatic beta-cell damage by melatonin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Toxicol*. 2006 Jun;80(6):362-9.
 38. Nishida S, Segawa T, Murai I, Nakagawa S. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity. *J Pineal Res*. 2002 Jan;32(1):26-33.
 39. Mazepa RC, Cuevas MJ, Collado PS, Gonzalez-Gallego J. Melatonin increases muscle and liver glycogen content in nonexercised and exercised rats. *Life Sci*. 2000;66(2):153-60.
 40. Shieh JM, Wu HT, Cheng KC, Cheng JT. Melatonin ameliorates high fat diet-induced diabetes and stimulates glycogen synthesis via a PKCzeta-Akt-GSK3beta pathway in hepatic cells. *J Pineal Res*. 2009 Nov;47(4):339-44.
 41. Reyes Toso C, Rosón MI, Albornoz LE, Damiano PF, Linares LM, Cardinali DP. Vascular reactivity in diabetic rats: effect of melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2002;33:81-6.
 42. Reyes-Toso CF, Linares LM, Ricci CR, Aran M, Pinto JE, Rodriguez RR, et al. Effect of melatonin on vascular reactivity in pancreatectomized rats. *Life Sci*. 2004 May 7;74(25):3085-92.
 43. Reyes Toso C, Ricci C, de Mignone IR, Reyes P, Linares LM, Albornoz LE, et al. In vitro effect of melatonin on oxygen consumption in liver mitochondria of rats. *Neuroendocrinology Letters*. 2003;24:341-4.
 44. Reyes-Toso CF, Rebagliati IR, Ricci CR, Linares LM, Albornoz LE, Cardinali DP, et al. Effect of melatonin treatment on oxygen consumption by rat liver mitochondria. *Amino Acids*. 2006 Mar 24.
 45. Tutuncu NB, Batur MK, Yildirim A, Tutuncu T, Deger A, Koray Z, et al. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Pineal Res*. 2005 Aug;39(1):43-9.
 46. Peschke E, Stumpf I, Bazwinsky I, Litvak L, Dralle H, Muhlbauer E. Melatonin and type 2 diabetes - a possible link? *J Pineal Res*. 2007 Apr;42(4):350-8.
 47. Kim JY, Cheong HS, Park BL, Baik SH, Park S, Lee SW, et al. Melatonin receptor 1 B polymorphisms associated with the risk of gestational diabetes me-

- Illitus. *BMC Med Genet.* 2011;12:82.
48. Girotti L, Lago M, Ianovsky O, Carbajales J, Elizari MV, Brusco LI, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J Pineal Res.* 2000 Oct;29(3):138-42.
 49. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med.* 2006 Oct;119(10):898-902.
 50. Cavallo A, Daniels SR, Dolan LM, Bean JA, Khoury JC. Blood pressure-lowering effect of melatonin in type 1 diabetes. *J Pineal Res.* 2004 May;36(4):262-6.
 51. Kozirog M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res.* 2011 Apr;50(3):261-6.
 52. Lima FB, Machado UF, Bartol I, Seraphim PM, Sumida DH, Moraes SM, et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am J Physiol.* 1998 Dec;275(6 Pt 1):E934-E941.
 53. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrangé P, Renard P, et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5347-52.
 54. Hussein MR, Ahmed OG, Hassan AF, Ahmed MA. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model. *Int J Exp Pathol.* 2007 Feb;88(1):19-29.
 55. Montilla PL, Vargas JF, Tunez IF, Muñoz de Agueda MC, Valdelvira ME, Cabrera ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *J Pineal Res.* 1998 Sep;25(2):94-100.
 56. Garcia JJ, Reiter RJ, Guerrero JM, Escames G, Yu BP, Oh CS, et al. Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation. *FEBS Lett.* 1997 May 26;408(3):297-300.
 57. Cuesta S, Kireev R, Garcia C, Rancan L, Vara E, Tresguerres JA. Melatonin can improve insulin resistance and aging-induced pancreas alterations in senescence-accelerated prone male mice (SAMP8). *Age (Dordr).* 2013 Jun;35(3):659-71.
 58. Takeda T, Matsushita T, Kurozumi M, Takemura K, Higuchi K, Hosokawa M. Pathobiology of the senescence-accelerated mouse (SAM). *Exp Gerontol.* 1997 Jan;32(1-2):117-27.
 59. Cardinali DP, Bernasconi PA, Reynoso R, Toso CF, Scacchi P. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int J Mol Sci.* 2013;14(2):2502-14.