



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultad de Ciencias

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

Mejora de la cronodisrupcion mediante intervenciones no farmacológicas en ancianos institucionalizados afectos de deterioro cognitivo y demencia moderada. Propuesta experimental.

Oleksandr Serednytskyy

Grado de Biología

Año académico 2015-16

DNI del alumno: **X6432012-Q**

Trabajo tutelado por **Maria Cristina Nicolau Llobera**

Departamento de Biología, Biología Fundamental i Ciencias de la Salud, Física, Química

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	x		x	

Palabras clave del trabajo:

Cronodisrupción, TLB, demencia moderada, ...

Índice

Resumen y Objetivos generales del trabajo.....	4
INTRODUCCION: REVISION BIBLIOGRAFICA	
Ritmos circadianos	5
Estructura y organización del sistema circadiano.....	5
Envejecimiento	8
Envejecimiento y cronodisrupción.....	8
Cronopotenciación en envejecimiento.....	10
PROPUESTA DISEÑO EXPERIMENTAL	
Hipótesis	15
Objetivos	15
Variables a determinar	15
Metodología y plan de trabajo	16
Cronograma	21
Beneficios del proyecto	21
Cualificación del grupo	22
Presupuesto.....	22
BIBLIOGRAFIA	23

RESUMEN - SUMMARY

El envejecimiento muchas veces conlleva alteraciones en los procesos cognitivos debido sin duda a las lesiones degenerativas del SNC. Estas alteraciones, propias de pacientes de edad avanzada con demencia y deterioro cognitivo, se ven acentuadas por la interrupción de los ritmos circadianos (y muchas veces acelera el proceso de desarrollo de dichas alteraciones). Este trabajo tiene como objetivo caracterizar el efecto de la terapia de luz brillante, la alimentación y la terapia de estimulación cognitiva en los ritmos circadianos de ancianos con demencia moderada.

Aging often brings changes in cognitive processes certainly due to degenerative CNS lesions. This characteristic of elderly patients with dementia and cognitive impairment disorders are exacerbated by the disruption of circadian rhythms (and often accelerates the development of such disorders). This study aims to characterize the effect of bright light therapy, feeding and cognitive stimulation therapy in circadian rhythms of elderly patients with moderate dementia.

KEYWORDS: circadian rhythms, cognitive disorder, aging, melatonin, TLB, terapia estimulación cognitiva, demencia.

OBJETIVOS GENERALES DEL TRABAJO

Los objetivos de este trabajo son:

- Llevar a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre el problema de la cronodisrupción asociada al envejecimiento y las técnicas existentes para su tratamiento.
- Elaborar una propuesta experimental en forma de proyecto basado en la cronopotenciación y aplicable a una residencia con ancianos institucionalizados.

Introducción: revisión bibliográfica

RITMOS CIRCADIANOS

Hace ya más de 2000 años que los médicos de la antigua Grecia observaron que en nuestro organismo ocurrían cambios regulares, cambios que hoy en día conocemos como ritmos biológicos. Muchos años más tarde se comprendió que estos ritmos estaban relacionados con los cambios del ambiente. En particular, el hecho de haberse adaptado a un planeta que gira con un período de 24 horas sin duda condicionó a infinidad de ritmos biológicos en plantas y animales a la presencia de esos ritmos diarios. Así, muchas de nuestras variables fisiológicas y comportamentales presentan fluctuaciones de aproximadamente 24 horas, estas fluctuaciones se denominan Ritmos circadianos. Dentro de estos se encuentran los ritmos de vigilia-sueño, las variaciones térmicas de nuestro cuerpo (tanto la temperatura central como la de las extremidades), la presión sanguínea y las concentraciones de determinadas moléculas. Diversos estudios han demostrado que la alteración de estos ritmos tiene repercusiones en nuestra salud (Klerman, 2005; Gibson, 2009; Blask, 2009).

Estructura y organización del sistema circadiano

El sistema circadiano está formado por las vías de entrada que reciben la información de los sincronizadores externos o zeitgebers (factores que ponen en hora el sistema circadiano) y la envían al marcapasos circadiano central, el cual va a transmitir la información temporal al resto del organismo. En esta actividad el marcapasos central está auxiliado por numerosos osciladores circadianos, tanto centrales (retina u otros núcleos cerebrales) como periféricos (riñón, hígado, tejido adiposo, etc.) (Buijs et al., 2001; Gómez-Santos et al., 2009).

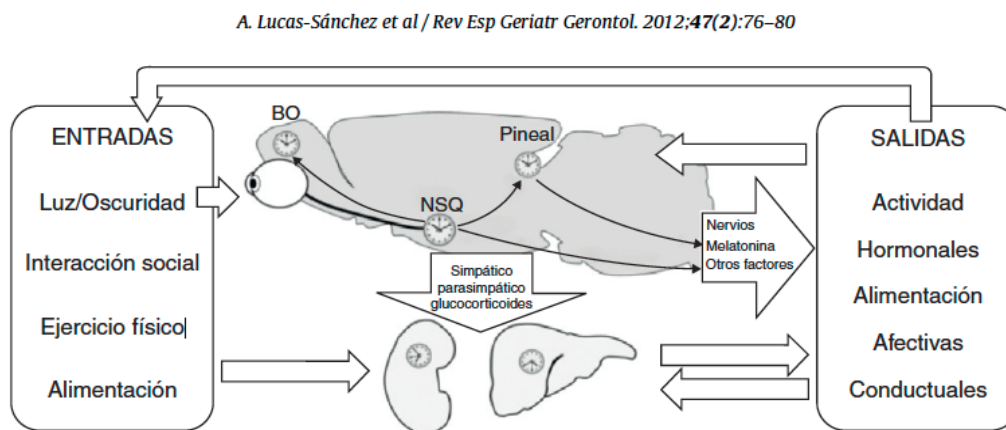


Figura 1. Estructura general del sistema circadiano. Se representan los principales sincronizadores en el recuadro izquierdo y la vía simplificada de transmisión de la información temporal procedente del ciclo luz/oscuridad ambiental que, a través de los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) llega al resto de osciladores, tanto centrales (bulbo olfatorio [BO-], pineal, etc.) como periféricos (riñón, hígado, etc.). La pineal a través de la melatonina, o los núcleos supraquiasmáticos a través de nervios u otros factores humorales, ponen en hora al resto del organismo y, por tanto, a los ritmos manifiestos entre los que se encuentran los presentes en el recuadro derecho.

Vías de entrada

Los principales sincronizadores del sistema circadiano son el ciclo luz-oscuridad, el ejercicio físico, la alimentación y las interacciones sociales. Sin embargo, el más importante es la información luminosa, recibida por una subpoblación de células ganglionares de la retina que contienen melanopsina, un pigmento fotosensible que generalmente está ausente en conos y bastones; estas neuronas emiten la información a los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo por medio del tracto retino-hipotalámico.

El ciclo de actividad-reposo en general, y el ejercicio físico regular en particular, representan un elemento sincronizador muy importante, ya que la regularidad en el patrón diario de actividad mejora el descanso durante el sueño y la calidad de la vigilia, reflejo de una potenciación general de los ritmos circadianos (Hargens et al., 2013).

El horario de alimentación es capaz de sincronizar a los relojes presentes en el sistema gastrointestinal, de modo que un horario irregular de alimentación afecta a todas las funciones digestivas, incluyendo la motilidad, las secreciones y la absorción de nutrientes (Strubbe et al., 2002).

En el caso de los elementos sincronizadores no fóticos, éstos actúan sobre otros núcleos cerebrales, como los del rafe que, a través de la producción de serotonina, modulan la actividad del marcapasos circadiano central (Dibner et al., 2010).

Marcapasos central

El marcapasos circadiano en mamíferos lo forman los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, un par de núcleos constituidos por aproximadamente 20.000 neuronas muy pequeñas y densamente empaquetadas. La estructura de estos núcleos es heterogénea, con una región dorsomedial, cuyas neuronas expresan arginil-vasopresina (AVP), y una región ventrolateral, que se caracteriza por la expresión de péptido intestinal vasoactivo (VIP). La región ventrolateral es la que recibe la información procedente de las vías de entrada principalmente y actuaría, por tanto, procesando la información sincronizadora, transmitiéndola a la región dorsomedial, que actúa como un verdadero marcapasos, poniendo en hora al resto del organismo (Welsh et al., 2010).

Vías de salida

Los núcleos supraquiasmáticos transmiten la información temporal a otras regiones del cerebro que regulan el comportamiento, los sistemas neuroendocrino y nervioso autónomo, y estos, a su vez, regularán el resto de relojes presentes en los distintos órganos y tejidos. De este modo, los núcleos supraquiasmáticos marcan los tiempos de la fisiología y el comportamiento del individuo, como si de un director de orquesta se tratasen, mediante señales nerviosas y humorales.

La salida más importante de los núcleos supraquiasmáticos es el ritmo de melatonina plasmática, hormona que es sintetizada durante el período nocturno y en ausencia de luz por la glándula pineal.

