

# Valoración de la producción nocturna del catabolito de melatonina, 6-sulfatoximelatonina, durante el climaterio

B. Díaz-López<sup>a</sup>, N. Vázquez-Moreno<sup>a</sup> y P. Llana<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Biología Funcional. Área de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Oviedo.

<sup>b</sup>Servicio de Menopausia. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo. España.

Entidad financiadora: Universidad de Oviedo. NP-01-520-2

## RESUMEN

**Introducción:** durante el envejecimiento del eje reproductor femenino, el climaterio, el agotamiento folicular en los ovarios origina cambios hormonales entre los cuales se encuentra la melatonina. Sin embargo, el conocimiento de las interacciones entre dichos parámetros dista mucho de ser profundo.

**Objetivo:** valorar el ritmo nocturno de producción de melatonina por medio de la excreción urinaria de 6-sulfatoximelatonina (6-SMEL).

**Pacientes y método:** se realizó un estudio entre 27 mujeres que acudían a las consultas de Ginecología y Menopausia del Hospital Central de Asturias, con una edad de 43-60 años, sanas y sin ningún tipo de tratamiento excepto la terapia hormonal sustitutiva. Ninguna había tenido menopausia quirúrgica. La noche anterior a la correspondiente visita ginecológica recogieron muestras de orina a las siguientes horas: 22:00, 24:00, 04:00, 08:00 y 10:00.

**Resultados:** el estudio del ritmo nocturno de producción de 6-SMEL mostró en el grupo de mujeres menopáusicas el valor más bajo a las 22:00 h, de 475 pg/ml, y el más elevado a las 08:00 h, de 6.063,33 pg/ml, con diferencias estadísticamente significativas:  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  a las 22:00 h frente a las 10:00, 04:00 y 08:00 h. En el grupo de menopáusicas que recibían terapia hormonal sustitutiva, el valor más bajo se obtuvo a las 22:00 h, 385 pg/ml, y el valor pico a las 08:00 h, 8.560 pg/ml, con diferencias estadísticamente significativas:  $p < 0,01$  a las 22:00 frente a las 24:00 h;  $p < 0,05$  a las 08:00 frente a las 22:00, 24:00 y 10:00 h. En el grupo de perimenopausia no se demostró estadísticamente un valor pico a ninguna de las horas estudiadas.

**Conclusión:** la terapia hormonal sustitutiva influyó sobre el ritmo nocturno de secreción de 6-SMEL, pero la cantidad total excretada no resultó afectada durante el climaterio.

## Palabras clave

Menopausia. Perimenopausia. 6-sulfatoximelatonina. Tratamiento hormona sustitutivo.

## Evaluation of nocturnal excretion of 6-sulphatoximelatonin during menopause

### ABSTRACT

**Introduction:** during ageing of the female reproductive axis and menopause, alteration in melatonin levels is one of the hormonal changes that occurs due to follicular ovarian exhaustion. However, the interaction between these parameters is far from clearly defined.

**Objective:** to evaluate nocturnal melatonin rhythm through urinary 6-sulphatoximelatonin (6-SMEL) excretion.

**Patients and method:** a study was performed with 27 women who attended the Gynaecology and Menopause Service of the Central Hospital of Asturias (Spain). The women were aged between 43 and 60 years. All the women were healthy and were taking no treatment except hormone replacement therapy (HRT). None of the women had had surgical menopause. The night before the gynecologic evaluation, urine samples were collected at 22:00, 24:00, 04:00, 08:00 and 10:00 hours.

**Results:** nocturnal 6-SMEL rhythm in menopausal women showed the lowest value at 22:00 h (475 pg/ml) and the highest value at 08:00 h (6063,33 pg/ml) with statistically significant differences:  $p < 0.01$ ;  $p < 0.05$  at 22:00 vs. 10:00, 04:00 and 08:00 h. In menopausal women taking HRT the lowest value was again observed at 22:00 h (385 pg/ml), and the peak value was observed at 08:00 h (8560 pg/ml) with statistically significant differences:  $p < 0.01$ , 22:00 vs. 24:00 h;  $p < 0.05$ , 08:00 vs. 22:00, 24:00 and 10:00 h. In the perimenopausal group no peak value was observed at any of the times studied.

