



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y
BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TESIS:

**“Efectos metabólicos y clínicos de la Melatonina en pacientes con DM2 y
depresión”**

Que presenta:

VERÓNICA ZAVALA IBARRA

Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias de la Salud

DIRECTOR DE TESIS: D.C. JESÚS ANTONIO ALVEANO HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS: M.C. JAIME CARRANZA MADRIGAL

COMITÉ TUTORIAL: D.C. Bertha Fenton Navarro
D.C. J Miguel Cervantes Alfaro
M.C. Víctor Manuel Farías Rodríguez

MORELIA. MICHOACÁN
MÉXICO
Agosto de 2012

Contenido

MARCO TEÓRICO.....	3
MELATONINA.....	3
METABOLISMO PATOLÓGICO EN LA DM2.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
HIPÓTESIS:	17
OBJETIVOS:	17
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
TIPO DE ESTUDIO: CLÍNICO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO, ALEATORIZADO Y PROSPECTIVO.	18
UNIVERSO Y MUESTRA:	18
TAMAÑO DE LA MUESTRA:	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	19
VARIABLES DE ESTUDIO:	20
Independiente:.....	20
Dependientes:.....	20
RECOLECCIÓN DE DATOS	21
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	22
TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS:	24
ASPECTOS ÉTICOS:	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIONES.....	51
PERSPECTIVAS	51
BIBLIOGRAFÍA.....	52

MARCO TEÓRICO.

Melatonina

La melatonina (N-acetil 5-metoxitriptamina) es una hormona producida por la glándula pineal; su síntesis obedece un ritmo circadiano que es coordinado por el sistema retino-hipotálamo-pineal; la señal se activa por la oscuridad (Lima y cols, 2000) y viaja a través de las terminaciones nerviosas del ganglio cervical superior liberando norepinefrina, la cuál es captada por los receptores de la glándula pineal para producir melatonina (Navara y Nelson, 2007).

Esta hormona actúa como un transductor de luz al captar la oscuridad y convertirla en una señal fisiológica, que se traduce en diferentes acciones biológicas en el organismo como la función inmune y la regulación de los ejes endócrinos sobre hormonas reproductivas, suprarrenales y las tiroideas, así como el metabolismo, por mencionar algunas (Navara y Nelson, 2007).

La función principal de la melatonina es llevar la información del ciclo luz/oscuridad a la fisiología del cuerpo. Tal información se emplea para la regulación y respuesta de a los cambios en el fotoperiodo como los ritmos estacionales, así como también de forma importante en la organización de los ritmos circadianos, por ejemplo la temperatura corporal y el ciclo sueño/vigilia. Si la secreción de esta hormona se altera, cualquiera que sea la causa, puede traer como consecuencia predisposición a alguna patología, aumentar el estado de enfermedad o modificar el curso de la misma (Claustrat y cols, 2005).

La estructura molecular de la melatonina le confiere la característica de ser anfipática, es decir hidrofílica y lipofílica, de modo que difunde a través de las membranas celulares de forma pasiva; atraviesa la barrera hematoencefálica y se enlaza a la albúmina plasmática, cuyos niveles pueden variar con la edad y la enfermedad, lo que explica las concentraciones impredecibles de melatonina libre en plasma humano y cada caso debe ser considerado de forma particular. Tiene una vida media de 30 minutos y es metabolizada en hígado y se excreta principalmente por vía urinaria (Dubocovich y cols, 2010).

La melatonina puede llevar a cabo sus acciones gracias a la activación de receptores acoplados a proteínas G, llamados MT_1 y MT_2 , y elevar las concentraciones internas de calcio (Dubocovich y cols, 2010), pero también puede entrar directamente a la célula y realizar sus efectos, como es el caso del barrido de radicales libres ejerciendo propiedades redox gracias a su habilidad de donar electrones. Desde hace casi dos décadas se ha documentado esta capacidad antioxidante protectora y ha sido motivo de estudios en diferentes compartimentos celulares (membrana, citosol, mitocondria y núcleo) (Allegra y cols, 2003), desplegando otras propiedades antioxidantes como lo son la habilidad para aumentar los niveles de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GR) que son pieza fundamental en los sistemas antioxidantes endógenos (Claustrat y cols, 2005).

Radical libre (RL) es toda molécula que presenta un electrón desapareado en su orbital externo dándole una configuración de alta inestabilidad, gran

reactividad y basta capacidad para combinarse de forma inespecífica con la diversidad de moléculas que forman parte de la estructura celular (carbohidratos, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y sus derivados de cada uno) (Elejalde, 2001). Los RL son producidos normalmente durante los procesos metabólicos de obtención de energía pero se guarda un equilibrio gracias a los sistemas antioxidantes que pueden ser primarios y secundarios. Los primeros actúan en la prevención de la formación de RL así como la captura de compuestos que propician su transformación en radicales más dañinos, entre estos se encuentran los endógenos: la citocromo oxidasa de la mitocondria, la catalasa de los peroxisomas, la GPx y GR del citoplasma y la SOD de mitocondria y citosol (Rodríguez y cols, 2001). Los antioxidantes secundarios actúan una vez formado el RL, evitando su propagación al cederle electrones creando un radical menos reactivo y más fácil de eliminar, entre los cuáles figuran el ácido úrico, las bilirrubinas, los estrógenos, las vitaminas y la melatonina (Rosado y Mendoza, 2007).

Metabolismo patológico en la DM2

Cuando se presenta un desequilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes a favor de los primeros, el resultado será un estado de estrés oxidativo (EOx). Se ha distinguido una disminución de la actividad de los antioxidantes en los sujetos diabéticos, a la vez que presentan un incremento en los productos de oxidación. Dicho EOx se asocia con la hiperglucemia crónica característica de la patología; la respuesta del organismo frente al exceso de glucemia es la activación de algunas

vías metabólicas poco comunes, lo que lleva a la génesis de metabolitos entre los que figuran los RL de oxígeno (Rosado y Mendoza, 2007).

En las células de órganos y tejidos, principalmente aquéllas que no requieren de insulina para la captación de glucosa, la ruta preferencial de la glucosa es la conversión a sorbitol de forma irreversible gracias a las enzimas aldolasa reductasa (AR) y sorbitol deshidrogenasa (SDH). Para que esta reacción se pueda llevar a cabo se requiere como coenzima a la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) que se activa al estar en contacto con altas concentraciones de glucosa. La consecuencia de la baja disposición de NADPH afecta negativamente la actividad de otras enzimas que también lo necesitan: GR, catalasa y SOD, para eliminar los RL. Lo que puede explicar el porqué de la deficiencia de los sistemas antioxidantes en el paciente diabético (Díaz y cols, 2006).

Los sitios en los cuáles se manifiestan las principales complicaciones crónicas de la hiperglucemia (riñón, retina, cristalino, corazón y sistema nervioso), exhiben particular labilidad a los RL, por lo que es preciso evitar dicha situación (Díaz y cols, 2006).

Durante la hiperglucemia crónica también se da otro fenómeno metabólico: la activación de la vía del sorbitol-fructosa, que culmina en la formación de productos terminales de glicosilación avanzada (AGEs, *advanced glycation end products*) llamado glicación. Este es un proceso en el que la glucosa y otros

carbohidratos o sus derivados interactúan con proteínas, ácidos nucleicos y lípidos dando lugar a los AGEs. El proceso se inicia con los productos tempranos de glicación a partir de los cuáles, y por cambios o transposiciones moleculares y oxidaciones, se crean compuestos como el glioxal, el metilglioxal y la 3-desoxiglucosona que preceden de los AGEs, que -al unirse establemente a proteínas-, les producen agregación y pérdida de sus funciones biológicas. También se puede formar [3-desoxiglucosona(¿)] directamente durante la autooxidación de la glucosa; en este caso se produce el radical superóxido. Las proteínas modificadas por los AGEs pueden encontrarse en plasma y en los compartimentos intra y extracelulares, particularmente en pared arterial incluyendo capilares, cristalino y fibras nerviosas mielínicas y amielínicas (Díaz, 2004).

Tanto el EOX como los AGE empeoran la resistencia a la insulina y están fuertemente vinculados a las complicaciones tardías de la diabetes mellitus. El mecanismo no ha sido del todo elucidado pero se sabe que los AGE además de afectar directamente la estructura de proteínas, tienen receptores específicos (RAGE) (Eggers, 2011) y la interacción con ellos induce diversos eventos como la apoptosis celular (Zhu y cols, 2011), la producción de especies reactivas de oxígeno; proliferación celular como en macrófagos, endotelio y músculo liso arterial; activación del factor de transcripción NFκB; y activación de citocinas y marcadores de inflamación, tales como interleucina-1, factor de crecimiento 1, factor de necrosis tumoral-α (IL-1, GF-1 y TNF-α, respectivamente) que se traducen en un estado proinflamatorio. La activación del NFκB aumenta en los

diabéticos con pobre control glucémico y provoca alteraciones en la expresión de genes que dan lugar a la insulinoresistencia (Shoelson y cols, 2006).

El trastorno de la insulinoresistencia, comienza en el adipocito con una inhabilidad para almacenar los ácidos grasos; la dislipidemia aterogénica característica de la resistencia a la insulina comprende el incremento de las concentraciones de triglicéridos (Tg), descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) además de lipoproteínas de baja densidad (LDL) densas y pequeñas. Estas LDL de menor tamaño son más susceptibles al estrés oxidativo y con mayor capacidad de filtración en la pared arterial. En el endotelio los AGEs promueven la expresión de moléculas de adhesión, la inactivación del óxido nítrico, la migración de macrófagos y la oxidación de LDL glicadas en su interior favoreciendo la disfunción endotelial (Sánchez, 2001) empeorando aún más la resistencia a la insulina y contribuyendo de forma importante a la aterosclerosis acelerada, que es la principal complicación de la diabetes (Sima y cols, 2010).

Se ha estudiado la relación entre resistencia a la insulina (RI) y el exceso de glucocorticoides, así como el pobre control metabólico en los pacientes con DM2 (Chiodini y cols, 2005); en este rubro se destacan las posibles alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), en donde se ha demostrado cómo, las cifras de cortisol plasmático y urinario exhiben un gradiente de concentración que se eleva progresivamente en el siguiente orden de aparición: personas sanas, pacientes con DM2 sin complicaciones y pacientes con DM2 y complicaciones; además, tales concentraciones de cortisol están directamente asociadas con la

presencia y el número de las complicaciones diabéticas (Chiodini y cols, 2007). No se ha determinado si la insulinoresistencia induce elevación del cortisol o viceversa, empero se conoce que el cortisol realiza efectos antagónicos a la insulina e induce una sobreproducción de la misma, de forma que, la continua excitación del eje HHA conlleva a obesidad central y RI (Méndez y cols, 2007).

Normalmente, la secreción de cortisol presenta un ritmo circadiano de predominio en las primeras horas del día, con una máxima concentración alrededor de las 06:00h; ello es contrario a las fases del ciclo de la melatonina, cuyos valores en descenso progresivo coinciden con el aumento paulatino del cortisol; por ello se ha propuesto que la primera tiene un papel en la regulación del segundo (Hurwitz y cols, 2004). Sin embargo estos ritmos de secreción se ven perturbados en los pacientes con DM2: el cortisol plasmático tiende a ser elevado y las concentraciones de melatonina en sangre son notablemente inferiores en comparación a las personas sanas (Centikalla, 2010; Hikichi y cols, 2011).

La ausencia de melatonina (MEL) por sí misma genera un estado de resistencia a la insulina claramente demostrado en animales de experimentación, los que después de haber sido sometidos a pinealectomía, presentaron aumento de glucosa e insulina plasmáticas (Lima y cols, 2001), disminución de la glucogenogénesis hepática y muscular (Borges y cols, 2007), así como aumento de la lipólisis y ácidos grasos libres (Borges y cols, 2005). Se pensó entonces que la administración exógena de melatonina provocaría un efecto benéfico (Rafal y cols, 2006); fortuitamente la idea fue probada al mejorar la insulinoresistencia y

promover la glucogenogénesis (Jiunn y cols, 2009) y la tolerancia a la glucosa (Sartori y cols, 2009), así como disminuir las concentraciones plasmáticas de glucosa, triglicéridos (Prunet y cols, 2003), colesterol total (Akmali y cols, 2010) y colesterol LDL y aumentar el colesterol HDL (Ahmad y cols, 2011); mejorando, incluso hasta el nivel molecular, la función endotelial (Mattar y cols, 2001).

Las alteraciones en el eje HHA tendientes a la elevación del cortisol plasmático, también se han asociado a patologías como depresión (López y cols, 2009; Knorr y cols, 2011), obesidad abdominal e hipertensión, todas ellas relacionadas con la ya mencionada DM2 (Steptoe y cols, 2005). Posiblemente la anomalía se encuentre en el sistema de retroalimentación negativa de la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Llama la atención que entre los pacientes con diabetes, la prevalencia de depresión es más elevada que para la población general, alcanzando cifras de 24.7% en México (Fabián y cols, 2010) y predominantemente en mujeres (Colunga y cols, 2008). Boyle y cols. (2007) encontraron una correlación positiva entre la magnitud de síntomas depresivos y el porcentaje de glucemia alterada, proponiendo a esta comorbilidad como un fuerte vínculo que acentúa el descontrol metabólico.

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que ha intentado explicarse a través de diversas teorías fisiopatológicas. [Tipos de depresión]. En esta búsqueda, las alteraciones hormonales (Wichers, 2008) han sido objeto de múltiples investigaciones en los patrones de secreción hormonal entre melatonina y corticosterona, dejando entrever una correlación negativa en los roedores

controles intactos, no así en los que fueron sometidos a estrés crónico. Ello sugería que la liberación de melatonina es afectada por el estrés y que bajo tal circunstancia, interactúa con la secreción de esteroides suprarrenales (Persengiev, 1991). Estos datos fueron apoyados por el aumento significativo de los glucocorticoides en aquellas ratas que fueron pinealectomizadas en comparación con las ratas intactas (Oxenkrug, 1984).