La melatonina es liberada siguiendo un ritmo circadiano con altos niveles en la noche y niveles bajos en el día (Claustrat et al., 2005). La liberación de noradrenalina dentro de la glándula pineal durante la noche estimula la síntesis de melatonina. La activación de receptores β_1 adrenérgicos causa un incremento en la expresión del gen que codifica para la arilalquilamina-N-acetiltransferasa (AA-NAT), este proceso inmediatamente produce un aumento en la síntesis y secreción de melatonina (Roseboom et al., 1996). En ratas, el ácido γ -aminobutírico (GABA) liberado en el PVN está involucrado en la inhibición de la síntesis de melatonina inducida por luz (Kalsbeek et al., 2000), lo cual sugiere que el NSQ controla la síntesis de melatonina por imposición de una señal inhibitoria gabaérgica sobre la vía PVN-pineal durante el día. Los receptores a la melatonina se encuentran en sistema nervioso central y tejido periférico; en el

sistema nervioso central principalmente en tres sitios: núcleo supraquiasmático, núcleo paraventricular del tálamo, pars tuberalis (PT) (Ross & Morgan, 2002) sitios diencefálicos para el control de la ritmicidad circadiana y neuroendocrina y tejidos periféricos (retina, hígado, linfocitos y plaquetas) (Sack et al., 2000).

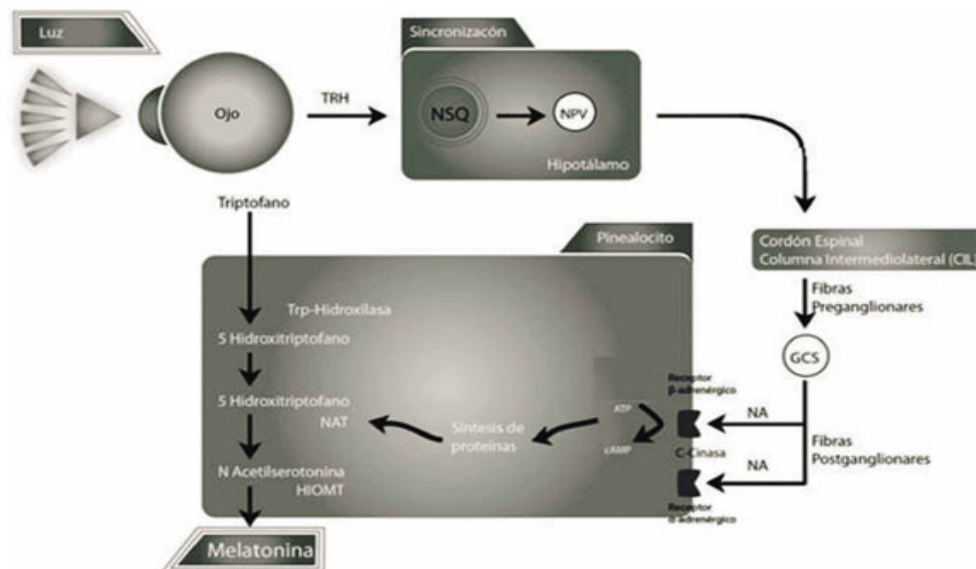


Fig. 2. Vía eferente, núcleo supraquiasmático-glándula pineal. Se muestra la vía de entrada de la luz y la comunicación del NSQ a la glándula pineal por medio de una vía multisináptica. Después del relevo por el ganglio cervical superior (GCS), los axones llegan a la glándula pineal (como se describe en el texto) y estimulan receptores adrenérgicos, los cuales a su vez desencadenan la activación de segundos mensajeros y activan la N-acetiltransferasa, enzima limitante en la formación de melatonina. TRH= tracto retinohipotalámico, NSQ= núcleo supraquiasmático; NPV= núcleo paraventricular del hipotálamo; CIL= columna intermediolateral, GCS= ganglio cervical superior, NA= noradrenalina, NAT= N-acetil-transferasa, HIOMT= hidroxindol-O-metiltransferasa. (J. Morphol. vol.32 no.2 Temuco jun. 2014).

Estas propiedades de la melatonina han llevado a los organismos a utilizarla como reloj diario, de modo que unas concentraciones plasmáticas elevadas indican que es de noche y valores bajos que es de día. Además, la duración de la secreción elevada de melatonina es utilizada por los animales para identificar la estación, de forma que una concentración de melatonina alta durante más tiempo cada día indica invierno y si el tiempo que permanece elevada es más breve es señal de verano. Todas estas propiedades han hecho del ritmo circadiano de la melatonina un ritmo marcador del sistema circadiano.

El ritmo de temperatura corporal central (temperatura existente en el interior de cabeza, tórax y abdomen) es otro de los ritmos más robustos de los mamíferos. Los núcleos supraquiasmáticos, por medio del área preóptica medial del hipotálamo, regulan el ritmo de temperatura corporal central, alcanzando valores altos durante el período de actividad de los organismos y bajos durante el período de descanso, de este modo los valores elevados del periodo de actividad permiten velocidades de transmisión nerviosa más elevadas y mayor rendimiento muscular y la bajada de temperatura durante el descanso es necesaria para poder iniciar el sueño. Las dos horas de máxima temperatura central en la especie humana coinciden con la zona de mantenimiento de la vigilia, que suele situarse entre las 20:00 y las 22:00 horas y es el momento en el que los individuos jóvenes presentan la mayor dificultad para dormir (Kräuchi et al., 2010). El ritmo de actividad-reposo es un ritmo marcador muy relacionado con el ritmo de temperatura corporal central y con el de sueño-vigilia. Obviamente, los individuos presentan valores más bajos de actividad cuando están en reposo y más altos cuando están activos (Ortiz-Tudela et al., 2010).

ENVEJECIMIENTO

En el último siglo la esperanza de vida ha aumentado notablemente. Esto ha hecho que las enfermedades propias de personas de edad avanzada, debidas al deterioro del organismo, como las enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, etc... hayan adquirido más protagonismo en nuestra sociedad actual.

Las manifestaciones clínicas primarias asociadas al proceso de envejecimiento son alteraciones del carácter cognitivo, disminución o pérdida progresiva de las funciones mentales superiores como la memoria reciente, orientación, cálculo y el juicio entre otras. (Proaño. 2004). Las alteraciones de las funciones anteriormente mencionadas son normales con la edad y no representan una patología. Al mismo tiempo saber cuándo estas alteraciones son patológicas y cuando no es un reto ya que muchas veces esta diferencia es puramente cuantitativa.

Se ha demostrado que el envejecimiento afecta a todas las estructuras y sistemas del organismo, entre ellos el sistema circadiano. Además, alteraciones en el sistema circadiano pueden contribuir a acelerar el proceso de envejecimiento. En general, se pueden observar: pérdida de amplitud, aumento en la fragmentación, y cambio de fase, generalmente adelante y aumento de la tendencia a la desincronización (Gibson et al., 2009; Ortiz-Tudela et al., 2012)

Estos cambios son probablemente debidos a alteraciones en la organización y actividad de los NSQ, pero también al deterioro en la calidad de las entradas sincronizadoras.

Envejecimiento y cronodisrupción

Ya se ha mencionado que uno de los sincronizadores más importantes del ajuste del ritmo sueño-vigilia es la luz (Martinez-Nicolas et al., 2011). Aunque también intervienen otros como la actividad física y social durante el día y los horarios fijos de alimentación. La carencia u anomalía de estas variables puede provocar alteraciones en el ritmo circadiano o *cronodisrupción*, que se define como un desajuste temporal del ritmo interno de los ciclos circadianos bioquímicos, fisiológicos y de comportamiento. Se ha demostrado que la cronodisrupción provoca aumentos en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo, trastornos afectivos, algunos cánceres, alteraciones del sueño, déficits sensoriales y motores y envejecimiento acelerado (Ortiz-Tudela et al., 2012). Un patrón circadiano saludable sería aquel estable, amplio, poco fragmentado y con el ciclo próximo a las 24 horas.

Las causas de la cronodisrupción pueden ser la alteración de las estructuras internas del sistema circadiano o a la débil exposición a determinados sincronizadores externos, entre ellos cabe destacar la luz.

La eficacia de la luz como sincronizador depende de la claridad óptica del ojo (córnea, cristalino, humor acuoso y vítreo) y también de la integridad neuronal de las vías visuales (retina, nervio óptico y córtex visual). Una exposición inadecuada a la luz puede desajustar el sistema circadiano, afectando, por ejemplo, al ritmo de sueño-vigilia. La intensidad, duración, espectro y distribución temporal de luz son las características más importantes que encarrilan los ritmos por medio de la llamada “curva de respuesta de fase” que adelanta o retrasa el reloj (Pauley, 2004).

La luz que llega desde el exterior es recibida por las neuronas retinales y funciona como un estímulo para el ciclo día-noche. Esta información es proyectada desde el tracto retinohipotalámico hacia el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior que actúa como un marcapasos (reloj interno). Así, la melanopsina (fotopigmento de las células ganglionares de la retina) absorbe la luz con un pico máximo de absorción de luz azul (464-484 nm) (Berson et al., 2002). Las células ganglionares transforman este estímulo en una señal nerviosa que envían a través del tracto retinohipotalámico hacia los NSQ manteniéndolos activados. Estos NSQ activados mantienen inhibida la secreción de melatonina por parte de los pinealocitos de la glándula pineal (Fig. 3).