**Conclusion:** the nocturnal secretion rhythm of 6-SMEL was influenced by HRT. No differences in the total amount of 6-SMEL excreted during menopause were found.

### Key words

Menopause. Perimenopause. 6-Sulphatoximelatonin. Hormone replacement therapy.

Correspondencia: Dra. B. Díaz López.  
Departamento de Biología Funcional. Área de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.  
Julián Clavería, 6. 33006 Oviedo. España.  
Correo electrónico: beatrizd@uniovi.es

Recibido el 21-10-03; aceptado el 23-02-04.

## INTRODUCCIÓN

La melatonina se considera la principal hormona de la glándula pineal. Su síntesis y secreción (fig. 1) está regulada por la luz ambiental y muestra un ritmo circadiano<sup>1</sup>,

con una concentración en sangre 3-10 veces superior por la noche que por el día. La exposición de animales, incluido el hombre, a la luz durante la noche suprime rápidamente la producción de melatonina. La enzima serotonina-N-acetiltransferasa es crítica en la síntesis de melatonina y su actividad aumenta al poco tiempo de comenzar la oscuridad<sup>2</sup>. Después de su liberación a la sangre, la melatonina, de naturaleza altamente lipofílica, alcanza rápidamente otros fluidos corporales como la saliva, el fluido cerebroespinal, el líquido folicular ovárico, el líquido amniótico, el semen y el líquido de la cámara anterior del ojo<sup>3</sup>. Su función parece estar implicada en varias actividades biológicas, entre las que se incluye la regulación de las respuestas neuroendocrinas<sup>3-5</sup>. La mayor parte de la melatonina circulante se metaboliza en el hígado por 6-hidroxilación, dando origen al catabolito 6-hidroximelatonina sulfato, denominado comúnmente 6-sulfatoximelatonina (6-SMEL), que se elimina en la orina; sólo una pequeña porción de melatonina se elimina en forma libre<sup>6</sup>.

Diversos estudios han mostrado que la producción nocturna de melatonina por la glándula pineal se correlaciona bien con los valores de 6-SMEL en la orina. Así, se han determinado las concentraciones de 6-SMEL en muestras de orina de 24 h de niños entre 3 y 16 años y en 10 adultos, como un indicador del descenso de secreción de melatonina por la glándula pineal desde la infancia a la pubertad y al estado adulto<sup>7,8</sup>. Paralelamente, con el fin de encontrar una correlación entre las alteraciones del sueño en personas mayores y la falta de producción nocturna de melatonina, cuando se valoró<sup>9</sup> la concentración de 6-SMEL en orina se observó que el pico menor de 6-SMEL se correlacionaba con un sueño de menor calidad, mientras que la secreción aumentada de 6-SMEL se correlacionaba con un sueño de calidad. Igualmente<sup>10</sup>, en 12 personas mayores (de edad media de 76 años) que presentaban insomnio, la excreción nocturna de 6-SMEL fue más baja que la normal y/o retrasada, en comparación con la de personas mayores sin insomnio. En un estudio realizado en 78 varones en los que determinaron los valores de 6-SMEL urinaria por la mañana, así como la melatonina en la orina y las concentraciones plasmáticas de melatonina nocturna, las medidas en la orina mostraron una buena sensibilidad y especificidad, y se correlacionaron con diferencias individuales en los valores plasmáticos de melatonina nocturna<sup>11</sup>. Todo ello apoya la inclusión de las muestras de orina para valorar la producción de la melatonina, tanto en personas jóvenes sanas como en personas mayores.