El estudio de Brown comparó las concentraciones de melatonina entre pacientes con distimia y controles sanos. La valoración comprendió de las 16:30h a las 07:30h del día siguiente; en los pacientes deprimidos se hizo notar una concentración de MEL significativamente menor a las 21:00h, frente a cualquiera de las personas del grupo control. Estos datos propusieron la posibilidad de alteraciones en el funcionamiento de la glándula pineal en las personas con depresión (Brown y cols, 1985).

Es interesante hacer notar que las alteraciones en el eje HHA, con propensión al cortisol elevado y menor melatonina, se han observado tanto en la depresión como en la DM2, reforzando la propuesta de un mecanismo bidireccional involucrado entre ambas patologías.

Pero no es el único nexo localizable; en la depresión se observa la presencia de especies reactivas de oxígeno -como el anión superóxido-, AGEs, depleción de los antioxidantes endógenos que caracteriza al EOX (Maes, 2010; Kupper y cols, 2009), así como la formación de factores de inflamación (Molkowitz

y cols, 2011) y la apoptosis acelerada a consecuencia de estos fenómenos (Szuster, 2007).

La perturbación del eje HHA, acarrea la persistencia de cortisol circulante en sangre y un aumento en el tono simpático que promueve la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos. El aumento de citocinas circulantes, se ha asociado con disminución de la sensibilidad a la insulina y a los glucocorticoides, así como una menor disponibilidad de neurotransmisores monoaminérgicos. Las citocinas como las interleucinas (IL-1 β y 6) a su vez pueden estimular la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por parte del hipotálamo, creando así un círculo vicioso. Adicionalmente, tales interleucinas se asocian con una mayor resistencia a la insulina en los pacientes con DM2 (Castillo y cols, 2010).

Como se puede apreciar, varias redes se entretajan entre la diabetes y la depresión, pero las consecuencias van más allá: se ha documentado que la coexistencia de ambas patologías aumenta el riesgo cardiovascular, con una elevación del 36-38% en la mortalidad, y un riesgo 2.3 veces mayor frente a la población general (Katon y cols, 2008).

El interés despertado por investigar al respecto, ha puesto sobre la mesa de discusiones que tratar la depresión tiene beneficios sobre el IMC (índice de masa corporal), la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el autocontrol (Lustman y cols, 2007).

Antidepresivos como la fluoxetina y la duloxetina elevan las concentraciones de melatonina en el organismo (Carvalho y cols, 2009); tal propiedad farmacológica abrió posibilidades sobre los propios efectos de la MEL como antidepresivo. Rahman y cols, (2009) demostraron que después de 1 mes de 5mg diarios del fármaco, se logra disminuir significativamente los síntomas depresivos .

Actualmente se conoce que la MEL puede ejercer efectos antidepresivos de diversas maneras: a) se corrige la depleción de la hormona causada por la propia depresión (Van Reeth y Maccari, 2007; Gorwood, 2007); b) se induce y mejora la calidad del sueño (Wilson y cols, 2010; Garzón y cols, 2009; de Los Reyes and Guilleminault, Russel y Benitez, 2009); c) se corrige la cronobiología alterada (Álamo y López, 2010; Kupfer, 2007); d) se promueve la neuroplasticidad al modular el arreglo de la citoarquitectura cerebral afectada por el estrés oxidativo (Jiménez y cols, 2007); e) influye sobre la neurotransmisión (Eison y cols, 2009; Binfaréa y cols, 2010) y; f) se regula la secreción de cortisol (Campino y cols, 2008).

La melatonina es una molécula interesante por la capacidad antioxidante que posee –como se había comentado anteriormente. De hecho es considerada como el antioxidante más potente conocido, gracias sus diversas funciones: a) barrido directo de RL - por cada molécula de MEL se eliminan 2 radicales libres -, b) estimulación de las enzimas antioxidantes, c) incremento de la eficacia de la

fosforilación oxidativa mitocondrial y reducción de la formación de electrones (bajando así la formación de RL) y d) aumento la eficacia de otros antioxidantes (Reiter y cols, 2003; 2004). El resultado es la mejoría de la defensa antioxidante y con ello la atenuación de la insulinoresistencia (Kędziora y cols, 2009).

Se considera entonces que la MEL puede tener un papel protector en la diabetes mellitus; sin embargo ahora se conoce que su síntesis y secreción se ven afectadas por la edad (Kupczyk y cols, 2010) así como por la misma patología (Peschke, 2008; Bach y cols, 2010) bajo una compleja relación con el sistema nervioso autónomo; recuérdese que la neuropatía forma parte de las complicaciones de la diabetes (Tuntucu y cols, 2005), lo que inevitablemente tiene un efecto deletéreo en el estado de ánimo de los pacientes con DM2 (Boyle y cols, 2007).

Existe una influencia a largo plazo del control metabólico inicial sobre la evolución clínica posterior, fenómeno llamado “memoria metabólica”. Los mecanismos celulares que propagan tal “memoria” son la glicación no enzimática de proteínas y lípidos, exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la interacción entre sí para mantener las señales de estrés oxidativo (Ceriello, 2008), del cual la fuente principal es la hiperglucemia (Zaklad y cols, 2005).

Ya se había propuesto en el escenario clínico, la indicación de antioxidantes como parte del tratamiento de la DM2 (Clapés y cols, 2001); sin embargo la puesta en escena de esta “memoria metabólica” sugiere la necesidad de un tratamiento

enérgico enfocado a “normalizar” el control metabólico, además de medicamentos que contrarresten el estado de EOx, en adición a conseguir la normoglucemia de los pacientes, con la finalidad de reducir lo más posible las complicaciones diabéticas a largo plazo (Ceriello, 2008).

La indicación de MEL ha tenido impacto favorable en el control metabólico y la insulinoresistencia, al disminuir la glucemia y hasta en un 2% la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en quienes la recibieron, además del tratamiento antidiabético previamente establecido (Hussain y cols, 2006); el perfil de lípidos también fue influido (Mahmood y cols, 2006) logrando reducciones de C-LDL y mejoría de los sistemas antioxidantes endógenos (Kosiróg y cols, 2010).

Si la diabetes, que cursa con neuropatía, conlleva en alto porcentaje a la presencia de síntomas depresivos (Boyle y cols, 2007), los pacientes con DM2 y depresión tienen un doble carga para desarrollar perturbaciones de la cronobiología (Garfinkel y cols, 2011; Caballero, 2009) y del eje HHA (Chiodini y cols, 2005; Campagne 2003), así como depleción de la MEL endógena (O'Brien y cols, 1986; Hikichi y cols, 2011; Brown, 1985) y un acentuado EOx (Giacco y cols, 2010; Tapia, 2005).

Por todo lo anterior se piensa que la administración de melatonina exógena puede favorecer al paciente portador de estas patologías de forma concomitante, por un mecanismo de doble vía: neuroendócrino y celular.

JUSTIFICACIÓN

La DM2 es un problema de salud pública a nivel mundial, la prevalencia en la población mexicana adulta es de 14.42% (Villalpando y cols, 2010) y los síntomas depresivos en estos pacientes van del 24.7% (Fabian y cols, 2010) al 63% (Colunga y cols, 2008).

Existen estudios que examinan la respuesta de melatonina en DM2 y depresión pero de forma independiente. Los síntomas depresivos exacerbaban el descontrol metabólico de la DM2, razón por la que se considera necesario valorar la respuesta clínica y metabólica de la administración de melatonina sintética en pacientes con DM2 y síntomas depresivos.

Hasta el momento no se han encontrado publicaciones que valoren la respuesta clínica y metabólica de la administración exógena de melatonina en pacientes con DM2 y síntomas depresivos de forma concomitante. Este estudio pretende contribuir a un mejor conocimiento al respecto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dada la elevada prevalencia de los síntomas depresivos en los pacientes con DM2, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué efecto tiene la melatonina sobre los síntomas depresivos, la glucemia, el perfil de lípidos y el cortisol en pacientes con DM2 y depresión?

HIPÓTESIS:

La melatonina reduce significativamente los síntomas depresivos, la glucemia, el cortisol, los triglicéridos, el C-LDL y aumenta el C-HDL en pacientes con DM2 y depresión.

OBJETIVOS:

Objetivo general

Determinar la respuesta clínica y metabólica de la administración de melatonina en pacientes con síntomas depresivos y DM2.

Objetivos específicos

- 1) Determinar la respuesta clínica de la administración de melatonina durante tres meses, sobre los síntomas depresivos.
- 2) Determinar la respuesta metabólica de la administración de melatonina durante tres meses, en base a las concentraciones de glucemia, perfil de lípidos y cortisol.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: clínico, doble ciego, controlado, aleatorizado y prospectivo.

Universo y muestra:

Muestra consecuyente de la población de consulta externa de dos centros de salud de Tzintzuntzan, así como de la Clínica Cardiometabólica de la Escuela de Enfermería y Salud Pública de la UMSNH.

Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra se calculó por la fórmula siguiente:

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2} = 52$$

Donde:

n = tamaño de la muestra requerido

t = nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1.96)

p = prevalencia estimada de la DM2 y síntomas depresivos 3.4%

m = margen de error de 5% (valor estándar de 0.05)

Criterios de inclusión

- Pacientes de 45-75 años con diagnóstico de DM2 y síntomas depresivos.

- Pacientes en tratamiento antidiabético con metformina y sulfonilureas.

Criterios de exclusión

- Pacientes que presentaran otra patología no relacionada con la DM2
- Pacientes que portaran complicaciones cardiovasculares
- Personas con alcoholismo positivo
- Mujeres embarazadas o en lactancia
- Pacientes en quien se detectara depresión mayor ó en etapa de duelo.
- Pacientes en tratamiento con antidepresivos

Criterios de eliminación

- Pacientes que al final del periodo de estabilización no lograron <200mg/dl de glucemia basal.
- Pacientes que durante el estudio presentaran complicaciones cardiovasculares.
- Presencia de embarazo.
- Pacientes cuyos estudios de laboratorio fueran incompletos o deficientes.
- Pacientes que abandonaran el tratamiento por cualquier causa incluyendo ingesta de bebidas embriagantes o defunción.
- Pacientes que sufrieran alguna pérdida emocional importante.

Variables de estudio:

Independiente:

- Uso de Melatonina
 - Cápsulas de 5mg. Administración vía oral, a las 20:00h (y se sugirió acostarse a las 21:00h).

Dependientes:

- Cuantitativas:

a) Continuas:

- Somatometría: peso (k), talla (cm), IMC (k/m^2) y cintura (cm).
- Glucemia basal: prueba que mide la cantidad de glucosa plasmática (mg/dl) en una muestra de sangre venosa, con un ayuno mínimo de 8 horas.
- Glucemia 2h postprandial: prueba que mide la cantidad de glucosa plasmática (mg/dl) en una muestra de sangre venosa, 2 horas después de la ingesta de alimento mixto (Bonneau y cols, 2006).
- HbA1c: examen que mide la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre (%), y brinda un buen estimado del control glucémico durante los últimos 3 meses en personas diabéticas (Álvarez y cols, 2009).
- Perfil de lípidos: cantidades (mg/dl) de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL),

colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) y triglicéridos (Tg) en una muestra de sangre venosa con un ayuno mínimo de 12 horas (Bonneau y cols, 2006).

b) Discreta:

- Síntomas depresivos: presencia de un estado de tristeza crónico y relativamente persistente conocido como distimia, que abarca síntomas más ligeros que un episodio depresivo mayor (Belló y cols, 2005). Definida operacionalmente como valores iguales o mayores a 16 puntos en la escala CES-D y menores de 18 en la escala de Hamilton.

- Cualitativas:

- Variables categóricas: mejoría o empeoramiento con la administración de melatonina.

Recolección de datos

Se hizo una valoración inicial recabando los datos de historia clínica. Para detectar la presencia de síntomas depresivos del estado de ánimo se utilizó la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos, CES-D-20 (por sus siglas en inglés); esta prueba consta de 20 ítems y tiene la capacidad de ser aplicado en entrevista o autoaplicable, proporciona información confiable acerca de la frecuencia de síntomas depresivos, así como de sus factores de riesgo o el éxito de la terapéutica clínica. CES-D-20 ha sido probada en los pacientes con

DM2 (Stahl y cols, 2008) y ha mostrado su eficacia y validación en población mexicana (Salgado y Maldonado, 1994; Bojórquez y Salgado, 2009).

Enseguida se aplicó la escala de Hamilton para la depresión, con la finalidad de descartar a los pacientes con depresión mayor; es una prueba ampliamente difundida, basada en la entrevista clínica estructurada, con fiabilidad y validez que demuestra alta sensibilidad y especificidad para detectar depresión mayor ya que incluye medidas emergentes como deseo de muerte e ideación suicida (Olden y cols, 2009). Esta prueba ha sido utilizada en estudios sobre diabetes (Anderson y cols, 2010) y depresión y melatonina (Rahman y cols 2010).

Para probar la fiabilidad de estos instrumentos de medición en síntomas depresivos se hizo el análisis de ambas escalas obteniendo un valor de alfa de Cronbach de 0.887 a 0.904 y de 0.728 a 0.703 para CES-D-20 y Hamilton, respectivamente.

El diagnóstico de DM2 fue confirmado con estudios de laboratorio mediante glucemia de ayuno y 2h postprandial y bajo los criterios diagnósticos de la ADA (2008).