Debido a esta organización, durante el día, la glándula pineal permanecerá inhibida y sólo liberará melatonina cuando la retina capte oscuridad y active los receptores β -adrenérgicos de los pinealocitos (Cagnacci et al., 1992), coincidiendo con las horas de sueño. Así, se puede considerar la melatonina una señal.

Con la edad son frecuentes las alteraciones en el sistema visual, así además de la pérdida de agudeza visual característica de la senescencia y la reducción del área pupilar, el cristalino humano va perdiendo progresivamente su capacidad de transmisión de luz azulada (menor de 500

nm), que es la más activa para el sistema circadiano. De este modo, los individuos mayores de 55 años reciben menos de la mitad de la información lumínica que llega a sus ojos si lo comparamos con individuos de 25 años.

Por otro lado, es importante la disminución de la secreción de melatonina por parte de la glándula pineal, con una disminución drástica que ya es muy marcada a partir de los 40 o 50 años constituyendo un buen marcador de envejecimiento del sistema circadiano (Fig.4) (Karasek, 2004).

La presencia de receptores de melatonina en el NSQ indican la existencia de una asa de retroalimentación neuroendocrina dentro del sistema circadiano, la cual puede complementar el ajuste de fase que lleva a cabo el tracto retinohipotalámico. Esta retroalimentación se ve menguada con la edad debido a la reducción de la concentración de melatonina en el suero y un cambio en el ritmo de secreción de la misma (Wu YH, 2007).

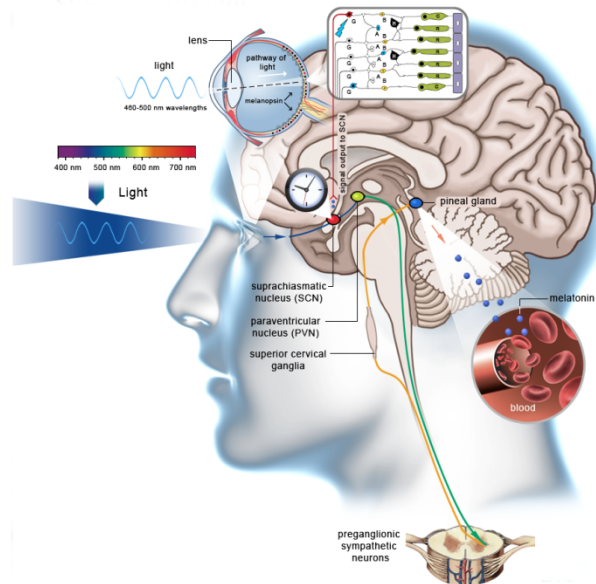


Figura 3. Recepción de la luz por parte del pigmento melanopsina y vía que sigue el impulso resultante, que pasa por el núcleo Supraquiasmático (NSQ), el núcleo Paraventricular (PVN), neuronas preganglionares simpáticas, el ganglio cervical superior y, finalmente, la glándula pineal

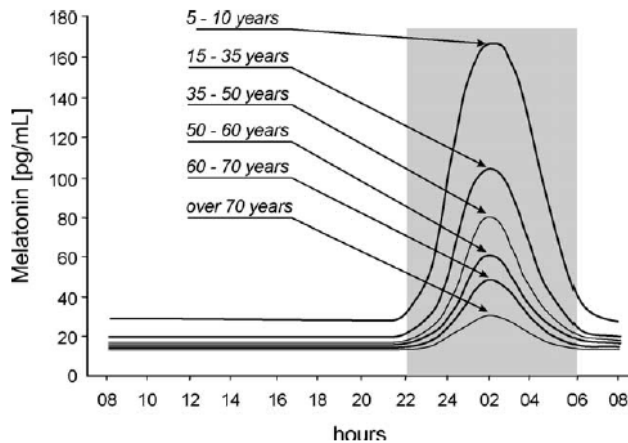


Figura 4. Variación de la concentración plasmática de melatonina con la edad (Karasek, 2004).

Esta reducción en la secreción de melatonina causa perturbaciones en los ritmos circadianos y el consiguiente desajuste temporal interno lo que a su vez es la causa de las cronopatologías y un deterioro general de la salud. La cronodisrupción se convierte así en un problema asociado al envejecimiento e incluso en una causa del mismo.

Últimamente está surgiendo la hipótesis de que el deterioro de los núcleos supraquiasmáticos está más relacionado con la pérdida de funcionalidad de las neuronas por medio de la alteración de las sinapsis o la reducción del número de sinapsis (Bertini et al, 2010) y a la alteración de ciertos péptidos como la AVP, que presenta un ritmo circadiano hasta los 50 años de edad y a partir de ahí comienza su deterioro (Hofman, 2006). Aunque esto ocurre en una edad muy avanzada (a partir de los 80 años normalmente) y el deterioro en la organización circadiana suele ocurrir mucho antes (a partir de los 50-60 años aproximadamente).

Si las entradas al reloj pueden estar alteradas en el envejecimiento así como los propios núcleos supraquiasmáticos también pueden producirse alteraciones en las salidas desde el reloj. Con el envejecimiento, el sueño se fragmenta y el estado de alerta diurna disminuye, atenuándose las diferencias entre día y noche y por tanto la amplitud se reduce. Además, hay una tendencia a tener periodos de sueño antes de lo normal o a despertarse antes de lo normal. También se ve afectada la capacidad cognitiva (Huang et al., 2002; Van Someren et al., 2007) Algunas de las salidas del reloj (sueño-vigilia, actividad física, horarios de alimentación) pueden ser modificadas voluntariamente en humanos, pasando a actuar también como entradas al reloj. Por ello, la mera modificación de los hábitos de vida puede tener un efecto en el funcionamiento del reloj central y del sistema circadiano en general.

Cronopotenciación en envejecimiento

La falta de sueño y los ritmos circadianos desajustados empeoran enfermedades tales como el Alzheimer y la demencia. La falta de elementos reguladores de los ritmos circadianos como la exposición a la luz solar y la consiguiente baja concentración de melatonina pueden agravar los trastornos del sueño y la disrupción de los ritmos circadianos.

Los tratamientos farmacológicos para el sueño han demostrado tener una eficacia mínima y se han asociado con efectos secundarios problemáticos en enfermos de Alzheimer, ya que los sedantes empeoran la actividad cognitiva (Glenna, 2008). Por otro lado, reparar directamente la maquinaria del reloj es complicado.

Una manera de actuar sobre la cronodisrupción puede ser la actuación sobre los sincronizadores:

-Exposición a luz brillante durante el día y a la oscuridad de noche

Numerosos estudios han mostrado que la exposición a luz brillante durante el día puede mejorar sustancialmente la situación en distintas patologías en las que se ve afectado el sistema circadiano. Por ejemplo, pacientes afectados por depresión estacional (Wirz-justice, 1986) o enfermedad de Alzheimer (Campell et al., 1988; Van Someren, 1997; Wu, 2007) mejoran tras una semana de exposición a la luz diurna (2.500 lux–2 horas; 10.000 lux–30 minutos). Además, la exposición a luz brillante diurna también produce una mejora en la secreción nocturna de melatonina en ancianos insomnes (Murphy et al., 1996) y en ancianos sanos (Sörensen et al., 1995). En las regiones templadas cercanas a los trópicos, como ocurre a orillas del Mediterráneo, basta con salir a la calle para conseguir los beneficios sincronizadores de la luz, pero en otras zonas, o debido a dificultades de movilidad de los individuos, la exposición a la luz se compromete. Para estos casos, existen pantallas de luz brillante de unos 10.000 lux que mimetizan los efectos de la luz natural (luminoterapia) (Madrid et al., 2007). La exposición a iluminación insuficiente durante el día puede provocar inestabilidad, o incluso desaparición del ritmo (Middleton et al., 2002; Gronfier et al., 2007). Esto es especialmente relevante cuando la secreción nocturna de melatonina prácticamente desaparece y por tanto, sus NSQ son más dependiente de las señales encarriladoras. En residencias de ancianos, actualmente, hay muchos casos donde la exposición de los ancianos a la luz es insuficiente, lo que podría provocar alteraciones en los ritmos circadianos y agravar diversas dolencias como la demencia o algunas enfermedades neurodegenerativas (Van Someren, 2002).

Por lo mismo, la exposición a luz brillante durante la noche parece ser la causa más importante de cronodisrupción. La exposición a la luz a horas avanzadas ha contribuido a ello (Ortiz-Tudela, 2010). Así, la sociedad actual favorece un modo de vida con mayor actividad nocturna, así, nuestras actividades ya no están tan sujetas a los ritmos noche-día como lo eran antes y debido al ajetreo de esta vida moderna nuestros ritmos biológicos se están viendo alterados con uno de los problemas más recurrentes, la disminución de las horas de sueño. En general, hemos pasado de dormir las 9 horas que se dormían en el siglo XX a dormir sólo 7 (Reiter et al., 2006).