El climaterio es una etapa más en la vida de la mujer en la que, de un modo fisiológico, se asiste a un agotamiento folicular en los ovarios, lo que origina cambios hormonales que pueden ocasionar alteraciones en diversos órganos y sistemas, alterando su salud. Aunque la menopausia es un fenómeno fisiológico que no debería ser considerado como una experiencia negativa para la mayoría de la mujeres<sup>12</sup>, la desaparición de la regla se

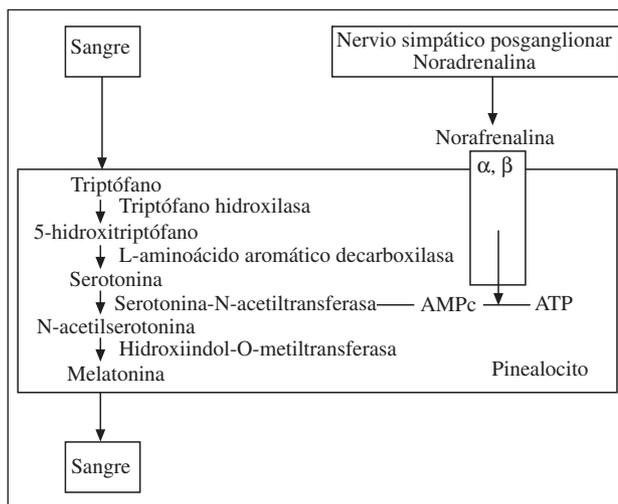


Figura 1. Biosíntesis de la melatonina.

asocia en muchas ocasiones a un conjunto de síntomas que en muchas de ellas llegan a ser tan importantes que les obligan a acudir a la consulta médica. La edad media de aparición de la menopausia ha permanecido constante a lo largo de la historia y se sitúa en torno a los 50 años<sup>13</sup>. Dado que la esperanza de vida en los países industrializados ha ido aumentando progresivamente y en el momento actual ronda los 80 años, se ha comenzado a considerar la menopausia como un problema médico de interés creciente, ya que no sólo se observa un incremento en el número de mujeres, sino también en la proporción de años vividos en la vejez<sup>14</sup>. Si bien la repercusión más importante del agotamiento folicular es la disminución de estrógenos, no debe olvidarse que no son éstos los únicos cambios hormonales que acontecen al cesar las menstruaciones. Así, se produce una disminución del resto de las hormonas esteroideas ováricas, como la progesterona o los andrógenos de origen ovárico. Desde que se identificaron receptores esteroideos en la glándula pineal de la rata<sup>15</sup>, diversos estudios han sugerido que la producción de melatonina por la glándula pineal puede estar modulada por el medio hormonal esteroideo interno<sup>16,17</sup>. Por otra parte, los cambios en la síntesis de melatonina durante el período perimenopáusico, cuando la producción de estrógenos disminuye, no están claros, pero se ha aceptado una disminución progresiva en la producción de melatonina paralela al envejecimiento (fig. 2)<sup>18</sup>. También hay un descenso de la inhibina lo que, junto al descenso de los estrógenos, causará los elevados valores de la hormona foliculo estimulante (FSH). El estado posmenopáusico modifica, pues, la función gonadotrópica hipofisaria, y se aprecian aumentos reactivos de la FSH y la hormona luteinizante (LH).

Ante los datos previamente expuestos, hemos investigado, en mujeres durante el climaterio, el ritmo de producción nocturna de melatonina y la posible influencia

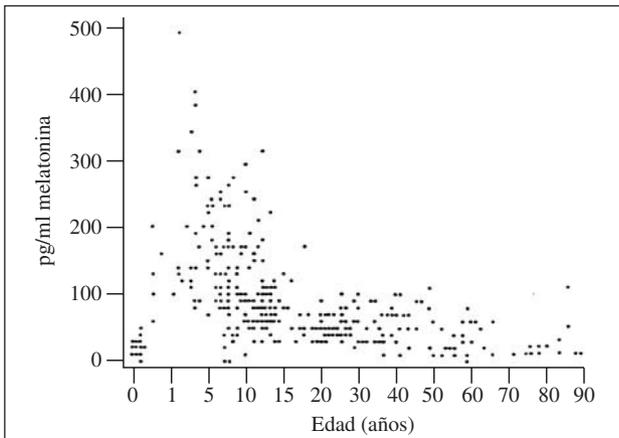


Figura 2. Valores nocturnos de melatonina en 280 personas (tomada con autorización de Waldhauser R et al, 1988).