Diseño experimental

Una vez detectada la muestra con DM2 y síntomas depresivos, se complementaron los estudios de laboratorio: hemoglobina glucosilada (HbA1c) y perfil de lípidos (CT, C-HDL, C-LDL y Tg). Todos los pacientes recibieron

tratamiento antidiabético con metformina y sulfonilureas (Cheng y Fantus, 2005) durante un periodo de estabilización de 8 semanas, lo que permitió modificaciones en las dosis de los medicamentos y lograr glucemias basales al menos menores a 200mg/dl (Tavera y Estrada, 2006). Cabe aclarar que tras el periodo de estabilización los antidiabéticos mencionados se mantuvieron sin cambio hasta el final del estudio; al término del periodo de estabilización se aplicaron los dos cuestionarios de depresión y se tomaron otra vez muestras sanguíneas para realizar los mismos estudios de laboratorio a los que se incluyó cortisol plasmático. Enseguida los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para conformar 2 grupos, M y P en una tercera fase experimental que duró 3 meses:

- El grupo M recibió 5mg de melatonina sintética.
- El grupo P recibirá placebo.

Al término de este periodo se hizo la valoración final con los estudios de laboratorio: glucemia de ayuno, glucemia 2h posprandial, HbA1c, perfil de lípidos y cortisol; y la aplicación de los cuestionarios CES-D-20 y Hamilton.

Tratamiento estadístico de los datos:

Nivel de significancia estadística $p < 0.05$ y con un índice de confianza de 95%.		
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	Media, mediana, desviación estándar, rango (mínimos y máximos) y error estándar	
	prueba	variable
ESTADÍSTICA INFERENCIAL	t de Student pareada	Comparación de cambio de variables paramétricas, dependientes numéricas intragrupo.
	t de Student no pareada	Comparación de cambio de variables paramétricas, dependientes numéricas intergrupos.
	U de Mann-Whitney pareada	Comparación de cambio de variables no paramétricas, dependientes numéricas intragrupo.
	U de Mann-Whitney no pareada	Comparación de cambio de variables no paramétricas, dependientes numéricas intergrupos.
	χ^2	Comparación de cambio de variables categóricas (mejoría/empeoramiento) intragrupo e intergrupos.
	Razón de momios	Probabilidad de mejoría y meta terapéutica MEL vs placebo.

Aspectos éticos:

El estudio se apegó a la normatividad vigente y siguiendo los lineamientos de la más reciente revisión de la declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas (Krlježa y Lemmens, 2009). Además se solicitó la aprobación del Comité de Bioética en la Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas. Se obtuvo el consentimiento informado.

RESULTADOS

Se detectaron 57 pacientes con DM2 y depresión concomitante, de los cuáles 24 quedaron fuera: 13 no cumplieron con los criterios de inclusión (6 por tener una edad fuera de 45-75 años y 7 ya estaban recibiendo otros antidiabéticos o insulina) y 8 fueron excluidos (2 por presentar depresión mayor, 5 ya recibían tratamiento antidepresivo y a 1 más se le detectaron complicaciones cardiovasculares). Los 33 pacientes restantes ingresaron al estudio y durante el transcurso del mismo, 3 se eliminaron (2 de ellos no lograron glucemia basal <200mg/dl y 1 abandonó el estudio). En la tabla 1a y 1b se muestran las características iniciales de los 30 pacientes que lograron avanzar y finalizar el estudio.

Tabla 1a. Parámetros clínicos al ingreso del estudio.											
Zona U/R	Género M/F		Edad (años)	Peso (k)	Talla (m)	IMC (k/m ²)	CA (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	E-C (puntos)	E-H (puntos)
11/19	5/25	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
		X	57.03	70.9	1.5	29.6	96.7	127.3	72.0	29.3	15.1
		X-	57.5	72.0	1.5	29.7	98.5	125.6	71.8	28	16
		DE	9.47	11.5	0.05	4.5	9.1	19.2	7.6	9.0	1.8
		Ee	1.759	2.1	0.01	0.8	1.6	3.5	1.4	1.6	0.3
		max	75	98.9	1.72	37.3	114	177	84.3	50	17
		min	45	52.4	1.45	21.5	79	98.8	56	16	12

U: urbana, R: rural; M: masculino, F: femenino; IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica; E-C: escala CES-D 20, E-H: escala de Hamilton; N: número total de pacientes, X: media, X-: mediana, DE: desviación estándar, Ee: error estándar, max: máximo, min: mínimo.

Tabla 1b. Parámetros metabólicos al ingreso del estudio.							
	GA (mg/dl)	G2hPP (mg/dl)	HbA1c (%)	CT (mg/dl)	C-HDL (mg/dl)	C-LDL (mg/dl)	Tg (mg/dl)
N	30	30	30	30	30	30	30
X	174.8	256.1	9.1	196	37.9	112.3	221.7
X-	153	236	8.4	195	36.5	112	183
DE	58.0	80.8	2.7	50.5	11.1	40.1	106.5
Ee	10.7	15.0	0.5	9.37	2.0	7.4	19.7
max	300	431	17.6	292	70	184	525
min	88	128	6	113	21	35	109

GA: glucosa de ayuno, G2hPP: glucosa 2 horas postprandial; HbA1c: hemoglobina glucosilada; CT: colesterol total, C-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, Tg: triglicéridos; N: número total de pacientes, X: media, X-: mediana, DE: desviación estándar, Ee: error estándar, max: máximo, min: mínimo.

La muestra de pacientes quedó conformada por 5 hombres y 25 mujeres, 11 del área urbana y 19 del área rural, con una edad promedio de 57.1 años y desviación estándar (DE) de +/-9.68. En cuanto a somatometría: peso de 70.9+/-11.5k, talla 1.55+/-0.06m, índice de masa corporal (IMC) 29.6+/-4.58k/m², circunferencia abdominal (CA) 97+/-9.1cm, presión arterial sistólica (PAS) 127+/-19.2mmHg, presión arterial diastólica (PAD) 72.1+/-7.69mmHg. Referente a los estudios de laboratorio: glucemia de ayuno (GA) 175+/-58mg/dl, glucemia 2h postprandial (G2hPP) 256.1+/-80.86mg/dl, hemoglobina glucosilada (HbA1c) 9.17+/-2.75%, colesterol total (CT) 196+/-50mg/dl, colesterol HDL (C-HDL) 37.9+/-11.16mg/dl, colesterol LDL (C-LDL) 112+/-40.1mg/dl, triglicéridos (Tg) 222+/-106mg/dl; en lo que respecta a las escalas para depresión, CES-D 20 (E-C) 29+/-9.1puntos y Hamilton (E-H) 15+/-1.8puntos.

Con estos datos se pudo asumir una impresión diagnóstica inicial: se trataba de pacientes con obesidad y adiposidad central (IMC>27k/m²; CA>90cmH

y $>80\text{cmM}$); una presión arterial deseable ($<130/85\text{mmHg}$); descontrol glucémico ($\text{GA}>100\text{mg/dl}$, $\text{G2hPP}>140\text{mg/dl}$) crónico ($\text{HbA1c}>7\%$); dislipidemia diabetogénica y aterogénica caracterizada por colesterol total normal ($\text{CT}<200\text{mg/dl}$), hipoalfalipoproteinemia ($\text{C-HDL}<40\text{mg/dl}$ hombres, $<50\text{mg/dl}$ mujeres) acompañada de incremento en el colesterol unido a LDL ($\text{C-LDL}>100\text{mg/dl}$) e hipertrigliceridemia ($\text{Tg}>150\text{mg/dl}$). Se detectó depresión tipo distimia, por la presencia de síntomas depresivos en el cuestionario CES-D 20 con un puntaje mayor de 16, y estratificado como grado 2 ó depresión moderada con la escala de Hamilton.

Enseguida los pacientes ingresaron al 2° periodo del diseño experimental para recibir fármacos antidiabéticos por 8 semanas, tiempo en el cuál se hicieron modificaciones en la posología de estos, pero una vez finalizado el periodo de estabilización no hubo ninguna modificación al respecto. Al cabo del tiempo establecido para este periodo se hizo un análisis a fin de descartar a quienes hubieran caído en los criterios de eliminación, determinar las concentraciones de cortisol plasmático, aplicar la prueba de normalidad de Kolmogorov-Sminov a la distribución de cada variable para utilizar la prueba estadística adecuada, además de corroborar la homogeneidad en los grupos. Ver Tablas 2a y 2b.

Tabla 2a. Parámetros basales: previo a tratamiento experimental.

Tx	Peso		IMC		CA		PAS		PAD		GA		G2hPP	
	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P	M	p
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
X	69.8	71.0	29	29.8	95.4	96.3	124.1	129	72.4	72.3	117	137.5	147.5	182.1
X-	72.3	70.7	29.6	28.3	96	96	124.6	128	75.3	75	118	136	147	189
DE	12.4	10.3	4.2	4.7	8.3	9.2	15.0	20.4	9.5	9.2	20.1	35.3	24.2	74.7
ee	3.3	2.7	1.1	1.2	2.2	2.4	4.0	5.45	2.5	2.4	5.3	9.4	6.4	19.9
max	98	88	36.7	36.5	107	113	151.3	176	87.3	86	159	198	181	288
min	53.4	54.4	22.8	22.3	83	81	95.6	98.8	55	53.3	89	69	100	63
t	-0.283		-0.521		-0.266		-0.710		0.019		-1.950		-1.705	
p	0.79		0.60		0.79		0.48		0.9		0.06		0.09	

Tx: tratamiento asignado: P ó M (placebo ó melatonina); IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica; GA: glucosa de ayuno, G2hPP: glucosa 2 horas postprandial; t: prueba t de Student; p: valor de p.

Tabla 2b. Parámetros basales: previo a tratamiento experimental.

Tx	HbA1c		CT		C-HDL		C-LDL		Tg		Cortisol		E-C		E-H	
	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P	M	P	M	p	M	p
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
X	7.9	8.7	191.2	200.9	42.8	41.8	111.1	114.4	185.4	222.8	14.5	13.2	26.3	22.1	14.6	14.5
X-	7.7	8.3	194	200	43	40	115	117	138	203	12.5	12.1	30	22	15	16
DE	1.9	1.7	30.7	39.1	11.0	7.5	28.3	29.2	97.4	108.9	6.1	4.6	10.4	12.0	2.7	3.4
ee	0.5	0.4	8.2	10.4	2.9	2.0	7.5	7.8	26.0	29.1	1.6	1.2	2.7	3.2	0.7	0.9
max	13.7	11.3	241	296	71	59	156	174	357	519	31.4	23.7	41	51	17	17
min	5.4	6.5	146	134	31	33	57	59	69	58	8	7.8	9	6	9	6
t	-1.136		-0.758		0.270		-0.310		-0.989				1.020			
U											97.00				108.500	
p	0.26		0.45		0.78		0.75		0.33		0.53		0.31		0.86	

Tx: tratamiento asignado: P ó M (placebo o melatonina); HbA1c: hemoglobina glucosilada; CT: colesterol total, C-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, Tg: triglicéridos; E-C: escala CES-D 20; E-H: escala de Hamilton; t: prueba t de Student; U: U de Mann-Whitney; p: valor de p.

Tomando en cuenta la prueba de Levene para igualdad o no de varianzas y se aplicó la T de Student ó U de Mann Whitney para dos muestras independientes,

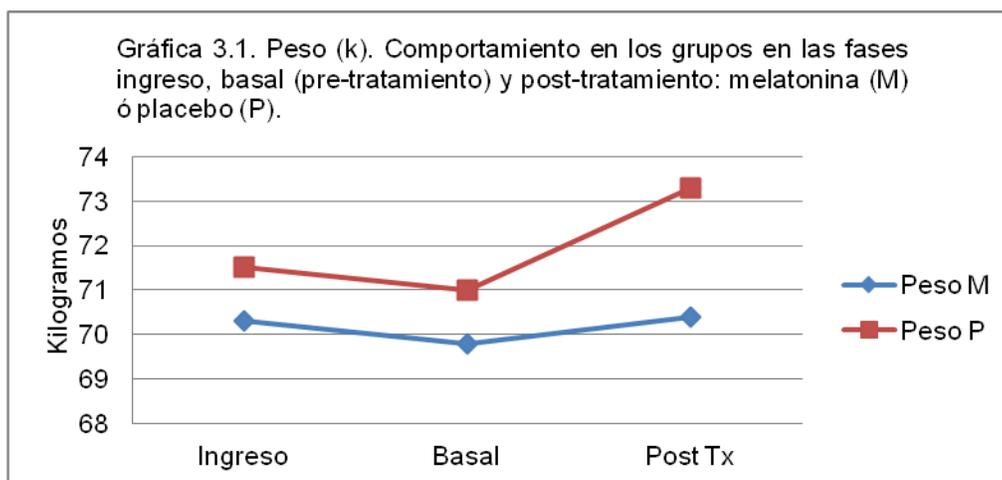
observamos que en el periodo basal del diseño experimental, es decir, previo a la administración de melatonina (M) ó placebo (P), la somatometría fue como se describe: peso de 69.8+/- 12.4k (M) vs 71+/-10.3k (P) ($p = 0.79$), IMC 29+/- 4.2k/m² (M) vs 29.8+/-4.7k/m² (P) ($p = 0.60$), circunferencia abdominal 95.4+/- 8.3cm (M) vs 96.3+/-9.2cm (P) ($p = 0.79$), PAS 124.1+/-15mmHg (M) vs 129+/- 20.4mmHg (P) ($p = 0.48$), PAD 72.4+/-9.5mmHg (M) vs 72.3+/-9.2mmHg (P) ($p = 0.90$).