Una exposición de una intensidad y tiempo determinados de los ojos a la luz brillante ha demostrado tener efectos positivos en la calidad y en la duración del sueño y en la reducción de la somnolencia y en el aumento de la atención (Cajochen et al., 2005; Dowling, 2005; Phipps-Nelson et al., 2009). Resulta crucial la cantidad de horas en que se recibe luz, los horarios, la intensidad de ésta y el espectro (Stalin et al., 1992; Ancoli-Israel, 2003; Martinez-Nicolas et al., 2013;)

- Dietas ricas en melatonina y polifenoles

Últimamente se ha extendido el consumo de melatonina. La administración exógena de melatonina ha probado tener efectos soporíferos y mejorar la eficiencia del sueño y aumentar el tiempo de este además de aumentar el estado de alerta durante el día y reducir el número de despertares nocturnos. Se han demostrado sus efectos en pacientes con insomnio de edad avanzada y melatono-deficientes (Haimov, 1994; Brusco et al., 1999; Hanford, 2013). Sin embargo, estos artículos están en revisión ya que en otros estudios la administración de melatonina exógena no ha demostrado mejorar el sueño (Buscemi et al., 2006; Wise, 2006).

En todo caso, se han demostrado que las propiedades antioxidantes de la melatonina podrían proteger a las neuronas de la degeneración que conduce a la muerte celular en la enfermedad de Alzheimer inhibiendo las vías de apoptosis intrínsecas en las enfermedades neurodegenerativas, no tan solo en la enfermedad de Alzheimer sino también el accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (Wang, 2008). Un reciente estudio demuestra que la melatonina no tan solo inhibe la generación de A β , sino que también detiene la formación de fibrillas de amiloide por una interacción dependiente de la estructura con A β . Aunque el mecanismo exacto todavía no se entiende completamente, se

propone una influencia reguladora directa de la melatonina sobre la actividad de las proteínas quinasas y proteínas fosfatasas (Lin et al, 2013).

Entre los posibles efectos que podría tener la melatonina exógena en humanos se han descrito propiedades antioxidantes, somnolencia, reducción de la tolerancia a la glucosa, aumento de flujo de sangre periférica pero no cerebral y la reducción de la presión sanguínea. (Van der Helmvan, 2003)

La ruta de síntesis de la melatonina aun no está clara al 100%. Empieza con la captación del aminoácido triptófano (Trp), procedente del torrente circulatorio. El Trp es hidroxilado en la mitocondria por la Trp-hidroxilasa dando 5-HT (5-hidroxitriptófano). La mayor parte del 5-HT resultante se convierte en serotonina en el citosol, gracias a la intervención de una enzima descarboxilasa. Tras ello, la serotonina es acetilada por la arilalquilamina-N-acetiltransferasa (AA-NAT) y se produce N-acetilserotonina; metabolito que es O-metilado por otra enzima, la hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT), lo que da lugar a la melatonina. Una vez sintetizada la melatonina, se libera al sistema vascular, accediendo a fluidos, tejidos y compartimentos celulares, como el cerebro, la saliva, orina, folículos preovulatorios, semen, líquido amniótico y leche materna. Debido a que no se acumula y a su rápida liberación a la sangre, los niveles de la hormona en este fluido son considerados el principal índice de síntesis pineal. La melatonina se metaboliza muy deprisa, fundamentalmente en el hígado, eliminándose por la orina. Su principal metabolito en humanos y roedores es la 6-sulfatoximelatonina, que puede encontrarse en sangre y en orina (figura 5).

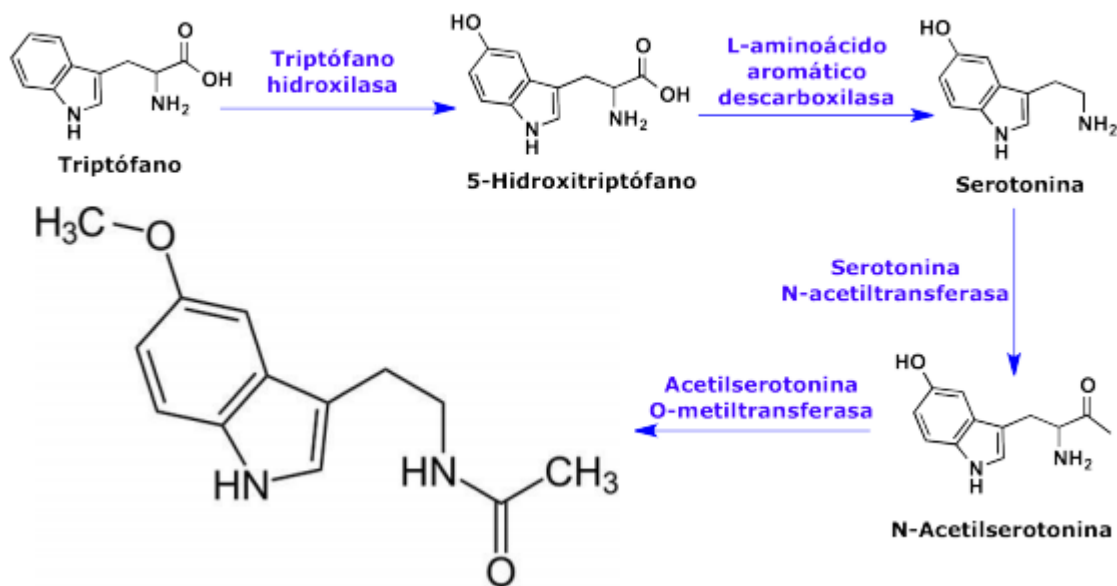


Fig. 5. Síntesis de melatonina a partir de triptófano

La formación de serotonina es así un intermedio en la vía. Una de las características de estos compuestos es que tienen una concentración mínima a la cual son activos. En el hombre y otros animales diurnos los niveles elevados de melatonina en el período nocturno actúan como señal reguladora para la promoción del sueño independientemente del momento del ritmo circadiano en el que se encuentre el sujeto (Haimov et al., 1995). Mientras, la 5-HT es responsable durante la vigilia para iniciar una cascada de procesos genómicos conducentes a la regulación homeostática del sueño de onda lenta actuando como un modulador positivo de la síntesis de melatonina (Huether et al., 1993). Los cambios sistemáticos que se producen en la secreción rítmica de melatonina y 5-HT con la edad está relacionada con el empeoramiento de la calidad

del sueño en la vejez, debido sobretodo a los cambios degenerativos en las estructuras neurales (sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos) que inervan la glándula pineal y el sistema nervioso central (Ruzsas, 1999). Se ha demostrado que el tratamiento con triptófano endógeno en animales reduce la actividad nocturna sin afectar la diurna, obteniéndose un incremento de los niveles séricos de 5-HT que indicaría una mayor disponibilidad de triptófano que se convertiría en serotonina, sustrato para la síntesis de melatonina

El resveratrol (inhibidor de la monoaminoxidasa, MAO) y de la recaptación de noradrenalina y serotonina) se encuentra naturalmente en bajas concentraciones entre cierta fuentes de alimentos como los cacahuets, algunas bayas, uvas rojas, y los subproductos de la uva tales como los vinos tintos y zumos de uva roja (Sanders et al, 2000; Rimando et al., 2004). Hay una creciente evidencia de que los los polifenoles y sus metabolitos, incluyendo el resveratrol, que provienen de varias fuentes dietéticas, incluidas las uvas, el cacao etc., pueden influir beneficiosamente en enfermedades neurodegenerativas ya sea como terapia de prevención (Bastianeto et al., 2009) o en la mejora de determinadas funciones asociadas a las mismas como la memoria y la atención (Karuppagounder et al., 2009; Krikorian, et al., 2010). El hecho de que el resveratrol sea un compuesto de la uva negra ha hecho que muchos estudios se centren en los efectos del consumo moderado de vino tinto. Estudios epidemiológicos de consumo de vino tinto en cantidades bajas o moderadas se asocia con un menor riesgo de demencia tipo Alzheimer (Vingtdeux et al., 2008). Sin embargo, son resultados que en principio son difíciles de discernir como efectos directos del consumo de vino y no de otros factores asociados, como el estilo de vida (Rotches-Ribalta et al., 2012; Wang et al., 2014)

Se ha detectado serotonina en cantidades de entre 4.88y 9.15mg/L en el vino tinto después de la fermentación maloláctica (Wang et al. 2014).

La tabla presentada en la figura 6 muestra los contenidos de melatonina, serotonina y triptófano en algunos alimentos.