de la aplicación de hormonas femeninas, normalmente denominado terapia hormonal sustitutiva (THS), sobre dicho parámetro neuroendocrino.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Sujetos

El estudio se llevó a cabo de manera prospectiva en una población de 58 mujeres que acudían a las consultas de ginecología y de menopausia del Hospital Central de Asturias. Con el fin de evitar posibles alteraciones derivadas del cambio de estación, todas las muestras se recogieron durante los meses de julio, agosto y septiembre de 2001 (período estival). De esta muestra se eligió a 27 sujetos. Estas mujeres son consideradas sanas, ya que no presentan trastorno orgánico alguno, aunque las que necesitan hormonas femeninas (THS) las requieran por presentar manifestaciones menopáusicas severas en relación con la intensidad de los sofocos, insomnio, sequedad vaginal y dispareunia. Siguiendo los criterios de la tabla 1, y sin tener en cuenta la edad, la muestra señalada se distribuyó en: 9 mujeres en fase perimenopáusica con edades comprendidas entre 43 y 53 años; 9 mujeres en la menopausia con edades comprendidas entre 44 y 60 años, con un período de menopausia comprendido entre 1 y 12 años; y otras 9 mujeres menopáusicas con una edad entre 49 y 57 años, con un período de menopausia comprendido entre 3 y 7 años que recibían 50 µg de etinil estradiol transdérmico, administrados en forma de parche que se recambiaba 2 veces a la semana, y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, administrados por vía oral durante 12 días al mes.

Todas las mujeres del estudio fueron sometidas a una detallada exploración clínica según el protocolo establecido por la unidad de menopausia del citado hospital, demostrándose de esta manera la ausencia de enfermedad o de previas intervenciones quirúrgicas, en especial,

TABLA 1. Criterios para la selección de sujetos

Mujeres sanas sin ningún tipo de tratamiento salvo la THS  
Perfil clínico para su inclusión en los grupos:

- Se consideró mujeres menopáusicas aquéllas en las que había transcurrido más de un año desde la última menstruación fisiológica. Ninguna de ellas había tenido menopausia quirúrgica
- Se consideró mujeres perimenopáusicas a las que consultaban por retrasos menstruales y clínica perimenopáusica, y en las que se apreciaba una elevación discreta de FSH, pero con valores normales de estradiol. Ninguna de ellas había permanecido durante más de 6 meses sin menstruación.

THS: terapia hormonal sustitutiva. FSH: hormona folículo estimulante

que hubieran conducido a la menopausia. Las 9 mujeres menopáusicas que recibían hormonas femeninas de la forma señalada con anterioridad recibían este tipo de aplicación por el período de, al menos, 3 meses.

En condiciones basales, es decir, sin previa sobrecarga acuosa, fue recogida bajo correspondiente supervisión la orina de micción espontánea a las 22:00, 24:00, 04:00, 08:00 y 10:00 h. En el período nocturno no hubo exposición a la luz blanca, sino que se utilizaron linternas específicamente diseñadas de luz roja, que no inhibe la secreción de melatonina. Tras medir el volumen de orina eliminada a la hora determinada, se tomó una muestra de 2 ml que se guardó a -20 °C hasta la determinación de 6-SMEL. Ésta se realizó mediante la técnica de radioinmunoanálisis según el protocolo de la firma suministradora del equipo (Stock-Grand Ltd, Surrey, Inglaterra); el isótopo marcado fue <sup>125</sup>I-αMT6S (radiactividad específica del complejo radiomarcado 4 µCi) y el anticuerpo utilizado, suero de oveja. El medio de separación de la fracción ligada de la libre fue la combinación de dextrano recubierto con carbón vegetal. La sensibilidad del método se encuentra en 0,5 pg/ml y el coeficiente de variación intraensayo es del 5,2%. Los resultados del ensayo en pg/ml se pasan al valor absoluto, es decir, la cantidad total de 6-SMEL excretada a partir del correspondiente volumen total de orina recogida.