Referente a los estudios de laboratorio: GA 117+/-20.1mg/dl (M) vs 137.5+/- 35.3mg/dl (P) ($p = 0.06$), G2hPP 147.5+/-24.2mg/dl (M) vs 182.1+/-74.7mg/dl (P) (0.09), HbA1c 7.9+/-1.9% (M) vs 8.7+/-1.7% (P) ($p = 0.26$), CT 191.2+/-30.7mg/dl (M) vs 200.9+/-39.1mg/dl (P) ($p = 0.45$), C-HDL 42.8+/-11mg/dl (M) vs 41.8+/- 7.5mg/dl (P) ($p = 0.78$), C-LDL 111.1+/-28.3mg/dl (M) vs 114.4+/-29.2mg/dl (P) ($p = 0.75$), Tg 185.4+/-97.4mg/dl (M) vs 222.8+/-108.9mg/dl (P) ($p = 0.33$), Cortisol plasmático 14.5+/-6.1mcg/dl (M) vs 13.2+/-4.6mcg/dl (P) ($p = 0.53$); en lo que respecta a las escalas para depresión: CES-D 20 (E-C) 26.3+/-10.4puntos (M) vs 22.1+/-12puntos (P) ($p = 0.31$) y Hamilton (E-H) 14.6+/-2.7puntos (M) vs 14.5+/- 3.4puntos (P) ($p = 0.86$). Se aprecia la homogeneidad de grupos ya que en ninguna de las variables se encontró diferencia estadísticamente significativa.

En la 3^a fase del diseño experimental los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir 5mg de melatonina (N=15) ó placebo (N=15) por 3 meses consecutivos, durante este tiempo se mantuvo la posología de los

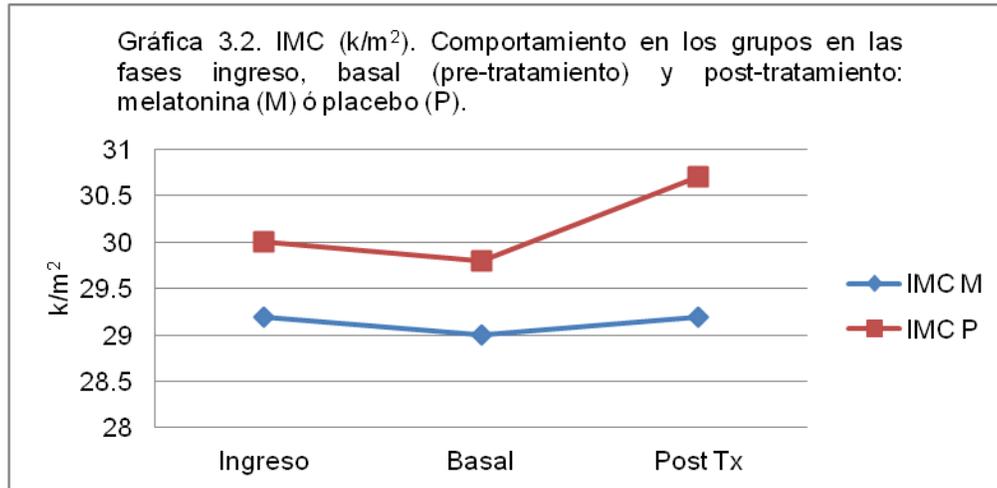
antiabéticos como había quedado al término de la 2ª fase hasta el cierre del protocolo, momento en el que se midieron todas las variables y se hizo el análisis final para valorar el efecto clínico y metabólico en ambos grupos.

Los resultados de la administración de melatonina vs placebo se aprecian en las gráficas 3.1 a 3.15, mismas que se describen en términos de medias, desviación estándar y T de Student ó U de Mann Whitney dependiente e independiente, según la comparación de grupos.

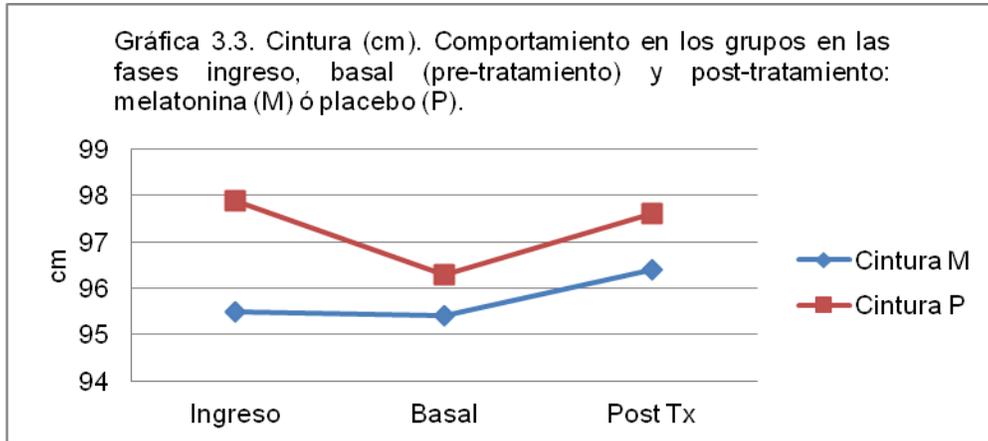


- 1) El peso final a) del grupo placebo (P_3) fue 2.3k más con respecto a su basal (P_2): 73.3+/-11.1 y 71.0+/-10.3 (p=0.10); b) del grupo melatonina (M_3) 0.6k más con respecto a su basal (M_2): 70.4+/-12.0 y 69.8+/-12.3

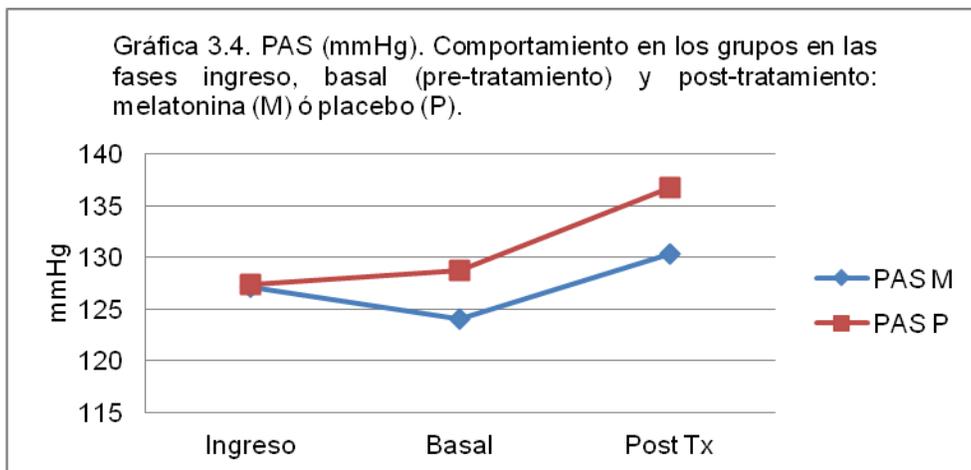
(p=0.40); c) de los que recibieron melatonina (M_3) 2.9k menos (p=0.49) en relación a los que recibieron placebo (P_3).



2) El índice de masa corporal final a) del grupo placebo (P_3) fue $0.9k/m^2$ más con respecto a su basal (P_2): 30.7 ± 4.6 y 29.8 ± 4.6 (p=0.11); b) del grupo melatonina (M_3) $0.2k/m^2$ más con respecto a su basal (M_2): 29.2 ± 4.0 y 29.0 ± 4.2 (p=0.42); c) de los que recibieron melatonina (M_3) $1.7k/m^2$ menos (p=0.35) en relación a los que recibieron placebo (P_3).

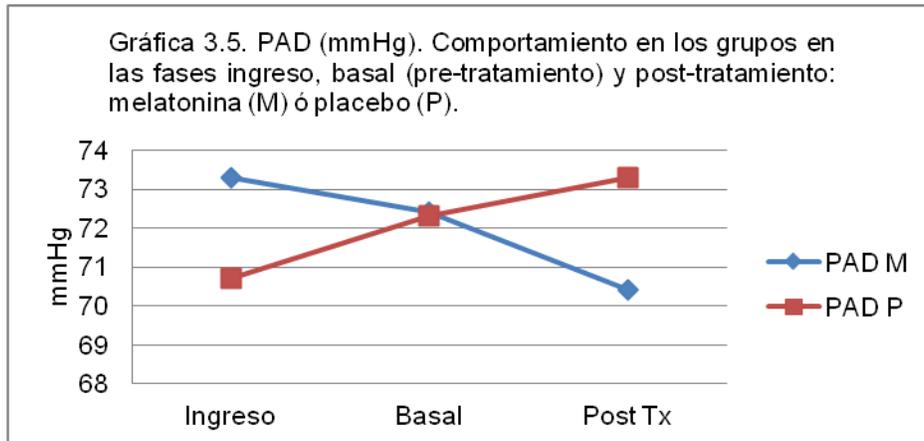


- 3) La cintura final a) del grupo placebo (P₃) fue 1.3cm más con respecto a su basal (P₂): 97.6+/-8.3 y 96.3+/-9.2 8 (p=0.24); b) del grupo melatonina (M₃) 1.0cm más con respecto a su basal (M₂): 96.4+/-9.0 y 95.4+/-8.3 (p=0.36); c) de los que recibieron melatonina (M₃) 1.2cm menos (p=0.72) en relación a los que recibieron placebo (P₃).

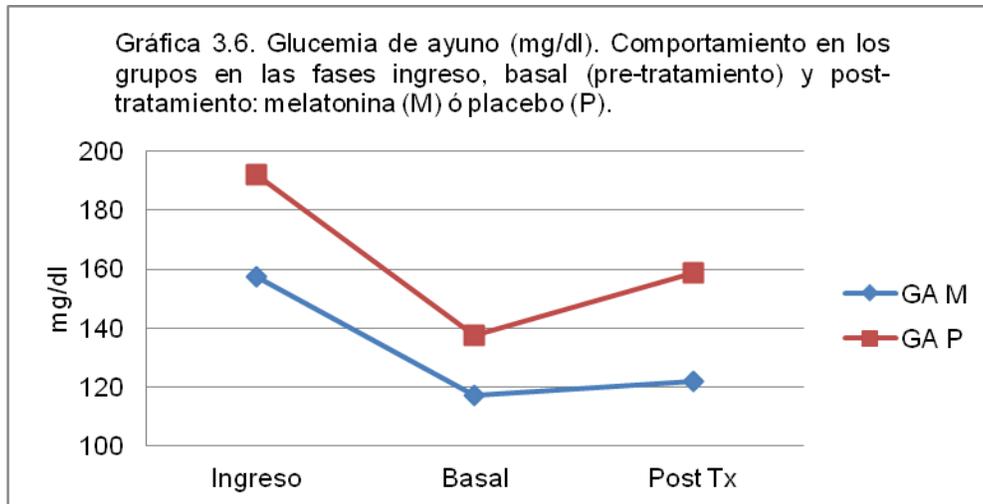


- 4) La presión arterial sistólica a) del grupo placebo (P₃) fue 8.1mmHg más con respecto a su basal (P₂): 136.8+/-28.6 y 128.7+/-20.3 (p=0.06); b) del grupo melatonina (M₃) 6.2mmHg más con respecto a su basal (M₂): 130.3+/-16.3 y 124.1+/-15.0 (p=0.13); c) de los que recibieron melatonina

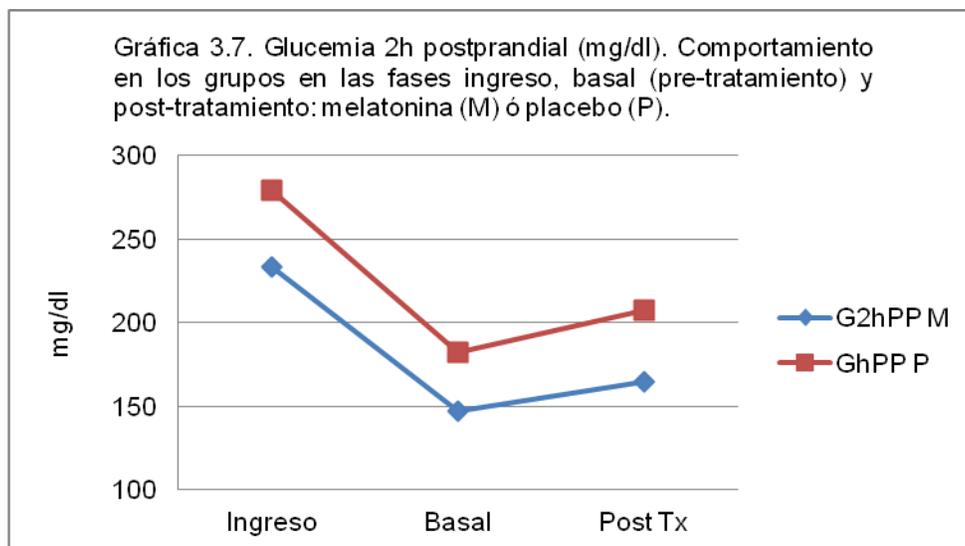
(M_3) 6.5mmHg menos ($p=0.45$) en relación a los que recibieron placebo (P_3).



5) La presión arterial diastólica al cierre del estudio a) del grupo placebo (P_3) fue 1.2mmHg más con respecto a su basal (P_2): 73.5 ± 8.8 y 72.3 ± 9.2 ($p=0.53$); b) del grupo melatonina (M_3) 2.4mmHg más con respecto a su basal (M_2): 74.8 ± 10.0 y 72.4 ± 9.5 ($p=0.50$); c) de los que recibieron melatonina (M_3) 1.3mmHg más ($p=0.70$) en relación a los que recibieron placebo (P_3).