Compound		Concentration		Reference
	Food			
Melatonin	Probiotic yogurt	126.7 ± 9.00	pg/g or pg/mL	Kocadağlı et al. (2014)
	Kefir (fermented milk drink)	n.d	pg/g or pg/mL	
	Black olive (naturally fermented)	5.3 ± 0.10	pg/g or pg/mL	
	Bread (crumb)	341.7 ± 29.30	pg/g or pg/mL	
	Bread (crust)	138.1 ± 23.20	pg/g or pg/mL	
	Beer	94.5 ± 6.70	pg/g or pg/mL	
	Wine			
	Alaban, Sangiovese, Trabbiano (Italy)	0.6–0.4	ng/mL	Mercolini et al., 2012
	Chardonnay, Malbec, Cabernet Sauvignon (Argentina)	0.16–0.32		Stege et al., 2010
	Gropello, Merlot (Italy)	8.1–5.2		Vitalini et al., 2013
	Cabernet Saivignon, Merlot, Syrah, Tempranillo, Tintilla de Rota, Petit Verdot, Prieto Picudo, and Palomino fino (Spain)	5.1–420		Rodriguez-Naranjo et al., 2011
	Fermented orange beverage	20.0 ± 2.02	ng/mL	Fernández-Pachón et al., 2014
	Red wine	4.88–9.15	mg/L	Monagas et al., 2007
	Fermented lentils	2.70+0.25	mg/g dry material	Bartolomé et al., 2000
Tryptophol	Whole-wheat bread	–		Jiang and Peterson, 2013
	Beer	0.242 ± 0.200	mg/L	Bartolomé et al., 2000
Serotonin	Beer	3.5–24.2	mg/L	Kirschbaum et al., 1999
	Wine	2.94–5.93	mg/L	Wang et al., 2014
		1.93 ± 0.043	mg/L	Manfroi et al., 2009
		5.5	ng/mL	Mandioli et al., 2011

Fig. 6. Contenido de melatonina, serotonina y triptofano en diversos alimentos.(Wang et al. 2014).

Se requieren más investigaciones para explorar las funciones de levaduras y bacterias en la ocurrencia de estos compuestos bioactivos en los productos fermentados. Los análisis de vino han demostrado que aquel que lo consuma obtendrá una baja cantidad de estos compuestos. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, la cantidad diaria de etanol no debe exceder los 30g para hombres y 20g para las mujeres. Esto quiere decir que el consumo óptimo de vino para un hombre le reporta entre 0.00005 y 13 mg de melatonina (Harpsoe et al., 2015) luego a la

conclusión de que la bioviabilidad de la melatonina es solo el 15%. En el ejemplo la concentración bioviable de melatonina en sangre es de 1.5-4000 pg/ml. En el plasma es la concentración de este compuesto es muy baja, entre 5 y 10 pg/ml. (De Almeida et al., 2011) Estos valores de pg/ml en plasma son los esperados después de la ingestión de vino o cerveza.

- *Terapia de estimulación cognitiva (TEC)*

En un principio se pensaba que el cerebro adulto no era capaz de producir nuevas neuronas (Goldman, 1995). Estudios posteriores mostraron que tanto las estructuras cerebrales como las periféricas tienen el potencial de ser modificadas bajo unas circunstancias determinadas. Esta plasticidad del sistema nervioso o neuroplasticidad existe en el cerebro anciano, incluso en el de aquellos que están cursando una demencia en fase leve o moderada. En base a ello algunos investigadores como Breuil et al. (1994) propusieron estrategias para la rehabilitación cognitiva, desarrollando ejercicios simples de estimulación con buenos resultados.

Más recientemente, se ha demostrado efectivamente que la estimulación cognitiva incrementa la reserva cognitiva, restaurando, mediante entrenamientos capacidades intelectuales de forma que el deterioro puede ralentizarse y también retardar sus efectos sobre el funcionamiento en la vida diaria del paciente. La eficacia de algunos programas de entrenamiento cognitivo se ha comprobado en distintas investigaciones en las que los sujetos con demencia moderada e incluso con demencia tipo Alzheimer tratados, mejoran significativamente con respecto al grupo control (Tárraga et al., 2006; Butterworth et al., 2003; Cassinello et al., 2008).

Una mejora de la capacidad cognitiva junto con la terapia de luz brillante y un mayor aporte de melatonina podría mejorar los ritmos circadianos y por consiguiente la calidad de vida de del individuo.

Propuesta: Diseño experimental

La integridad de los ritmos biológicos es importante para el funcionamiento óptimo del organismo y por lo tanto esencial para una vida de mayor calidad. El ritmo circadiano vigilia-sueño desempeña un papel clave por lo que un desajuste puede conllevar consecuencias nefastas para el organismo. La cronodisrupción se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades tales como cáncer, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, trastornos cognitivos, degeneración cognitiva, alteraciones de sueño y envejecimiento prematuro.

HIPÓTESIS

Con estos antecedentes cabe suponer que ante la disrupción de los ritmos circadianos o cronodisrupción, especialmente el ritmo sueño-vigilia pueden adoptarse una serie de medidas no farmacológicas que ayuden a consolidar el ritmo, y actúen sobre los distintos parámetros alterados en el envejecimiento. Se está en condiciones de poder proponer un diseño experimental a aplicar en una muestra de ancianos institucionalizados consistente en: terapia de luz brillante (TLB) a largo plazo, suplementación con precursores de la melatonina y estimulación de los procesos cognitivos, para mejorar el ritmo sueño-vigilia, la calidad del sueño y la actividad diurna. La adopción de estas medidas podía constituir práctica habitual en aquellos ancianos que presenten una cronodisrupción manifiesta.

OBJETIVOS

- Valorar los efectos de TLB a largo plazo sobre la consolidación del ritmo sueño-vigilia en una muestra de ancianos afectados de demencia moderada o deterioro cognitivo leve
- Valorar la eficacia de la suplementación con precursores de la melatonina sobre la calidad de sueño en una muestra de ancianos afectados de demencia moderada o deterioro cognitivo leve
- Valorar los efectos de la estimulación cognitiva (EC) sobre la mejora del deterioro cognitivo en una muestra de ancianos afectados de demencia moderada o deterioro cognitivo leve.
- Valorar la eficacia de la terapia combinada de TLB, suplementación con precursores de melatonina y la EC sobre la cronodisrupción en una muestra de ancianos afectados de demencia moderada o deterioro cognitivo leve

VARIABLES A DETERMINAR

Variables dependientes:

- Actividad
- Ritmo temperatura periférica
- Variables circadianas
- Calidad de sueño
- Mejora cognitiva

Variables independientes:

- Terapia luz brillante (TLB)-oscuridad nocturna
- Suplementación alimentación
- Terapia de estimulación cognitiva

METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

El estudio se llevará a cabo en una serie de fases:

Fase I. Selección de la muestra de sujetos participantes. Obtención de puntuaciones MMSE

El estudio se realizará con la participación de 48 sujetos de sexo femenino divididos en 8 grupos (con 6 participantes en cada uno) afectados de distintos grados de deterioro cognitivo, desde deterioro cognitivo leve (DCL) a demencia moderada, institucionalizados las 24 horas en una residencia de Mallorca.

Los 8 grupos de estudio se distribuirán de la siguiente manera:

- **Grupo Control (sin ninguna terapia)**
- **Grupo TLB (expuestos a luz brillante-oscuridad nocturna)**
- **Grupo alimentación (suplementación con vino)**
- **Grupo TEC (con estimulación cognitiva)**
- **Grupo con todo (con los tres tipos de terapia)**
- **Grupo TLB & alimentación**
- **Grupo Alimentación & TEC**
- **Grupo TLB & TEC**

Los criterios de selección de los sujetos serán los siguientes:

- Sujetos mayores de 65 años de edad
- Sujetos con deterioro cognitivo leve o demencia moderada diagnosticados según los criterios establecidos a partir del Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, 1975) Todos los sujetos deberán presentar una puntuación entre 11 y 25 puntos (Tabla 1)
- Sujetos sin alteraciones visuales y auditivas perceptibles.

Clasificación	Rango Puntuación MMSE
Deterioro cognitivo leve (DLC)	21 a 25
Demencia leve	17 a 20
Demencia moderada	11 a 16

Tabla 1.- Criterio de Diagnostico de DLC a demencia moderada según el rango MMSE (Eisdofer, 1992)

Los criterios de exclusión serán:

- Sujetos que participen en algún otro ensayo clínico
- Sujetos con problemas de capacidades (visión y audición), que no les permite someterse a una sesión de una hora y media diaria de luz brillante a lo largo de una semana (valorado por su oculista habitual).
- Sujetos la medicación de los cuales pueda afectar a la sincronización del ciclo sueño-vigilia

Todos los participantes del estudio y/o sus familiares serán informados previamente sobre el propósito y los procedimientos que se utilizaran en este.

El diseño del estudio será presentado a la Comisión de Ética de la Investigación de les Illes Balears (CEI) para su aprobación.

Fase II. Información, firma y consentimiento de los participantes

Se realizarán una serie de reuniones informativas a familiares y personal asistencial de la residencia. Una vez que los familiares, representantes legales o tutores de los ancianos dispongan de toda la información detallada sobre el proyecto se procederá a la firma del correspondiente consentimiento informado.