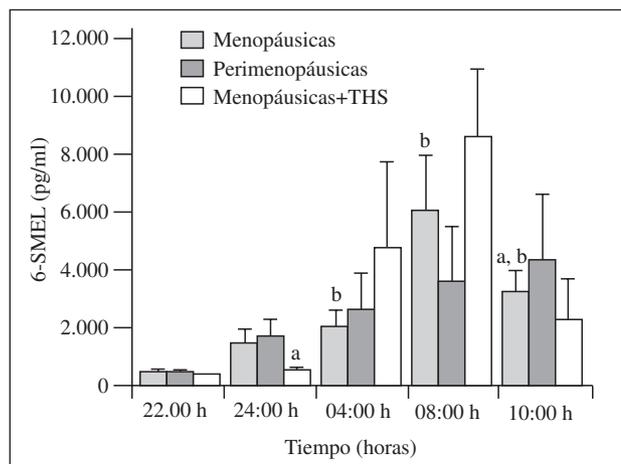
Los siguientes datos, expresados en pg/ml, se encontraron fuera del rango de detección: en el grupo de mujeres menopáusicas se observó un caso a las 22:00 h, un caso a las 08:00 h y otro las 10:00 h. En el grupo de perimenopáusicas se apreció un caso a las 22:00 h, 3 casos a las 04:00 h, 4 casos a las 08:00 h y 4 casos a las 10:00 h. En el grupo de menopáusicas que recibían THS se obtuvo un caso a las 22:00 h, un caso a las 24:00 h, 2 casos a las 08:00 h y 2 casos a las 10:00 h. Al no ser incluidas en este estudio estadístico por no presentar datos en todas las horas estudiadas, el número final de casos fue: 4 en el grupo de mujeres perimenopáusicas, 6 en el grupo de menopáusicas y 5 en el grupo de menopáusicas que recibían THS.

## Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM). El análisis estadístico de los resultados se realiza en primer lugar mediante la aplicación del test de Kolmogoroff-Smirnoff para comprobar la normalidad de las variables. Para las comparaciones de los valores obtenidos a las distintas horas dentro de cada grupo de estudio, por tratarse de datos dependientes, hubo que aplicar un análisis de medias repetidas (Greenhouse-Geisser). Si este test es significativo, con  $p < 0,05$ , se aplica el test de la *t* de Student para identificar la significación estadística de las diferencias entre las horas. Las diferencias de los valores a cada hora entre los 3 grupos estudiados se analizaron mediante el análisis de la varianza (ANOVA). Las diferencias estadísticamente significativas se expresan como: a)  $p < 0,01$ , y b)  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Los valores de 6-SMEL expresados en pg/ml (fig. 3) corresponden al estudio del ritmo de melatonina nocturna y son, por tanto, variables dependientes. De acuerdo con lo descrito en el apartado de Pacientes y método, hay una mayor variabilidad en el grupo de mujeres perimenopáusicas que en los otros 2 grupos estudiados. Respecto al ritmo de 6-SMEL en las mujeres perimenopáusicas, no se observó un valor pico con diferencias estadísticamente significativas a ninguna de las horas estudiadas. Sólo se observa una tendencia a valores más elevados desde las 22:00 h de 487,50 pg/ml, hasta las 10:00 h de 4.355 pg/ml. En mujeres menopáusicas que no reciben hormonas observamos un ritmo nocturno de 6-SMEL, con los valores más bajos a las 22:00 h, esto es, antes de acostarse, de 475 pg/ml, y con los valores más elevados a las 08:00 h, de 6.063,33 pg/ml. Los valores a las 22:00 h son estadísticamente menores ( $p < 0,01$ ) que los obtenidos a las 10:00 h, que representan los valores después de levantarse. Asimismo, son significativamente más bajos ( $p < 0,05$ ) que los valores de las 04:00 y las 08:00 h. A su vez, los valores de las 10:00 h son todavía significativamente más elevados que los de las 24:00 y 04:00 h. El ritmo de 6-SMEL nocturno en las mujeres menopáusicas que reciben THS muestra igualmente el valor pico a las 08:00 h, de 8.560 pg/ml, y valores más bajos a las 22:00 h, de 388 pg/ml. El valor de las 22:00 h es significativamente más bajo ( $p < 0,01$ ) que el de las 24:00 h, lo cual indica que ya hay un aumento en la secreción nocturna de 6-SMEL, diferencia que no se observó en la mujeres menopáusicas sin tratamiento. A su vez, en las mujeres menopáusicas con THS, a diferencia de lo observado en mujeres menopáusicas sin THS, el valor pico obtenido a las 08:00 es significativamente más elevado ( $p < 0,05$ ) que el hallado a las 22:00, 24:00 y 10:00 h, respectivamente. Otra diferencia que se observa en el ritmo de 6-SMEL de mujeres menopáusicas y el de mujeres menopáusicas con THS es la falta de diferencias significativas entre los valores de las 10:00 y las