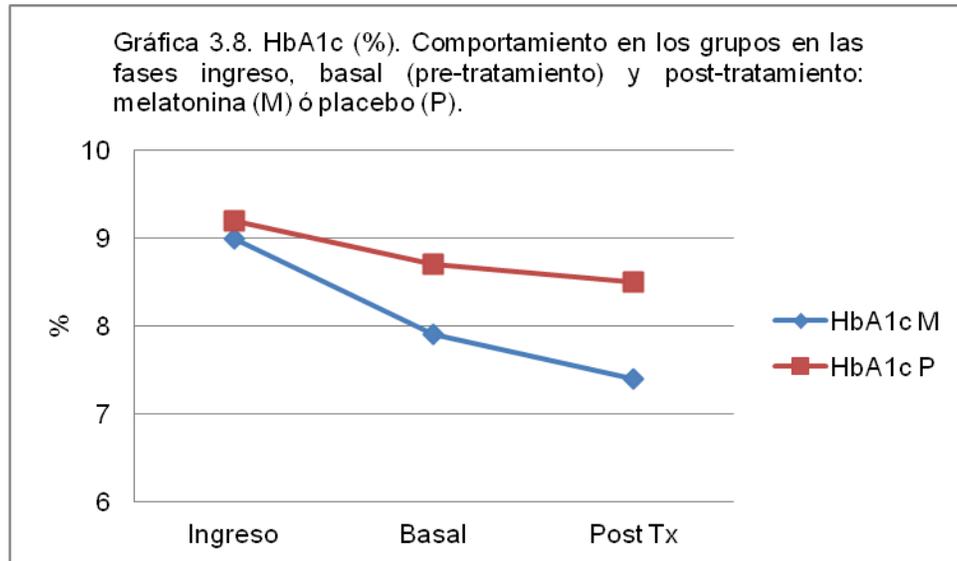


- 6) La glucemia de ayuno a) del grupo placebo (P₃) fue 21.2mg/dl más con respecto a su basal (P₂): 158.7+/-61.9 y 137.5+/-35.3 (p=0.14); b) del grupo melatonina (M₃) 5mg/dl más con respecto a su basal (M₂): 122.0+/-31.1 y 117.0+/-20.1 (p=0.12); c) de los que recibieron melatonina (M₃) 36.7mg/dl menos (p=0.05) en relación a los que recibieron placebo (P₃).

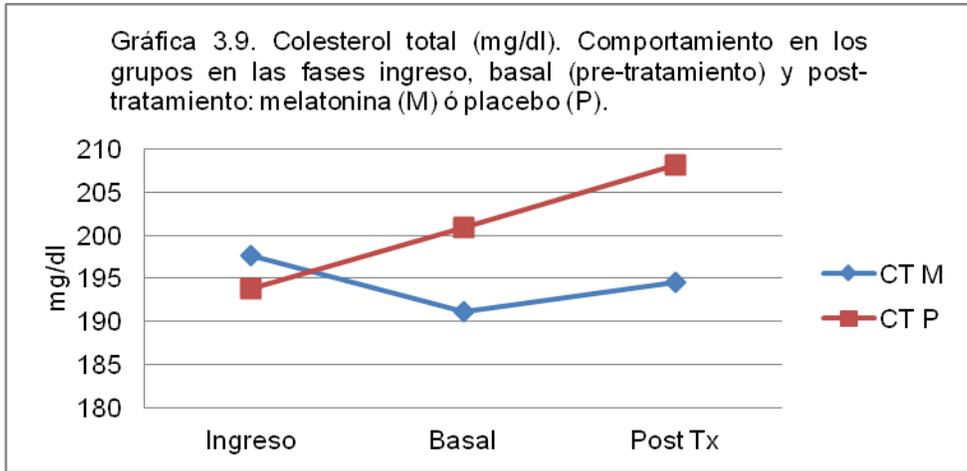


- 7) La glucemia 2h postprandial al término del protocolo a) en el grupo placebo (P₃) fue 25.5mg/dl más con respecto a su basal (P₂): 207.6+/-72.8 y

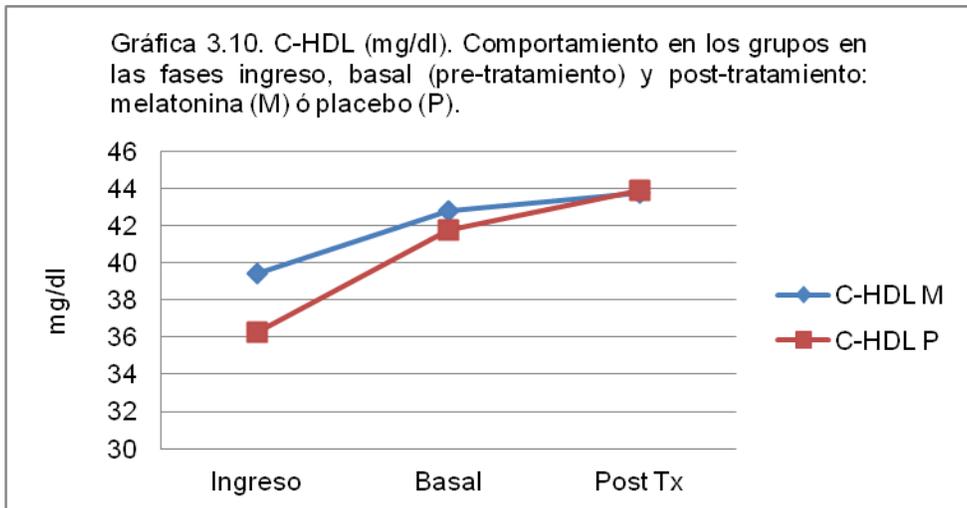
182.1+/-74.7 (p=0.01); b) del grupo melatonina (M_3) 17.4mg/dl más con respecto a su basal (M_2): 164.9+/-36.6 y 147.5+/-24.2 (p=0.12); c) de los que recibieron melatonina (M_3) 42.7mg/dl menos (p=0.05) en relación a los que recibieron placebo (P_3).



8) La hemoglobina glucosilada a) del grupo placebo (P_3) fue 0.2% menos con respecto a su basal (P_2): 8.5+/-1.7 y 8.7+/-1.7 (p=0.67); b) del grupo melatonina (M_3) 0.5% menos con respecto a su basal (M_2): 7.4+/-1.4 y 7.9+/-1.9 (p=0.26); c) de los que recibieron melatonina (M_3) 1.1% menos (p=0.05) en relación a los que recibieron placebo (P_3).

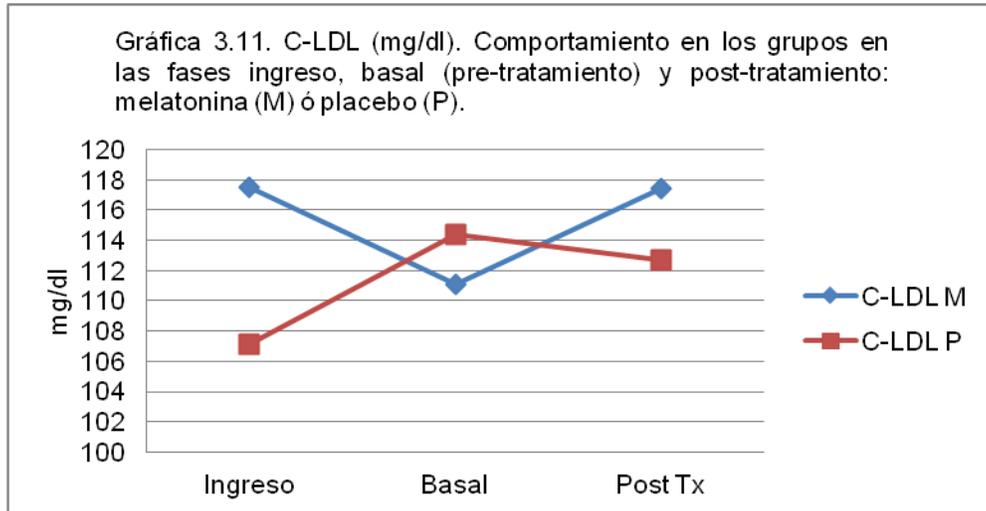


9) El colesterol total al finalizar el protocolo a) en el grupo placebo (P₃) fue 7.3mg/dl más con respecto a su basal (P₂): 208.2+/-38.6 y 200.9+/-39.1 (p=0.52); b) del grupo melatonina (M₃) 3.3mg/dl más con respecto a su basal (M₂): 194.5+/-37.5 y 191.2+/-30.7 (p=0.71); c) de los que recibieron melatonina (M₃) 13.7mg/dl menos (p=0.33) en relación a los que recibieron placebo (P₃).

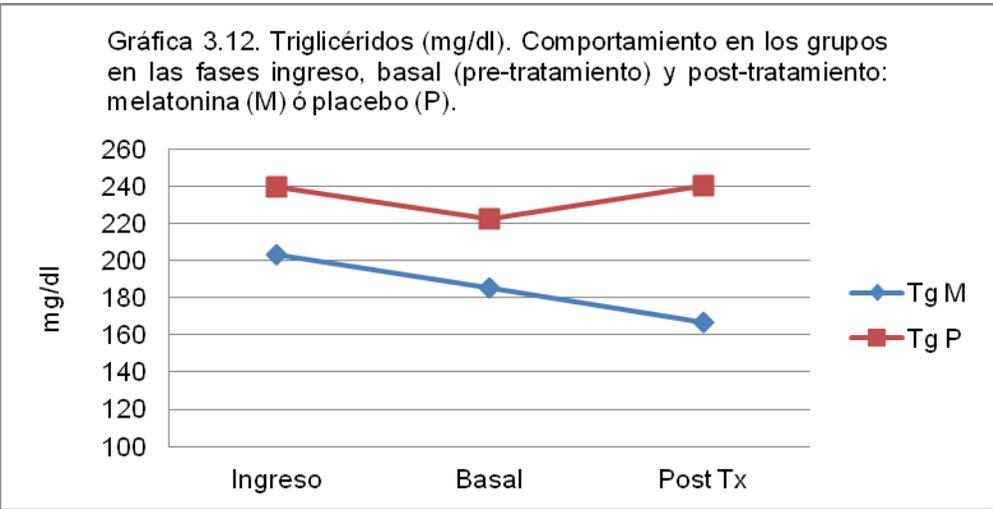


10) El colesterol HDL a) del grupo placebo (P₃) fue 2.1mg/dl más con respecto a su basal (P₂): 43.9+/-8.3 y 41.8+/-7.5 (p=0.07); b) del grupo

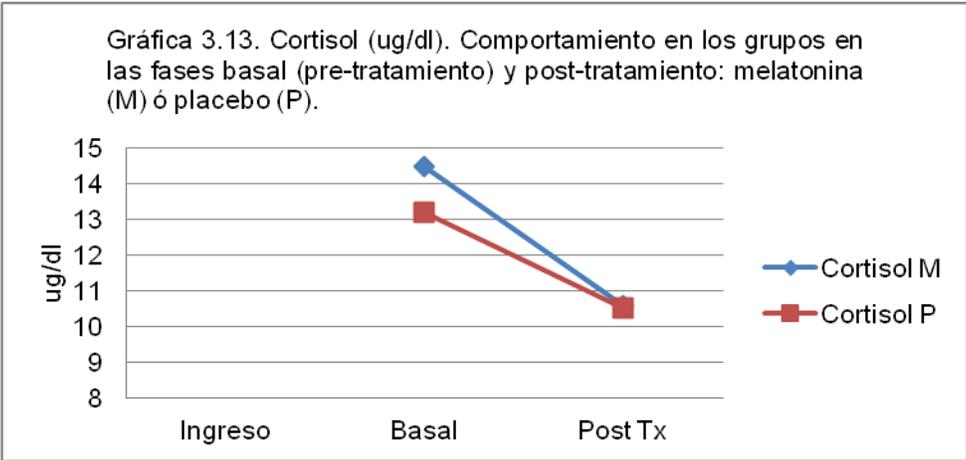
melatonina (M_3) 1mg/dl más con respecto a su basal (M_2): 43.8+/-12.0 y 42.8+/-11.0 (p=0.51); c) de los que recibieron melatonina (M_3) prácticamente igual en relación a los que recibieron placebo (P_3).



11) Al término del estudio el colesterol LDL a) en el grupo placebo (P_3) fue 1.7mg/dl menos con respecto a su basal (P_2): 112.7+/-41.3 y 114.4+/-29.2 (p=0.81); b) del grupo melatonina (M_3) 3mg/dl más con respecto a su basal (M_2): 117.4+/-28.1 y 114.4+/-29.2 (p=0.32); c) de los que recibieron melatonina (M_3) 4.7mg/dl menos (p=0.72) en relación a los que recibieron placebo (P_3).

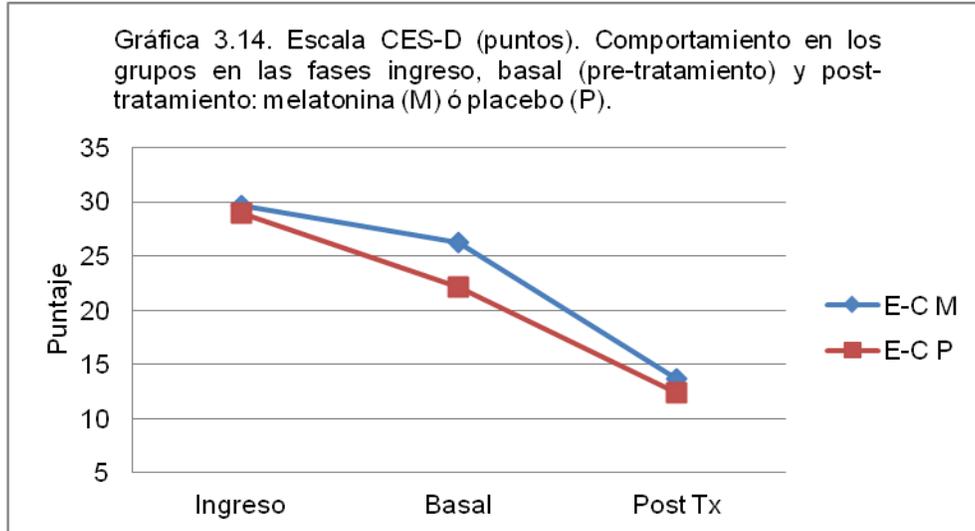


12) Los triglicéridos a) del grupo placebo (P_3) fue 17.6mg/dl más con respecto a su basal (P_2): 240.4+/-120.7 y 222.8+/-108.9 (p=0.56); b) del grupo melatonina (M_3) 18.4mg/dl menos con respecto a su basal (M_2): 167.0+/-77.3 y 185.4+/-97.4 (p=0.26); c) de los que recibieron melatonina (M_3) 73.4mg/dl menos (p=0.05) frente a los que recibieron placebo (P_3).