Fase III. Estudio previo de los parámetros que intervienen en la cronodisrupción

Con el fin de obtener los datos basales de cada sujeto participante del estudio (independientemente del grupo asignado) será necesario analizar todos los parámetros necesarios: actividad y temperatura periférica, intensidad de luz brillante a la que están expuestos, variables circadianas y calidad de sueño y deterioro cognitivo durante la primera semana.

Para ello se utilizarán unos sensores para registro de ritmo sueño/vigilia que se llevaran de forma continua durante toda la duración del estudio: una activímetro de brazo para medir la actividad y posición (sensor HOB0® Pendant G, Massachusetts, Onset), un sensor i-Button (Termochron® iButton®; Maxim Integrated TM, San José, CA, U.S) para medir la temperatura periférica, que se colocará en la muñeca y un sensor de luz (HOB0® Light, Massachusetts, Onset) a modo de colgante para medir la intensidad de la luz recibida (Fig. 7).

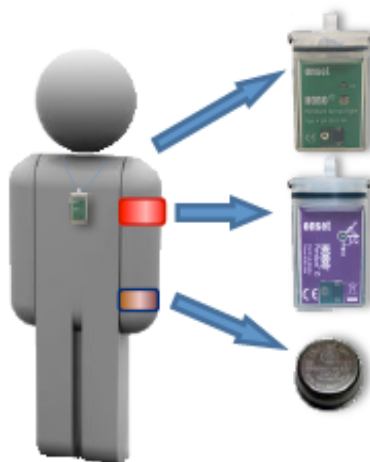


Figura 7. Esquema de los sensores que serán utilizados para la determinación de los diferentes parámetros circadianos: actividad (brazo), temperatura periférica (muñeca) y luz (colgado en el cuello).

Estos sensores han sido previamente validados para registros de ritmo sueño-vigilia y sueño (Ortiz-Tudela, 2010; Sarabia, 2008), para una evaluación de la ritmicidad circadiana más confiable y como un índice para establecer y seguir los efectos de las terapias en el sujeto en condiciones normales de la vida.

Actigrafía y eficacia y calidad de sueño

Se ha demostrado que la actigrafía es una herramienta potente y útil para el estudio del ritmo sueño-vigilia y del sueño juntamente con el registro de la temperatura periférica.

Para el registro el sujeto llevará el sensor colocado con un brazalete (fig.4). Lo llevará durante todo el tiempo que dure el estudio, quitándose sólo en los momentos del aseo diario. Permite, además de registrar la actividad diurna y nocturna, registrar la posición del sujeto. Al analizarse los datos con el software correspondiente permite obtener un registro de la actividad/minuto y además obtener el actograma correspondiente.

Para completar los datos se elaborará una *agenda diaria de actividad-sueño* (24 horas) que tendrá que confeccionar la misma persona objeto de estudio o el cuidador en caso de que el anciano no pudiese hacerlo. La agenda tendrá que recoger los periodos de sueño y actividad diaria. En la misma agenda habrá que especificar si el sueño ha sido interrumpido y el momento en que ha sucedido. También tendrán que registrar los periodos de sueño diurno si los hubiere.

A los sujetos de estudio se les pasará también *el Cuestionario de la calidad de Sueño de Oviedo (COS)* (Bobes, 1998), que completará la información de los sensores circadianos y de las agendas. El COS es un cuestionario de ayuda diagnóstica para trastornos del sueño de tipo insomnio e hipersomnias según los criterios DSM-IV i CE-10. Está formado por 15 ítems, 13 de ellos se agrupan en subescalas diagnósticas, satisfacción subjetiva del sueño, insomnio e hipersomnias. La subescala de insomnio explora además varias dimensiones (latencia de sueño, duración, eficiencia y disfunción diurna) y proporciona información sobre el uso de ayuda, de cualquier tipo, para dormir o la presencia de fenómenos adversos durante el sueño (parasomnias, ronquidos).

- Registro de temperatura periférica

El sensor de temperatura como el de actividad, lo llevará el sujeto durante todo el tiempo que dure el estudio con excepción del aseo diario. Registra la temperatura periférica cada 10 m. La temperatura corporal periférica juntamente con la luz es uno de los marcadores de ritmos más importante, por tanto es un buen indicador de la fase en la que se encuentra el sistema circadiano. Se ha demostrado que la somnolencia puede estar más ligado a la temperatura de la piel o periférica que a la temperatura central, ya que exhibe un patrón anticipatorio con aumento al inicio del sueño (Sarabia, 2008)

-Registro de la incidencia de luz

El sensor de luz permitirá llevar un registro continuo de la intensidad de luz a la que estará expuesto el sujeto y además permitirá valorar la intensidad de luz cuando esté expuesto a la terapia lumínica. Registrará la intensidad de luz cada 10 m. El sensor lo llevará el sujeto de forma continua excepto en los momentos de sueño en que se colocará al lado del sujeto registrando la luz de la estancia.

Las técnicas utilizadas para medir los parámetros anteriores, actividad y posición, temperatura periférica y intensidad de luz, son técnicas no invasivas que, si bien no permiten evaluar las fases de sueño, como lo permitiría una polisomnografía, si permiten analizar la calidad y el ritmo de sueño, parámetros alterados en la cronodisrupción. El registro de la exposición de luz, dado el papel de la misma como sincronizador del ritmo. Permitirá analizar también una posible alteración en la sincronización, frecuente en el envejecimiento (como se ha mencionado en los antecedentes).

El registro de los parámetros circadianos y la confección de las agendas de sueño se llevarán a cabo de forma continua durante las fases III, IV y V.

Al finalizar esta fase se dispondrá de los datos circadianos basales de cada uno de los ancianos antes de la aplicación de las terapias no farmacológicas.

FASE IV. Aplicación de las terapias TLB, Alimentación y Estimulación cognitiva.

Durante un periodo de 8 semanas se expondrá a los ancianos diariamente a los distintos tratamientos dependiendo del grupo al cual han sido asignados en la Fase 1:

- Luz brillante (7000-10000 lux a 1m de distancia) durante 50 minutos entre las 9:50 y las 10:40 de la mañana. La hora de exposición a la luz se ha decidido en base a la bibliografía existente que demuestra unos resultados óptimos a primeras horas de la mañana con relación al avance de fase en el ciclo vigilia-sueño (por la reducción de la amplitud del factor circadiano), asociado al envejecimiento (Rial, 2007).
- Suplementación en la alimentación diaria
Dieta normal de cada individuo con el suplemento de un vaso de vino tinto (250 ml) con la comida del mediodía.
- Estimulación cognitiva (TEC) a la misma hora de la exposición a la luz.

-Terapia de luz brillante (TLB) y mantenimiento de oscuridad nocturna

Para la aplicación de TLB se utilizarán emisores de luz polivalente OSAL-LUM® de Yanche, S.L.(modelo 255HFDIM) integrados en una mesa de trabajo que permitirá a los ancianos llevar a cabo los ejercicios de estimulación cognitiva mientras reciben la luz. La intensidad de luz se controlará mediante el sensor que llevan consigo los sujetos.

La aplicación de luz se llevará a cabo durante 5 días del periodo de 8 semanas (evitando los fines de semana en que la rutina es diferente). Durante los días en que se aplique la TLB la habitación donde duerme el sujeto se mantendrá por la noche, a partir del inicio del sueño, a oscuridad permanente, colocando, en el caso que fuera necesario, un punto de luz (luz no azul) que no incida directamente sobre el sujeto.

-Alimentación

Las dietas en los centros de tercera edad muchas veces son específicas para cada individuo por lo que tan solo añadiremos un suplemento de un vaso de vino (250 ml) que acompañara la comida del medio día.

-Terapia de Estimulación cognitiva

Basándose en el ensayo de estimulación cognitiva de Breuil et al. (1994) y en los ejercicios de estimulación cognitiva del grupo ESTEVE elaborados por el Centro de Prevención del Deterioro Cognitivo, CPDC) que pertenece al Servicio de Prevención y Promoción de la Salud y Salud Ambiental del Instituto de Salud Pública de Madrid Salud (Ayuntamiento de Madrid).vSe utilizaran los ejercicios del cuaderno de estimulación cognitiva número 2 (http://www.esteve.es/EsteveFront/CargarPagina.do?pagina=par_estimulacion_cognitiva_item2.jsp&div=est). Los ejercicios consisten en una serie de tareas de atención, memoria, lenguaje, percepción, razonamiento, cálculo, etc. que están concebidos para la estimulación de los procesos cognitivos del individuo

Durante el transcurso de esta fase los sujetos llevarán colocados los sensores de forma continua con lo que se seguirán registrando los parámetros circadianos de modo similar a la fase III.

FASE V. Obtención de los parámetros que intervienen en la cronodisrupción y análisis de los resultados.

Durante la semana posterior a los tratamientos se seguirán registrando la actividad-reposo, la calidad de sueño (se volverá a pasar el COS), la temperatura periférica y la intensidad de luz. A finales de semana se pasará de nuevo el Mini-Mental State Examination (MMSE) para observar posibles variaciones en la puntuación inicial.