**Figura 3.** Valores nocturnos de 6-SMEL (pg/ml) en orina. Los valores se expresan como media  $\pm$  error estándar de la media (EEM).

$N = 4$  perimenopáusicas,  $N = 6$  menopáusicas,  $N = 5$  menopáusicas + THS.

1. Menopáusicas:

22:00 h: a)  $p < 0,01$  frente a 10:00 h; b)  $p < 0,05$  frente a 04:00 y 08:00 h.

10:00 h: b)  $p < 0,05$  frente a 24:00 y 04:00 h.

2. Menopáusicas + THS:

22:00 h: a)  $p < 0,01$  frente a 24:00 h.

08:00 h: b)  $p < 0,05$  frente a 22:00, 24:00 y 10:00 h.

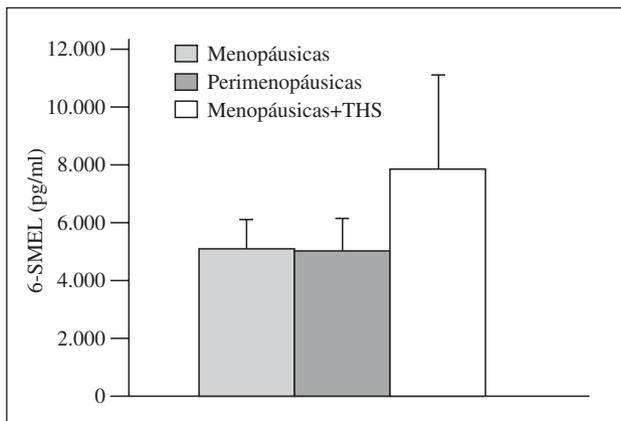
6-SMEL: 6-sulfatoximelatonina;

22:00 h, lo que muestra que este último grupo presenta un valor más bajo a las 10:00 h que el observado en el grupo de mujeres menopáusicas sin THS. Los resultados del estudio estadístico en el que se comparan los 3 grupos experimentales a cada una de las horas estudiadas, variables independientes, mostraron que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los 3 grupos en las distintas horas estudiadas. Se observa que los valores de las 8:00 h son los más elevados en los 3 grupos, todo lo cual indica que durante el climaterio, el pico nocturno de 6-SMEL está retrasado.

En la figura 4 se expone el valor total de 6-SMEL (ng) excretada durante las 12 h de la noche en cada uno de los 3 grupos estudiados: perimenopáusicas, menopáusicas y menopáusicas con THS.

## DISCUSIÓN

De los datos correspondientes a los valores nocturnos expresados (pg/ml) como variables dependientes, deducimos que durante la menopausia con o sin THS se observa un pico nocturno en la excreción de 6-SMEL retrasado, es decir, a las 08:00 h. Estudios previos han encontrado en personas jóvenes valores pico entre las 24:00 y las 03:00 h<sup>9</sup>. En las personas mayores, con una media de edad de 76 años, con alteraciones en el sueño se ha observado un pico nocturno retrasado, esto es, entre las 03:00 y las 06:00 h<sup>10</sup>. En mujeres con amenor-



**Figura 4.** Valores totales de 6-SMEL (ng) excretada durante la noche (12 h), en los 3 grupos estudiados. Los valores se expresan como media + error estándar de la media (EEM).