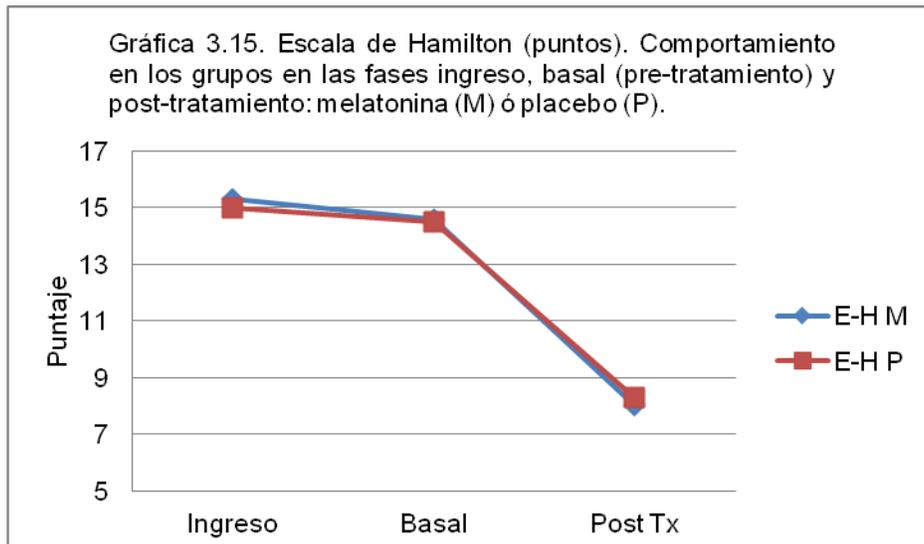


13) Al finalizar el estudio el cortisol a) en el grupo placebo (P_3) fue 11.6ug/dl menos con respecto a su basal (P_2): 10.5+/-4.4 y 22.1+/-12.0 (p=0.01); b) del grupo melatonina (M_3) 15.7ug/dl menos con respecto a su basal (M_2): 10.6+/-4.7 y 26.3+/-10.4 (p<0.01); c) de los que recibieron

melatonina (M_3) 0.1ug/dl más ($p=0.96$) en relación a los que recibieron placebo (P_3).



14) La escala CES-D 20 a) en el grupo placebo (P_3) fue 9.7 puntos menos con respecto a su basal (P_2): 12.4 ± 9.4 y 22.1 ± 12.0 ($p < 0.01$); b) en el grupo melatonina (M_3) 12.6 puntos menos con respecto a su basal (M_2): 13.7 ± 9.2 y 26.3 ± 10.4 ($p < 0.01$); c) en los que recibieron melatonina (M_3) 2.9 puntos más ($p=0.71$) frente a los que recibieron placebo (P_3).



15) La escala de Hamilton a) en el grupo placebo (P_3) fue 6.2 puntos menos con respecto a su basal (P_2): 8.3 ± 5.3 y 14.5 ± 3.4 ($p < 0.01$); b) en el grupo melatonina (M_3) 6.6 puntos menos con respecto a su basal (M_2): 8.0 ± 5.3 y 14.6 ± 2.7 ($p < 0.01$); c) en los que recibieron melatonina (M_3) 0.3 puntos menos ($p = 0.89$) frente a los que recibieron placebo (P_3).

Para la valoración de mejoría de las diferentes variables se tiene la tabla 3a, en que se aprecia la comparación del número de pacientes, los porcentajes de ambos grupos e intervalos de confianza 95% bajo las pruebas razón de momios y chi cuadrada.

Tabla 3a. Parámetros finales: Cambios comparativos de fase basal vs posterior a tratamiento experimental.

Variable	M		P		RM	IC 95%	p
	n	%	n	%			
Peso (k)	7	46.6	4	26.6	2.4	(-0.08 - 3.83)	0.07
IMC (k/m ²)	8	53.3	3	20	4.5	(0.55 - 4.47)	0.001
Cintura (cm)	7	46.6	4	26.6	2.4	(-0.08 - 3.83)	0.07
PAS (mmHg)	6	40	11	73.3	0.24	(-2.37 - 1.54)	0.003
PAD (mmHg)	2	13.3	6	40	0.23	(-2.42 - 1.49)	0.03
GA (mg/dl)	8	53.3	6	40	1.71	(-0.42 - 3.49)	0.29
G2hPP (mg/dl)	5	33.3	5	33.3	1	(-0.96 - 2.96)	1
HbA1c (%)	10	66.6	7	46.6	2.2	(-0.13 - 3.78)	0.12
CT (mg/dl)	7	46.6	5	33.3	1.75	(-0.40 - 3.51)	0.27
C-HDL (mg/dl)	8	53.3	10	66.6	0.57	(-1.51 - 2.4)	0.27
C-LDL (mg/dl)	8	53.3	8	53.3	1	(-0.96 - 2.96)	1
Tg (mg/dl)	6	40	5	40	1	(-0.96 - 2.96)	1
Cortisol (mcg/dl)	13	86.6	14	93.3	0.46	(-1.72 - 2.19)	0.3
CES-D 20 (puntos)	13	86.6	13	86.6	1	(-0.96 - 2.96)	1
Hamilton (puntos)	13	86.6	12	80	1.62	(-0.47 - 3.44)	0.51

P: placebo, M: melatonina; IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica; GA: glucosa de ayuno, G2hPP: glucosa 2 horas postprandial, HbA1c: hemoglobina glucosilada; CT: colesterol total, C-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, Tg: triglicéridos.

El peso y la cintura mostraron un 20% diferencial entre ambos grupos, a favor de la melatonina, pero fue el IMC quien mostró una mejoría de 4.5 veces con el uso de MEL, lo que representó un 53% vs sólo del 20% con placebo, esta diferencia resultó estadísticamente significativa.

La presión arterial no se vio afectada favorablemente con la administración de melatonina ya que sólo en el 40% del grupo M descendió la PAS en comparación con el 73.3% del grupo que recibió placebo; en la PAD los porcentajes de mejoría fueron 13.3% y 40%, melatonina y placebo, respectivamente. Las diferencias de los porcentajes fueron estadísticamente significativas.

En lo que al control glucémico respecta los porcentajes de mejoría fueron 53.3% y 40% en la glucemia de ayuno, melatonina y placebo, respectivamente; 33.3% en la glucemia 2h postprandial para ambos grupos; y una discrepancia del 20% para hemoglobina glucosilada a favor del grupo M. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El perfil de lípidos no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa: el colesterol total denotó un 13.3% de mejoría a favor de melatonina y el mismo porcentaje en el C-HDL pero a favor del placebo. Los porcentajes de mejoría en triglicéridos y C-LDL fueron los mismos para ambos grupos.

El cortisol plasmático mostró mejoría del 86.6% y 93.3%, melatonina y placebo, respectivamente. En la depresión los cuestionarios CES-D 20 y Hamilton mostraron mejoría franca con más del 85% para ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El mismo complejo estadístico anterior (razón de momios con su IC 95% y chi cuadrada) se aplicó para analizar el logro de metas terapéuticas. Ver la tabla 3b.

Tabla 3b. Parámetros finales: Logro de metas terapéuticas comparativa de fase basal vs posterior a tratamiento experimental.

Variable en meta Terapéutica	Meta Tx	M		P		RM	IC 95%	p
		n	%	n	%			
IMC (k/m ²)	≤ 25	4	26.6	4	26.6	1	(-0.96 - 2.96)	1
Cintura (cm)	≤80 mujeres ≤90 hombres	3	20	2	13.3	1.62	(-0.47 - 3.44)	0.44
PAS (mmHg)	≤130	9	60	7	46.6	1.71	(-0.42 - 3.49)	0.3
PAD (mmHg)	≤85	11	73.3	12	80	0.68	(-1.33 - 2.58)	0.51
GA (mg/dl)	≤100	4	26.6	2	13.3	2.36	(-0.1 - 3.82)	0.12
G2hPP (mg/dl)	≤140	3	20	3	20	1	(-0.96 - 2.96)	1
HbA1c (%) (Álvarez y cols, 2009)	≤7%	8	53.3	5	33.3	2.22	(-0.13 - 3.78)	0.1
	≤6.5	4	26.6	2	13.3	2.36	(-0.09 - 3.82)	0.12
CT (mg/dl)	≤200	12	80	7	46.6	4.57	(0.55 - 4.47)	0.009
C-HDL (mg/dl)	≥40	9	53.3	8	53.3	1.31	(-0.68 - 3.23)	0.6
C-LDL (mg/dl)	≤100	5	33.3	6	40	0.75	(-1.24 - 2.67)	0.59
Tg (mg/dl)	≤150	8	53.3	3	20	4.57	(0.55 - 4.48)	0.001
CES-D 20 (puntos)	<16	10	66.6	12	80	0.5	(-1.65 - 2.26)	0.19
Hamilton (puntos)	<8	13	86.6	12	80	1.62	(-0.47 - 3.44)	0.51

P: placebo, M: melatonina; IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica; GA: glucosa de ayuno, G2hPP: glucosa 2 horas postprandial, HbA1c: hemoglobina glucosilada; CT: colesterol total, C-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, Tg: triglicéridos.

Se lograron metas terapéuticas en la cintura con cifras de 20% y 13.3%, grupos melatonina y placebo, respectivamente; sin embargo, el IMC se comportó prácticamente igual para ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

La presión arterial sistólica alcanzó meta en el 60% para melatonina y 46.6% para placebo; en el mismo orden, 73.3% y 80% de la presión arterial diastólica. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En lo que al control glucémico respecta los porcentajes del logro de metas terapéuticas fueron 26.6% y 13.3% en la glucemia de ayuno, melatonina y placebo, respectivamente; 20% en la glucemia 2h postprandial para ambos grupos; y una distancia del 20% para hemoglobina glucosilada a favor del grupo M. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El logro de metas terapéuticas fueron estadísticamente significativas sobre el CT y los Tg: colesterol total 4.5 veces más con la administración de melatonina, abriendo un 33.4% de discrepancia frente a placebo; los triglicéridos también lograron 4.5 veces más la meta de tratamiento en el grupo melatonina, con un 33.3% de ventaja sobre el grupo placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el C-HDL ni en el C-LDL.

En cuestionario CES-D 20 la melatonina tuvo 13.4% menos de logro en el puntaje de meta terapéutica al compararse con placebo, pero 6.6% más en el cuestionario de Hamilton. Ambos grupos mostraron franco logro de metas terapéuticas sobre la depresión, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

DISCUSIÓN

La melatonina (MEL) es una molécula que influye en funciones tan diversas que van desde la regulación del ritmo circadiano hasta el metabolismo, gracias a que es una hormona con poder antioxidante, propiedad por la que se le han atribuido beneficios clínicos. Pacientes con patologías psiquiátricas como la depresión mostraron reducción en los síntomas de la enfermedad después de haber sido tratados con MEL (Rahman y cols, 2010). En la diabetología, MEL también ha probado que tiene capacidad para mejorar los parámetros de control de quien padece diabetes mellitus (Lustman y cols, 2007).

La comorbilidad depresión-diabetes es común y peligrosa ya que, aumenta la mortalidad cardiovascular (Katon y cols, 2008), motivo por el que no puede descuidarse el tratamiento para ambas, poniendo atención en un abordaje fisiopatológico. La indicación exógena de melatonina (MEL) podría beneficiar a quien presenta DM2 y depresión a la vez, ya que son patologías que comparten rutas fisiopatológicas en las que se ven involucrados un estado de estrés oxidativo (EOx) (Giacco y Brownlee, 2010; Tapia, 2005), alteraciones de la cronobiología (Garfinkel y cols, 2011; Caballero, 2009) y del eje HHA (Chiodini y cols, 2005; Campagne 2003), así como depleción de la propia MEL (O'Brien y cols, 1986; Hikichi y cols, 2011; Brown y cols, 1985).

Los resultados de este estudio encuentran que en pacientes con DM2 y depresión la MEL reduce el IMC, aunque aparentemente no se refleja en términos de medias –lo mismo observado en otros ensayos (Kosiróg y cols, 2011)- más del

50% de los casos presenta algún descenso, lo que indica que MEL favorece el no incremento del IMC.

Los efectos de Mel sobre la presión arterial son motivo de investigación actual ya que el mecanismo por el que se le atribuye descenso de la PA no se ha logrado explicar por completo, lo que se presume es que disminuye las resistencias periféricas al mejorar la vasodilatación mediada por el óxido nítrico al ejercer barrido de radicales libres (Paulis y Simko, 2007). Una dosis de 2.5mg de melatonina de liberación prolongada provoca reducciones de 6mmHg y 4mmHg – PAS y PAD, respectivamente- en pacientes con hipertensión arterial sistémica (esencial) (Scheer y cols, 2004) y de predominio nocturno (Grossman y cols, 2011) pero esta respuesta no aparece en el paciente con diabetes; aunque se ha propuesto que en DM1, una dosis aguda (1 semana) de 10mg de MEL, puede favorecer el descenso de la presión arterial nocturna, las cifras son de apenas 4.4mmHg en la PAS y 2.2mmHg en la PAD (Cavallo y cols 2004a), pero tal efecto no se consigue con 5mg (Cavallo y cols, 2004b). Un estudio reciente en síndrome metabólico sin diabetes, obtuvo decrementos de 12.3mmHg y 6.7mmHg en las presiones arteriales sistólica y diastólica, respectivamente (Kosiróg y cols, 2011), lo cual hace pensar que la disfunción endotelial es mayor en la diabetes que en la HAS y (Tomiyama y cols, 2000) y aún cuando no curse con cifras de hipertensión como tales.