El objetivo será analizar los posibles cambios producidos en todos los parámetros basales después de la aplicación de las terapias.

-Análisis de resultados

Los resultados serán analizados en la Universitat de les Illes Balears (UIB), en el laboratorio de Neurofisiología del sueño donde se dispone del software correspondiente (*Circadianware v7.1.1. Campos et al., 2010*) para el análisis de las variables circadianas.

El software permite llevar a cabo un análisis paramétrico, análisis del coseno, obteniendo los principales parámetros del ritmo: el *mésor* (valor mediano de la variable estudiada), la *acrofase* (hora del día en la que se registra el valor máximo) y la *amplitud* (diferencia entre el *mésor* y el valor máximo), así como el *test de Rayleigh* que se puede considerar como una medida de la estabilidad del ritmo durante días sucesivos (Díez-Noguera et al., 2006). El software permite además llevar a cabo análisis no paramétrico de los resultados, obteniendo el *índice de función circadiana (CFI)*, el *índice de fragmentación del ritmo (IV)* y el *índice de variabilidad del ritmo (IE)* según lo especificado en Ortiz et al. (2010). Este análisis será ampliado mediante la información obtenida por las agendas de sueño y los resultados del test de COS y de esta manera se obtendrá información también de la calidad de sueño.

El análisis estadístico de los datos paramétricos y no paramétricos de las variables circadianas se realizará con la prueba t-student para la comparación de las medias relacionadas y el análisis de varianza (ANOVA de un factor) de modelo general lineal para medidas repetidas, seguido del test de Bonferroni post hoc, utilizando utilizando el paquete estadístico SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, Illinois).

Se compararán los resultados de la aplicación de las distintas terapias (solas o combinadas) antes y después y para cada grupo y a partir de ello se sacarán las conclusiones pertinentes.

Con los resultados se dispondrá de la información suficiente para valorar si las terapias solas o combinadas son válidas para la mejora del ritmo sueño-vigilia, la mejora de la calidad de sueño y la mejora cognitiva.

CRONOGRAMA (PRESENTADO EN FORMA DE TABLA)

Actividades	Institución ejecutora	1 ^{er} AÑO			2 ^o AÑO	3 ^{er} AÑO
		1 ^{er} trim.	2 trim	3 trim		
FASE I Selección de la muestra	UIB	X				
FASE II Información y firma consentimiento informado	UIB	X				
FASE III Obtención de los datos basales	UIB		X	X		
FASE IV Aplicación terapias	UIB			X	X	
FASE V Obtención parámetros					X	
Análisis resultados						X

En todas las actividades intervendrán los miembros del equipo y el investigador contratado.

BENEFICIOS DEL PROYECTO Y DIFUSIÓN Y EXPLOTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los beneficios del presente Proyecto son muchos:

- Poner de manifiesto la efectividad de la TLB en la regulación de los ritmos circadianos
- Comprobar si la suplementación en la dieta influye en la regulación de los ritmos circadianos
- Comprobar si un aumento de la actividad cognitiva influye en la regulación de los ritmos circadianos.
- Mejorar la calidad de vida de ancianos en residencias
- Combatir los efectos de la demencia en ancianos

Una vez comprobado si las terapias funcionan se procederá a la difusión de los resultados mediante publicaciones y posible aplicación de la metodología a otras residencias.

CUALIFICACIÓN DEL GRUPO PARA LLEVAR A CABO EL ESTUDIO PROPUESTO

El investigador a contratar se integraría en un grupo con gran experiencia en el estudio de los ritmos circadianos y en el manejo de las técnicas de registro. El laboratorio cuenta con todo lo necesario para poder llevar a cabo el análisis de los resultados.

PRESUPUESTO

CONCEPTO	PRECIO	JUSTIFICACIÓN
A) Adquisición de bienes		
Sensores de registro	9.402,00€	Sensores necesarios para registrar las variables circadianas y llevar a cabo el proyecto
Mesa adaptada para TLB	300,00€	Mesa donde se integrarán las lámparas de TLB y donde se aplicará la TEC
Lámparas para TLB	800,00€	Lámparas para la aplicación de la TLB
B) Gastos de personal		
Contratación de un investigador	85.554,00€	Se va a necesitar un investigador los tres años del proyecto
C) Gastos de Viaje		
Viajes, Inscripción y alojamiento	12.000,00€	Asistencia a congresos nacionales e internacionales
Costes indirectos (21%)	22.712,16€	
TOTAL	130.768,16€	

BIBLIOGRAFÍA

Ancoli-Israel, S., Gehrman, P., Martin, J. L., Shochat, T., Marler, M., Corey-Bloom, J., & Levi, L. (2003). Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behavioral sleep medicine*, 1(1), 22-36

Bastianeto, S., Durantón, A., Dumont, Y., Breton, L., & Quirion, R. (2009) . Resveratrol Protects Keratinocytes Cells Against Nitric Oxide-Induced Toxicity. In *journal of investigative dermatology* (vol. 129, pp. s26-s26). 75 varick st, 9th flr, new york, ny 10013-1917 usa: nature publishing group.

Berson DM, Dunn FA, Motoharu T. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295:1070-3

Bertini G, Colavito V, Tognoli C, Seke Etet PF, Bentivoglio M. (2010) The aging brain, neuroinflammatory signaling and sleep-wake regulation. *Ital J Anat Embryol*. 115:31–8.

Blask DE (2009) Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev* 13:257-264.

Breuil, V., De Rotrou, J., Forette, F., Tortrat, D., Ganansia-Ganem, A. Frambourt, A. & Boller, F. (1994). Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(3), 211-217.

Brusco, L., Fainstein, I., Marquez, M., & Cardinali, D. (1999). Effect of melatonin in selected populations of sleep-disturbed patients. *Neurosignals*, 8(1-2), 126-131

Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. (2006) Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 332:385–93.

Butteworth, M., & Orrell, M. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 183(3), 248-254.

Buijs RM, Kalsbeek A. (2001) Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Rev Neurosci*. 2:521–6

Cagnacci A, Elliot JA, Yen SS. (1992). Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(2): 447-452.

Cajochen C, Münch M, Kobiálka S, Kräuchi K, Steiner R, Oelhafen P, Orgül S, Wirz-Justice A. (2005). High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J. Clin. Endocrinol.Metab*. 90:1311–1316

Campbell, S. S., Kripke, D. F., Gillin, J. C., & Hrubovcak, J. C. (1988). Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiology & behavior*, 42(2), 141-144.

Cassinello, M. D. Z., Mestre, L. T., & Fernández-Ballesteros, R. (2008). Plasticidad cognitiva en personas con la enfermedad de Alzheimer que reciben programas de estimulación cognitiva. *Psicothema*, 20(3), 432-437.

Claustrat B, Brun J, Chazot G. (2005) The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 9:11–24.

De Almeida, E. A., Di Mascio, P., Harumi, T., Spence, D. W., Moscovitch, A., Hardeland, R., ... & Pandi-Perumal, S. R. (2011). Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. *Child's Nervous System*, 27(6), 879-891.

Díez-Noguera A. (2006). Representación gráfica y análisis de datos en Cronobiología. In Madrid JA, Rol MA (eds). *Cronobiología básica y clínica*. Madrid: Editec@red SL, 207-107.

Dibner C, Schibler U, Albrecht U. (2010). The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 72:517–49

Dowling GA, Hubbard EM, Mastick J, et al. (2005) Effect of morning bright light treatment for rest–activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer’s disease. *Int Psychogeriatr* ;17:221–236. [PubMed: 16050432]

Dowling, G. A., Hubbard, E. M., Mastick, J., Luxenberg, J. S., Burr, R. L., & Van Someren, E. J. (2005). Effect of morning bright light treatment for rest–activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 17(02), 221-236. ISO 690

Gibson EM, Williams III WP, Kriegsfeld LJ. (2009) Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Exp Gerontol*. 44:51–6.

Glenna A. Dowling et al. (2008) “Melatonin and Bright-Light Treatment for Rest–Activity Disruption in Institutionalized Patients with Alzheimer’s Disease” 56(2): 239–246. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01543.x.

Goldman, S., y Plum, F. (1997) Compensatory regeneration of the damaged adult human brain: Neuroplasticity in a clinical perspective. En H.J. Freund, B.A. Sabel y O.W. Witte (eds.): *Brain plasticity* (pp. 99-107). Philadelphia Lippincott-Raven Publishers.

Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Hernández-Morante JJ, Lujan JA, Ordovas JM, et al. (2009) Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity*. 17:1481–5

Gronfier C, Wright KP, Jr., Kronauer RE, Czeisler CA. (2007). Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *PNAS*, 104 (21): 9081-9086

Haimov I, Laudon M, Zisapel N, et al. (1994) Sleep disorders and melatonin rhythm in elderly people. *BMJ*; 309:167.

Haimov, I., Lavie, P., Laudon, M., Herer, P., Vigder, C., & Zisapel, N. (1995). Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep*, 18(7), 598-603.