N = 4 perimenopáusicas, n = 6 menopáusicas, n = 5 menopáusicas + THS.

6-SMEL: 6-sulfatoximelatonina; THS: terapia hormonal sustitutiva.

rea funcional hipotalámica, los valores nocturnos de melatonina en plasma mostraron igualmente que el estado amenorreico se asociaba con una cantidad total de 6-SMEL nocturna 3 veces superior a la presentada por el grupo de mujeres control, así como una mayor duración de los valores nocturnos de melatonina, que se extendían hasta las 10:00 h<sup>19</sup>. Igualmente, los valores nocturnos de secreción de melatonina en mujeres atletas amenorreicas presentaban un perfil de secreción de mayor duración, con una extensión de 2 h hacia las horas de la mañana y con una mayor cantidad de melatonina nocturna que las atletas cíclicas o mujeres sedentarias cíclicas<sup>20</sup>. Es decir, la hora de apagado o descenso de secreción nocturna de melatonina se encontraba retrasada en los casos estudiados que presentaban disfunciones del eje reproductor femenino. Nuestros resultados mostraron que en el grupo de mujeres menopáusicas sin THS, la secreción nocturna de melatonina se encuentra retrasada hacia las últimas horas de la noche, incluso manteniendo valores más elevados a las 10:00 h, en comparación con los hallados a las 22:00, 24:00 y 04:00 h. No se apreció una cantidad total de 6-SMEL excretada significativamente mayor en ninguno de los 3 grupos estudiados, si bien en el grupo de menopáusicas con THS se observó una tendencia a valores más elevados que en los otros 2 grupos estudiados. Esto indica, por una parte, que la producción nocturna de melatonina durante la menopausia no experimenta modificaciones cuantitativas con respecto al estado perimenopáusico y, por otra, que el tratamiento de hormonas y, por consiguiente, el valor esteroideo, no influye en la capacidad secretora total de la glándula, sino que más bien actúa sobre la sincronización del ritmo. Con ello se consigue que, en vez de excretar melatonina en las horas matinales, se adelante a las horas previas durante la noche y disminuya la secreción de 6-SMEL a las 10:00 h que se aprecia en el grupo de menopáusicas sin THS.

Los resultados obtenidos al considerar la excreción de 6-SMEL por el volumen total de orina recogida indicaron la falta de influencia del estado menopáusico sobre este parámetro. Estudios previos<sup>21</sup> han mostrado que los valores de 6-SMEL disminuyen con la edad, pero no se encuentran influidos por el estado menopáusico. Así, se han encontrado en mujeres menores de 30 años valores de 6-SMEL de 30 ng/mg de creatinina, a los 40-49 años de 20,4 ng/mg y a los 60-69 años de 18,9 ng/mg de creatinina. Sin embargo, en dicho estudio, los valores pico mostraron una gran variabilidad, resultando en valores elevados nocturnos desde las 24:00 hasta las 05:00 h. Esto podría ser debido a que el rango de edades es más amplio y se incluye a mujeres desde menos de 30 años hasta más de 70 años. Igualmente, en el estudio mencionado no se encontraron diferencias estadísticas significativas en los valores urinarios matinales entre mujeres menopáusicas y mujeres menopáusicas con THS. Estos datos coinciden con los obtenidos en nuestro estudio respecto a la cantidad total de 6-SMEL en cuanto que no se modifica por la THS pero, sin embargo, difieren en relación con la hora en la que se aprecia el pico nocturno. En nuestro estudio, con un rango de edades más jóvenes para las pacientes menopáusicas, de 44 a 60 años, el valor pico se observó con claridad en ambos grupos, con o sin THS, a las 08:00 h. Sin embargo, en el grupo de mujeres perimenopáusicas, cuyo rango de edad osciló entre 43-53 años, no apreciamos un valor pico nocturno definido.