Aparentemente no hay cambios significativos a favor de MEL en las glucemias, sin embargo el control glucémico, reflejado por la HbA1c, consiguió un

descenso de 0.5% de HbA1c en quienes recibieron melatonina, al compararse con su estado basal, muy semejante al resultado de Garfinkel y cols (2011) con 0.6%, en cuyo estudio fueron incluidos 22 pacientes en un modelo cruzado y controlado por placebo. En un diseño como el del presente estudio, conformado por grupos pequeños (n=13 a 18) con metformina como antidiabético preestablecido, la diferencia entre grupos fue menos 1.5% con MEL, 0.4% más de lo observado en nuestros pacientes (1.1%), la diferencia pudiera atribuirse a que en tal caso se utilizó melatonina y zinc en combinación (Hussain cols, 2006). Aunque lo obtenido en nuestro estudio no logró significancia estadística, es clínicamente relevante debido a que se logró llevar a un mayor número de pacientes a la meta <7% y a que las reducciones de HbA1c observadas son las que se esperan de antidiabéticos como los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (I-DPP4) o los análogos GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), cuyas reducciones de HbA1c son de 0.5-1%, ó bien los inhibidores de la α -glucosidasa que ofrece <1% (Predianes y Pablos, 2010).

Los grandes estudios sobre DM2 destaca han dejado bien demostrado que, particularmente la disminución de las complicaciones microvasculares asociadas con diabetes mellitus tipo 2, observa una asociación directamente proporcional con el grado de reducción de HbA1c: a partir de un nivel basal dado, la reducción de 1% de HbA1c determina un decremento de 14, 18 y 37% en el riesgo relativo de: muerte total, de eventos cardiovasculares y de retino y nefropatía, respectivamente, beneficio estabilizado a partir de una cifra de HbA1c de 7%. Igual de importante es puntualizar que, el control glucémico inicial de los

pacientes determina una reducción de eventos cardiovasculares directamente proporcional al grado de reducción de HbA1c. De esta observación emergió el concepto de “memoria glucémica” ó “memoria metabólica”, el cual hace referencia a que, el tratamiento glucémico temprano y óptimo tiene un efecto cardiovascular positivo a largo plazo (Morales y cols, 2010).

Ya que la MEL mejora la defensa antioxidante, papel fundamental en la fisiopatología molecular del daño inducido gracias a la hiperglucemia crónica, que provoca glucotoxicidad por el estado de EOX, y condicionante de la memoria metabólica, debiera considerarse como tratamiento adicional para el control de la DM2 (Kędziora y cols, 2009).

En el colesterol total, parece que se logra alcanzar la meta terapéutica 4.5 veces más al utilizar MEL, sin embargo no podemos darlo por hecho debido a que en este grupo de pacientes ya se encontraba el CT <200mg/dl previo a la administración de melatonina. Lo que quizá se podría decir es que ayuda a mantener la meta terapéutica de colesterol total, como lo conseguido en el ensayo de Gonziars y cols (2010) en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y cifras de 218mg/dl antes del tratamiento con 10mg/día de melatonina, en cuyo caso a los 2 meses se logró llevar a meta y se sostuvo sin cambios al tercer mes de tratamiento.

Melatonina no logra cambios para elevar el colesterol HDL en contraposición a lo reportado en el estudio de Tamura y cols (2008) en donde se incluyó a mujeres en edad semejante a nuestro estudio y fueron revaloradas

después de 1 mes de MEL; tampoco logra disminuir el colesterol LDL, a diferencia de lo observado por Kosiróg y cols (2010) quienes obtuvieron un descenso significativo de 10mg/dl, pero sin efectos tampoco sobre C-HDL, lo que sí es concordante con este autor es la reducción de los triglicéridos, 73.4mg/dl al confrontarse con placebo, en quienes presentaron incluso un aumento, lo que implica 4.5 veces más el logro de meta terapéutica con más 50% de los casos.

La exposición crónica a concentraciones suprafisiológicas de glucosa, paralelo a la incapacidad de la insulina para llevar a cabo sus funciones, genera un daño celular conocido como glucotoxicidad, que afecta principalmente a la célula b pancreática y es provocado principalmente por la variabilidad glucémica (principalmente diurna) y por el aumento del estrés oxidativo. La consecuencia de la glucotoxicidad es la lipotoxicidad, caracterizada por el aumento de los ácidos grasos libres circulantes que contribuyen al deterioro de la función b-celular y son la consecuencia de la dislipidemia diabética (Poitout, 2002, 2008). El mecanismo que puede explicar cómo MEL disminuye los Tg es precisamente su ataque antioxidante que permite contrarrestar la liberación de ácidos grasos del adipocito y con ello la menor formación de triglicéridos.

Melatonina mejora la depresión en las escalas CES-D y Hamilton (Rahman y cols, 2009). Disminuye eficazmente el cortisol plasmático (Campino y cols, 2008) y los síntomas depresivos pero tal efecto no es superior al logrado con placebo. Recientemente Fisher y cols (2011) observaron que el sólo hecho de una atención médica estructurada y enfocada al automonitoreo y control de la glucosa con

participación activa del médico, puede conseguir disminuciones sustanciales en los síntomas depresivos pero sin mejoría en HbA1c, como ocurrió con nuestros pacientes al recibir atención médica cada 2 semanas.

La depresión está asociada al descontrol metabólico en la diabetes (Katon y cols, 2009) Sin embargo la mejoría de la depresión y el descenso de cortisol sin melatonina, no son suficientes para ejercer cambios sobre el control glucémico ni el perfil de lípidos, a diferencia de que la administración de MEL ejerce las mismas mejorías clínicas pero con descenso en HbA1c y triglicéridos, esto pudiera explicarse a que a pesar de revertir los síntomas depresivos no se está cubriendo el déficit de melatonina de estos pacientes (Mäntele y cols, 2012), como observaron Carvalho y cols (2009) en quienes recibieron placebo mejoraron sustancialmente el cuestionario de Hamilton pero sin cambios sobre el 6-sulphatoxymelatonina (aMT6s), principal metabolito urinario de MEL, a diferencia de los que recibieron antidepresivos, con potencial acción farmacológica sobre la secreción de MEL, también hubo disminución franca de la depresión pero con aumento significativo tal melatobolito urinario.

Actualmente la ruta de alteraciones del cortisol como nexo entre la depresión y la diabetes es motivo de estudio específicamente en las alteraciones de la hormona liberadora de corticotropina (Grangoli, 2012), por lo que se consiera relevante el punto de que mejorar la depresión y el cortisol no es suficiente para mejorar el control metabólico en pacientes con serio descontrol.

CONCLUSIONES

Melatonina es un buen tratamiento en el paciente con DM2 y depresión concomitante ya que abate la depresión y mejora el control metabólico al descender HbA1c y triglicéridos.

PERSPECTIVAS

Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para fortalecer los resultados así como un seguimiento largo para valorar el posible impacto sobre la memoria metabólica y las complicaciones de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

Agil A, Navarro M, Ruiz R, Abuhamadah S, El-Mir M y Fernández G. Beneficial effects of melatonin on obesity and lipid profile in young Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Pineal Research*. 2011; 50(2): 207-212

Akmali M, Ahmadi R y Vessal M. Pre- and Post-Treatment of Streptozocin Administered Rats with Melatonin: Effects on Some Hepatic Enzymes of Carbohydrate Metabolism. *Archives of Iranian medicine*. 2010; 13(2): 105-110.

Álamo C y López MF. Depression and circadian rhythms: pharmacological relationship. The role of agomelatine. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)* 2010; 3(1):2-11.

Allegra M, Reiter RJ, Tan DX, Gentile C, Tesoriere L y Livrea MA. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *Journal of Pineal Research*. 2003; 34: 1-10

Álvarez SE, González CTM, Cabrera RE, Conesa GAI, Parlá SJ y González PEA. Some updated features on glycosylated hemoglobin and its applications. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2009; 20(3): 141-151

American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.

Anderson R, Gott B, Sayuk G, Freedland K y Lustman P. Antidepressant Pharmacotherapy in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(3): 485-489.

Bach AG, Mühlbauer E, Peschke E. Adrenoceptor expression and diurnal rhythms of melatonin and its precursors in the pineal gland of type 2 diabetic goto-kakizaki rats. *Endocrinology*. 2010; 151(6):2483-93.

Belló M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME y Lozano R. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública Méx.* 2005; 47(1):S4-S11.

Binfaréa R, Mantovania M, Budnia J, Santosb R y Rodriguesa AL. Involvement of dopamine receptors in the antidepressant-like effect of melatonin in the tail suspension test. 2010; 638(1-3): 78-83.

Bojórquez CI y Salgado SN. Características psicométricas de la Escala Center for Epidemiological Studies-depression (CES-D), versiones de 20 y 10 reactivos, en mujeres de una zona rural mexicana. *Salud Ment* 2009; 32(4): 299-307.

Bonneau A, Castillo M, Pedrozo W, Ceballos B, Blanco N y Berg G. Presencia de insulinoresistencia en Síndrome metabólico. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2006; 43(4): 215-223.

Borges SCN, Fonseca AMH, Alonso VMI, Andreotti S, Peres SB, Cipolla NJ, Pithon CTC y Lima FB. Reduced lipolysis and increased lipogenesis in adipose tissue from pinealectomized rats adapted to training. *Journal of Pineal Research*. 2005; 39 (2): 178-184.

Borges SCN, Takada J, Cardoso VMIA, Peres SB, Fonseca M, Alaniz H, Andreotti S, Cipolla NJ, Pitón CTC y Lima FB. Pinealectomía reduce El contenido de glucógeno hepático y muscular y La capacidad de adaptación atenua La potencia aeróbica en las ratas entrenadas. *Journal of Pineal Research*. 2007; 34(1): 96-103.

Boyle SH, Surwit RS, Georgiades A, Brummett BH, Helms MJ, Williams BR y Descalzo JC. Depressive Symptoms, Race, and Glucose Concentrations. *Diabetes Care*. 2007; 30(10):2484–2488.

Brown KR, Caroff S, Amsterdam J, Winokur A, Atokes PE y Frazer A. The differences in the night secretion of melatonina among the patients with melancholic depression and subject of control. *The American Journal of Psychiatry*. 1985; 142: 811-816.

Caballero ML. Ritmos biológicos, sueño y depresión: Agomelatina en el tratamiento de la depresión. *Archivos de Psiquiatría*. 2009; 72 (19): 28-49.

Campagne DM. Medir la depresión con la razón cortisol/DHEA. *Psiqu Biol*. 2003; 10(69): 200-2002.

Campino C, Valenzuela F, Arteaga E, Torres-Farfán C, Trucco C, Velasco A, Guzmán S y Serón-Ferré M. La melatonina reduce la respuesta de cortisol al ACTH en humanos. *Rev Méd Chile*. 2008; 136: 1390-1397.

Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno R, Pariente C y Markus RP. Effect of antidepressants on melatonin metabolite in depressed patients. *J Psychopharmacol*. 2009 May; 23(3): 315-321.

Cavallo A, Daniels SR, Dolan LM, Bean JA, Khoury JC. Blood pressure-lowering effect of melatonin in type 1 diabetes. *J Pineal Res*. 2004a;36(4):262-266.

Cavallo A, Daniels S, Dolan L, Khoury J y Bean J. Blood pressure response to melatonin in type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2004(b); 5(1): 26-31.

Castillo QJI, Barrera BDJ, Pérez OJM, Álvarez CFJ. Depression and diabetes: from epidemiology to neurobiology. *Rev Neurol* 2010; 51: 347-59.

[Centikalla, 2010]

Ceriello A. La “memoria metabólica” inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 8: 12C - 18C.

Cheng AYY y Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ*. 2005; 172 (2): 213-226.

Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, Epaminonda P, Augello G, Enrini R, Ambrosi B, Adda G y Trischitta V. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 153: 837-844.

Chiodini I, Guido A, Scillitani A, Coletti F, Morelli V, Di Lembo S, Epaminonda P, Masserini B, Beck PP, Orsi E, Ambrosi B y Arosio M. Cortisol Secretion in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(1):83-88.

Clapés S, Torres O, Companioni M, Villariño U, Broche F y Céspedes EM. Peroxidación lipídica y otros indicadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2001; 20(2): 93-98.

Claustrat B, Brun J y Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicina Reviws*. 2005; 9: 11-24.

Colunga RC, García de Alba JE, Salazar EJJ, Ángel GM. Type 2 diabetes and depression in Guadalajara, Mexico, 2005. *Rev. Salud pública* 2008; 10(1): 137-149.

De los Reyes V y Guillemineault C. Sleep disorders as a major clinical manifestation of disturbed circadian rhythms in depression. *Medicographia*. 2007; 29(1): 28-37.

Derlacz R, Sliwinska M, Anna Piekutowska A, Winiarska K, Drozak J y Bryla J. Melatonin is more effective than taurine and 5-hydroxytryptophan against hyperglycemia-induced kidney-cortex tubules injury. *Journal of Pineal Research*. 2007; 42(2): 203–209.

Díaz AD. Hiperglucemia y estrés oxidativo en el paciente diabético. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2006; 25(3): 1-11.

Díaz FM, Baiza GLA, Ibáñez HMA, Pascoe LD, Guzmán GAM y Kumate RJ. Aspectos moleculares del daño tisular inducido por la hiperglucemia crónica. *Gac Med Mex*. 2004;140(4):437-447.

Domínguez RA, Abreu GP, Sanchez SJJ, Kaski JC y Reiter RJ. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *Journal of Pineal Research*. 2010; 49 (1): 14-22.

Dubocovich ML, Delagrangre P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP y Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. *Pharmacological Rev.* 2010; 62: 343-380.

Eggers K, Sikora K, Lorenz M, Taubert T, Moobed M, Baumann G, Stang K y Stang V. RAGE-Dependent Regulation of Calcium-Binding Proteins S100A8 and S100A9 in Human THP-1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(6): 353-357.