Hanford, N., & Figueiro, M. (2013). Light therapy and Alzheimer's disease and related dementia: past, present, and future. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(4), 913-922

Hardeland, R. et al. (2011). Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. *Childs Nerv. Syst.* 27, 879–891. doi: 10.1007/s00381-010-1278-8

Hargens, T. A., Kaleth, A. S., Edwards, E. S., & Butner, K. L. (2013). Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nat Sci Sleep*, 5, 27-35.

Harpsøe, N.G., Andersen, L.P., Gögenurm, I., and Rosenberg, J. (2015). Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 71, 901–909. doi:10.1007/s00228-015-1873-4

Hofman MA, Swaab DF. (2006) Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev.* 5:33-51.

Huang YL, Liu RL, Wang QS, Van Someren EJW, Xu H, Zhou JN. (2002) Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiol Behav.* 76:597-603.

Int. J. Morphol. vol.32 no.2 Temuco jun. (2014) “Aging Process Entrainment: Suprachiasmatic Nucleus and Pineal Gland” Parménides Guadarrama-Ortiz

Huether, G., Poeggeler, B., Adler, L., & Rütther, E. (1993). Effects of indirectly acting 5-HT receptor agonists on circulating melatonin levels in rats. *European journal of pharmacology*, 238(2-3), 249-254.

Kalsbeek, A.; Garidou, M. L.; Palm, I. F.; Van Der Vliet, J.; Simonneaux, V.; Pévet, P. & Buijs, R. M. (2000) Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur. J. Neurosci.*, 12(9):3146-54.

Karasek, M. (2004). Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Experimental gerontology*. 39(11), 1723-1729.

Karuppagounder, et al., (2009) Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease, *Neurochem. Int.* 54 (2) 111–118.

Klerman, E. B. (2005). Clinical aspects of human circadian rhythms. *Journal of biological rhythms*, 20(4), 375-386.

Kräuchi K, Deboer T. (2010) The interrelationship between sleep regulation and thermoregulation. *Front Biosci.*15:604–25.

R. Krikorian, et al. (2010) Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment, *Br. J. Nutr.* 103 (5) 730–734.

Lin, L., Huang, Q. X., Yang, S. S., Chu, J., Wang, J. Z., & Tian, Q. (2013). Melatonin in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 14(7), 14575-14593.

Madrid JA, Rol MA.(2007) *Cronobiología Básica y Clínica*. Madrid: Editec @Red S;

Martínez-Nicolás A, Ortiz-Tudela E, Madrid JA, Rol MA. (2011). Crosstalk Between Environmental Light and Internal Time in Humans. *Chronobiology International*, 28(7): 617-629

Martínez-Nicolás A, Ortiz-Tudela E, Rol MA, Madrid JA. (2013).Influencia de la exposición a luz sobre el sistema circadiano. *Vigilia y Sueño*, 25(1): 24-38

Middleton B, Stone BM, Arendt J. (2002). Human circadian phase in 12:12h, 200: < 8 lux and 1000: < 8 lux light-dark cycles, without scheduled sleep or activity. *Neuroscience Letters*, 329: 41-44

Moore, R. Y. & Eichler, V. B. (1972) Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.*, 42(1):201-6.

Moore, R. Y. & Lenn, N. J. (1972) A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 146(1):1-14.

Murphy PJ, Campbell SS. (1996) Enhanced performance in elderly subjects following bright light treatment of sleep maintenance insomnia. *J Sleep Res.* 5:165-72.

Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolás A, Campos M, Rol MA, Madrid JA. (2010). A New Integrated Variable Based on Thermometry, Actimetry and Body Position (TAP) to Evaluate Circadian System Status in Human. *PLOS Computational Biology*, 6 (11).

Ortiz-Tudela E, Bonmatí-Carrión MA, De la Fuente M, Mendiola P. (2012). La cronodisrupción como causa de envejecimiento. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.*, 47(4): 168-173

Pauley SM. (2004). Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Medical Hypotheses*, 63: 588-596.

Phipps-Nelson J, Redman JR, Schlangen LJM, Rajaratnam SMW. (2009). Blue light exposure reduces objective measures of sleepiness during prolonged nighttime performance testing. *Chronobiology International*, 26(5): 891-912.

Proaño, J., Aguilar F., (2004). Enfermedad de Alzheimer. Clínica, diagnóstico y neuropatología. *Plast & Rest Neurol*, 3(1y2):95-105

Reiter, R. J. (1991) Melatonin synthesis: multiplicity of regulation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 294:149-58.

Reiter RJ. (2006). Contaminación lumínica: Supresión del Ritmo Circadiano de la Melatonina y sus consecuencias para la salud. Madrid JA, Rol de Lama MA (Eds). *Cronobiología básica y clínica*. Edit. Editeca red. Madrid. ISBN: 8493451037

Rimando, A. M., Kalt, W., Magee, J. B., Dewey, J., & Ballington, J. R. (2004). Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in vaccinium berries. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(15), 4713-4719.

Roseboom, P. H.; Coon, S. L.; Baler, R.; McCune, S. K.; Weller, J. L. & , D. C. (1996) Melatonin synthesis: analysis of the more than 150-fold nocturnal increase in serotonin N-acetyltransferase messenger ribonucleic acid in the rat pineal gland. *Endocrinology*, 137(7):3033-45.

Ross, A. W. & Morgan, P. J. (2002) The pars tuberalis as a target of the central clock. *Cell Tissue Res.*, 309(1):163-71.

Rotches-Ribalta, M., Andres-Lacueva, C., Estruch, R., Escribano, E., & Urpi-Sarda, M. (2012). Pharmacokinetics of resveratrol metabolic profile in healthy humans after moderate consumption of red wine and grape extract tablets. *Pharmacological Research*, 66(5), 375-382.

Ruzsas, C., & Mess, B. (1999). Melatonin and aging. A brief survey. *Neuro endocrinology letters*, 21(1), 17-23.

Sack, R. L.; Brandes, R. W.; Kendall, A. R. & Lewy, A. J. (2000) Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N. Engl. J. Med.*, 343(15):1070-7.

Sanders, T. H., McMichael, R. W., & Hendrix, K. W. (2000). Occurrence of resveratrol in edible peanuts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(4), 1243-1246.

Satlin A, Volicer L, Ross V, Herz L, Campbell S. (1992). Bright light treatment of behavioural and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 149(8): 1028-32

Sörensen S, Brunnström G.(1995) Quality of light and quality of life: an intervention study among older people. *Light Res Technol*. 27:113-8.
Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B. O. B., Royan, L., Davies, S.,

Strubbe, J., van Dijk, G., (2002). The temporal organization of ingestive behaviour and its interaction with regulation of energy balance. *Neurosci. Biobehav. R.* 26:485–498.

Tárraga, L., Boada, M., Modinos, G., Espinosa, A., Diego, S., Morera, A., Guitart, M., Balcells, J., López, O.L., y Becker, J.T. (2006) A randomized pilot study to assess the efficacy of Smartbrain®, an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77, 1116-1121.

Van der Helmvan Mil AHM, Van Someren EJW, Van den Boom R, et al. (2003) No influence of melatonin on cerebral blood flow in humans. *J Clin Endocrinol Metab* ;88:5989–5994. [PubMed: 14671201]

Van Someren EJW, Kessler A, Mirmiran M, et al. (1997) Indirect bright light improves circadian rest–activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry*;41:955–963. [PubMed: 9110101]

Van Someren EJ, Riemersma RF, Swaab DF. (2002) Functional plasticity of the circadian timing system in old age: Light exposure. *Prog Brain Res* ;138:205–231. [PubMed: 12432772]

Van Someren EJ, Riemersma-Van der Lek RF. (2007) Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev.* 11:84.

Vingtdeux, V., Dreses-Werringloer, U., Zhao, H., Davies, P., & Marambaud, P. (2008). Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC neuroscience*, 9 (Suppl 2), S6.

Wang, X.C.; Zhang, Y.C.; Chatterjee, N.; Grundke-Iqbal, I.; Iqbal, K.; Wang, J.Z. (2008) Effect of melatonin and melatonylvalpromide on beta-amyloid and neurofilaments in N2a cells. *Neurochem. Res.* 33, 1138–1144.

Wang J. et al. (2014) Targeting multiple pathogenic mechanisms with polyphenols for the treatment of Alzheimer's disease-experimental approach and therapeutic implications, *Front. Aging Neurosci.* 6 (42).

Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. (2010). Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. *Annu Rev Physiol.* 72:551–77.

Wirz-Justice A.(1998) Beginning to see the light. *Arch Gen Psychiatry.* 55:861-2

Wise ME. (2006) Does melatonin improve sleep? Muddles with melatonin. *BMJ.* 332:550.

Wu YH, Zhou JN, Van Heerikhuize J, et al. (2007) Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* ;28:1239–1247. [PubMed: 16837102]

Wu, Y. H., & Swaab, D. F. (2007). Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep medicine*, 8(6), 623-636.

Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. (2014) Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol*;13:1017–1028.

Zhou J-N, Liu R-Y, Kamphorst W, et al. (2003) Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res* ;35:125–130. [PubMed: 12887656]