Por último, la excreción urinaria nocturna de 6-SMEL en 60 mujeres posmenopáusicas, de las cuales 10 presentaban insomnio, 7 hiperprolactinemia, 9 depresión y 7 obesidad, fue significativamente más alta en el grupo de mujeres con depresión y con hiperprolactinemia, y significativamente más baja en las pacientes con insomnio y obesidad<sup>22</sup>. Todo ello parece indicar que no sólo los cambios hormonales que acontecen durante la menopausia podrían causar las modificaciones en el patrón de secreción nocturna de 6-SMEL, sino que se deben considerar otras alteraciones del sistema neuroendocrino con el fin de clarificar la interacción entre melatonina y esteroides sexuales durante el climaterio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reiter RJ. Normal patterns of melatonin levels in the pineal gland and body fluids of humans and experimental animals. *J Neural Transm Suppl* 1986;21:35-54.
2. Klein DC, Weller JR. Indole metabolism in the pineal gland: a circadian rhythm in N-acetyltransferase. *Science* 1970;169:1093-5.
3. Reiter RJ. Neuroendocrine effects of light. *Int J Biometeorol* 1991;35:169-75.
4. Conti A, Maestroni GJ. The clinical neuroimmunotherapeutic role of melatonin in oncology. *J Pineal Res* 1995;19:103-10.
5. Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect to corticosterone. *J Neuroimmunol* 1986;13:19-30.
6. Wilkinson M, Arendt J, Bradtke J, De Ziegler D. Determination of a dark-induced increase of pineal N-acetyl transferase activity and simultaneous

- radioimmunoassay of melatonin in pineal, serum and pituitary tissue of the male rat. *J Endocrinol* 1977;72:243-4.
7. Tetsuo M, Poth M, Markey SP. Melatonin metabolite excretion during childhood and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:311-3.
  8. Rager K, Kozak I, Gupta D, Attanasio A. 6-hydroxymelatonin sulfate excretion in children from newborn age to adulthood. *Adv Pineal Res* 1989;3:299-304.
  9. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitzer A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ* 1994;309:167.
  10. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995;346:541-4.
  11. Graham C, Cook MR, Kavet R, Sastre A, Smith DK. Prediction of nocturnal plasma melatonin from morning urinary measures. *J Pineal Res* 1998;24:230-8.
  12. Avis N, McKinlay S. A longitudinal analysis of women's attitudes toward the menopause: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Maturitas* 1991;13:65-79.
  13. Cuadros J, Llaneza P, Mateu S. Demografía y epidemiología del climaterio en España. En: Libro blanco de la menopausia en España. Madrid: Emisa, 2000.
  14. Speroff L, Glass R, Kase N. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Buenos Aires: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
  15. Cardinali DP, Nagle CA, Rosner JM. Control of estrogen and androgen receptors in the rat pineal gland by catecholamine transmitter. *Life Sci* 1975;16:93-106.
  16. Cardinali DP, Nagle CA, Rosner JM. Effects of estradiol on melatonin and protein synthesis in the rat pineal organ. *Horm Res* 1974;5:304-10.
  17. Arendt J, Laud CA, Symons AM, Pryde SJ. Plasma melatonin in ewes after ovariectomy. *J Reprod Fertil* 1983;68:213-8.
  18. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:648-52.
  19. Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clinical Endocrinol Metab* 1988;66:242-4.
  20. Laughlin GA, Loucks AB, Yent SS. Marked augmentation of nocturnal melatonin secretion in amenorrheic athletes, but not in cycling athletes: unaltered by opioidergic or dopaminergic blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1321-6.
  21. Cook MR, Graham C, Kavet R, Stevens RG, Davis S, Kheifets L. Morning urinary assessment of nocturnal melatonin secretion in older women. *J Pineal Res* 2000;28:41-7.
  22. Blaicher W, Speck E, Imhof MH, Gruber DM, Schneeberger C, Sator MO, et al. Melatonin in postmenopausal females. *Arch Gynecol Obstet* 2000;263:116-8.