Eison A, Freeman R, Guss V, Mullins U y Wright R. Melatonin agonists modulate 5-HT_{2A} receptor-mediated neurotransmission: behavioral and biochemical studies in the rat. *Pharmacological Reviews.* 2009; 88-93

Elejalde GJI. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *An. Med. Interna (Madrid).* 2001; 18(6): 326-335.

Fabián SMG, García SMC y Cobo AC. Prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con el tipo de tratamiento, complicaciones de la diabetes y comorbilidades. *Med Int Méx.* 2010; 26(2):100-108.

Fisher L, Polonsky W, Parkin CG, Jelsovsky Z, Amstutz L, Wagner RS. The impact of blood glucose monitoring on depression and distress in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011 ;27 (3):39-46.

Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, Matas Z, Laudon M y Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4: 307-13.

Garzón C, Guerrero JM, Aramburu O y Guzmán T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res.* 2009 Feb; 21(1):38-42.

Giacco F y Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research.* 2010; 107: 1058 - 1070.

Gonciarz M, Bielanski W, Mularczyk A, Konturek PC, Brzozowski T y Konturek SJ. The pilot study of 3-month course of melatonin treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis: effect on plasma levels of liver enzymes, lipids and melatonin. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2010; 61(6): 705-710.

Gorwood P. Depression and circadian rhythm disturbances. *Medicographia.* 2007; 29(1): 22-27.

Gagnoli C. Depression and type 2 diabetes: cortisol pathway implication and investigational needs. *Journal Cellular Physiology.* 2012;227(6):2318-22.

Grossman E, Laudon M y Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vascular Health and Risk Management*. 2011; 7:577-584.

Hikichi T, Tateda N y Miura T. Alteration of melatonin secretion in patients with type 2 diabetes and proliferative diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology*. 2011; 5: 655-660.

Hurwitz S, Cohen RJ y Williams GH. Diurnal variation of aldosterone and plasma rennin activity: timing relation to melatonin and cortisol and consistency after prolonged bed rest. *J Appl Physiol*. 2004; 96: 1406-1411.

Hussain S, Khadim H, Khalaf, Ismail S, Hussein K y Sahib A. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Saudi Med J*. 2006; 27(10): 1483-1488.

Jiunn MS, Hung TW, Kai CC y Juei TC. Melatonin ameliorates high fat diet-induced diabetes and stimulates glycogen synthesis via a PKC ζ -Akt-GSK3 β pathway in hepatic cells. *Journal of Pineal Research*. 2009; 47 (4): 339-344

Jiménez RG, Bellon VA, Ortíz LL, Ramírez RG, Ortega SH y Benítez KG. El neurocitoesqueleto: un nuevo blanco terapéutico para el tratamiento de la depresión. *Salud Mental*, 2007; 30(2):1-10.

Katon W, Russo J, Lin EHB, Heckbert SR, Karter AJ, Williams LH, Ciechanowski P, Ludman E, y Von Korff M. Diabetes and Poor Disease Control: Is Comorbid Depression Associated With Poor Medication Adherence or Lack of Treatment Intensification? *Psychosomatic Medicine*. 2009; 71:965-972.

Kędziora KK, Szewczyk GK, Kozakiewicz M, Pawluk H, Czuczejko J, Kornatowski T, Bartosz G y Kędziora J. Melatonin improves oxidative stress parameters measured in the blood of elderly type 2 diabetic patients. *Journal of Pineal Research*. 2009; 46(3): 333-337.

Knorr U, Vinberg M, Kessing LV y Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35(9): 1275-1286.

Koziróg y cols. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res*. 2011;50:261-266.

Krleža JK y Lemmens T. 7th Revision of the Declaration of Helsinki: Good News for the Transparency of Clinical Trials. *Croat Med J*. 2009; 50: 105-10.

Kupczyk D, Rybka J, Kedziora-Kornatowska K, Kedziora J. Melatonin and oxidative stress in elderly patients with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski*. 2010 May; 28(167):407-409.

Kupfer DJ. Depression and circadian rhythms: current understanding and new perspectives. *MEDICOGRAPHIA*. 2007; 29(1): 3-6.

Kupper N, Gidron Y, Winter J y Denollet J. Association Between Type D Personality, Depression, and Oxidative Stress in Patients With Chronic Heart Failure. *Psychosomatic Medicine*. 2009; 71: 973-980.

Lima LMB, Reis LC y Lima MA. Influence of the pineal gland on the physiology, morphometry and morphology of pancreatic islets in rats. *Rev. Bras. Biol.* 2001; 61(2): 333-340.

Lima MFP, Barbosa ABR y Silva CS. Effects of melatonin on the alterations of the glycemid and lipidic profiles in rats exposed to continuous light. *Reprod Clim.* 2000; 15(4):223-227.

Lopez DNL, Kovacs M y George CJ. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysregulation in Depressed Children and Adolescents: A Meta-Analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34(9): 1272-1283.

Lustman P, Williams M, Sayuk G, Nix B y Clouse R. Factors Influencing Glycemic Control in Type 2 Diabetes During Acute- and Maintenance- Phase Treatment of Major Depressive Disorder With Bupropion. *Diabetes Care*. 2007; 30(3): 459-466.

Maes M, Galecki P, Chang YS y Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011; 35(3): 676-692

Mahmood KH, Hussein IS, Ibrahim Hk, Hikmat BI, Salih SA, Hoshi KB y Rehman HSA. Effects of melatonin and zinc on lipid profile and renal function in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. *Journal of Pineal Research*. 2006; 41(2): 189-193.

Mäntele S, Otway DT, Middleton B, Brestchneider S, Wright J, Robertson MD, Skene DJ y Johnston JD. Daily Rhythms of Plasma Melatonin, but Not Plasma Leptin or Leptin mRNA, Vary between Lean, Obese and Type 2 Diabetic Men. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): e37123: 1-8.

Mattar FE; Ismael AA; Kasem MA y Ibrahim KI. Histochemical And Immunohistochemical Studies on The Effect Of Melatonin On Experimental Atherosclerosis In The Aorta of Rabbit. *The Egyptian Journal of Hospital Medicina*. 2001; 5: 12-24.

Méndez JE, Flores J, Noyola DE, de la Cruz E, Calderón J y Aradillas C. Asociación del índice de resistencia a la insulina con niveles de cortisol y medidas antropométricas por género de niños mexicanos en edad escolar. *Bioquímica*. 2007; 32(4): 126-133.

Morales EC, Fanghänel G, Sánchez L, Pavia A y Díaz L. Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Complicaciones macrovasculares como foco en la enfermedad coronaria aterosclerosa. *Med Int Mex.* 2010; 26(5): 472-488.

Leukocyte Telomere Length in Major Depression: Correlations with Chronicity, Inflammation and Oxidative Stress - Preliminary Findings. Wolkowitz O, Mellon S, Epel E, Lin J, Dhabhar F, Su Y, Reus V, Rosser R, Burke H, Kupferman E, Compagnone M, Nesol JC, Blackburn E. *Plos ONE.* 2011; 6(3): e17837.

Navara KJ y Nelson RJ. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *Journal of Pineal Research.* 2007; 43(3): 215-224.

O'BRIEN I, I. G. LEWIN I, O'HARE J, ARENDT J y CORRALL R. ABNORMAL CIRCADIAN RHYTHM OF MELATONIN IN DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY. *Clinical Endocrinology.* 1986; 24(4): 359-364.

Olden M, Rosenfeld B, Pessin H y Breitbart W. Measuring Depression at the End of Life: the Hamilton Depression Rating Scale a Valid Instrument? *Assessment.* 2009; 16(1): 43-54.

Oxenkrug GF, McIntyre IM, Gershon S. Effects of Pinealectomy and Aging on the Serum Corticosterone Circadian Rhythm in Rats. *Journal of Pineal Research.* 1984; 1(2): 181-185.

Paulis L y Simko K. Blood Pressure Modulation and Cardiovascular Protection by Melatonin: Potential Mechanisms Behind. *Physiol. Res.* 2007; 56:671-684.

Persengiev S, Kanchev L y Vezenkova G. Circadian patterns of melatonin, corticosterone, and progesterone in male rats subjected to chronic stress: Effect of constant illumination. *Journal of Pineal Research.* 1991; 11(2): 57-62.

Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *Journal of Pineal Research.* 2008; 44(1): 26-40.

Poitout V y Robertson P. Minireview: Secondary b-Cell Failure in Type 2 Diabetes - A Convergence of Glucotoxicity and Lipotoxicity. *Endocrinology.* 2002; 143(2):339-342.

Poitout V. Glucotoxicity of the pancreatic beta-cell: Myth or reality? *Biochem Soc Trns.* 2008; 36(5): 901-904.

Prunet MB, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrangé P, Renard P, Casteilla L y Pénicaud L. Melatonin reduces body weight gain in sprague dawley rats with diet-induced obesity. 2003;144:5347-5352.

Predianes PB y Pables PL. Seguridad y tolerabilidad de los antidiabéticos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(2): 20-26.

Rahman SA, Kayumov L y Shapiro CM. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Duerma Med*. 2010; 11(2):117-118.

Reiter R, Tan D, Mayo J, Sainz R, Leon J, Gitto E, Manchester L, Vijayalaxmi, Kilic E y Kilic Ü. Pharmacological utility of Melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Polish Journal of Pharmacology*. 2004; 56: 159-170.

Reiter R, Tan D, Mayo J, Sainz R, Leon J y Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica*. 2003; 50(4): 1129-1146.

Rodríguez PM, Menéndez LJR y Trujillo LY. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2001; 30(1): 1-9.

Rosado PJ y Mendoza NVM. Mini-revisión: Inflamación crónica y estrés oxidativo en la diabetes mellitus. *Bioquímica*. 2007; 32(2): 58-69.

Reiter R y Benítez G. Melatonin reduces neuronal loss and cytoskeletal deterioration: implications for psychiatry. *Salus Mental*. 2009; 32: 3-11.

Salgado SVN y Maldonado MAM. Características psicométricas de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos en mujeres mexicanas adultas de áreas rurales. *Salud Pública de Mex*. 1994; 36:200-209.

Sartori C, Dessen P, Mathieu C, Monney A, Bloch J, Nicod P, Scherrey U y Duplain H. Melatonin Improves Glucose Homeostasis and Endothelial Vascular Function in High-Fat Diet-Fed Insulin-Resistant Mice. *Endocrinology*. 2009; 150: 5311-5317.

Scheer F, Van Montfrans G, Van Someren, Mairuhu G y Buijs M. Daily Nighttime Melatonin Reduces Blood Pressure in Male Patients With Essential Hypertension. 2004; 43:192-197.

Shoelson SE, Lee J y Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116(7): 1793-1801.

Sima AV, Botez GM, Stancu CS, Manea A, Raicu M, Simionescu M. Effect of irreversibly glycated LDL in human vascular smooth muscle cells: lipid loading, oxidative and inflammatory stress. *J Cell Mol Med*. 2010. 14(12):2790-802.

Stahl D, Sum CF, Lum SS, Liow PS, Chan YH, Verma S, Chua HC y Chong SA. Screening for depressive symptoms: Validation of the CES-D scale in a multi-ethnic group of patients with diabetes in Singapore. *Diabetes Care*. 2008.

Steptoe A, Wardle J y Marmot M. Positive affect and health-related neuroendocrine, cardiovascular, and inflammatory processes. *PNAS*; 2005; 102(18):6508-6512.

Szuster A, Slotwinska M, Stachura A, Marmurowska H, Dubas H, Bojarska A y Kandefer M. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. 2007.

Tamura H, Nakamura Y, Narimatsu A, Yamagata Y, Takasaki A, Reiter RJ, Sugino N. Melatonin treatment in peri- and postmenopausal women elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels without influencing total cholesterol levels. *J Pineal Res.* 2008; 45(1):101-105.

Tapia A. Oxidative stress and depression. A possible etiologic role? *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* 2005; 43(4): 329-336.

Tavera HM y Coyote NE. Cetoacidosis diabética. *Anales Médicos de México.* 2006; 51 (4): 180-187.

Tomiyaama H, Kimura Y, Okazaki R, Kushiro T, Abe M, Kuwabara Y, Yoshida H, Kuwata S, Kinouchi T y Doba N. Close Relationship of Abnormal Glucose Tolerance With Endotelial Dysfunction in Hypertesion. 2000; 36:245-249.

Tutuncu NB, Batur MK, Yildirim A, Tutuncu T, Deger A, Koray Z, Erbas B, Kabakci G, Aksoyek G y Erbas T. Melatonin levels decrease in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Journal of Pineal Research.* 2005; 39(1): 43-49.

Van Reeth O y Maccari S. Biology and circadian rhythms: possible links to the pathophysiology of human depression. *Medicographia.* 2007; 29(1): 17-21.

Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, Shamah LT, Ávila MA, Gaona B, Rebollar R y Hernández L. Prevalence and distribution of type 2 diabetes mellitus in Mexican adult population: a probabilistic survey. *Salud pública Méx* 2010, 52(1): S19-S26.

Wichers MC, Myin GI, Jacobs N, Kenis G, Derom C, Vlietinck R, Delespaul P, Mengelers R, Peeters F, Nicolson N y Van OJ. Susceptibility to depression expressed as alterations in cortisol day curve: a cross-twin, cross-trait study. *Psychosomatic Medicine.* 2008;70:314-318.

Wilson SJ, Nutt SJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, Britton TC, Crowe C, Dijk DJ, Espie CA, Gringras P, Hajak G, Idzikoski C, Krystal AD, Nash JR, Selsich H, Sharpley AL y Wade AG. Declaración de consenso de la British Association for Psychopharmacology sobre el tratamiento basado en al evidencia del insomnio, las parasomnias y los trastornos del ritmo circadiano. *Journal of Psychopharmacology.* 2010; 1-25.

Zakład y cols, 2005==Mrowicka M. Free-radical reactions in diabetes mellitus. Pol Merkur Lekarski. 2005;19(112):571-6.