

Efectos de la melatonina sobre el mantenimiento de parámetros corporales durante el envejecimiento. Estudio en *Rattus norvegicus*

Díaz Rodríguez, E.; Garnacho Gayarre, N.; Valdés Cañedo, M. M.; Marín Fernández, B. y Díaz López, B.

Departamento de Biología Funcional. Área Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: Con la edad, la biosíntesis de melatonina disminuye, coincidiendo con cambios fisiológicos propios del envejecimiento. Ante este hecho, diversos investigadores han abordado estudios encaminados a valorar si la administración de melatonina podría retardar el proceso del envejecimiento. En este estudio hemos valorado la influencia de la melatonina sobre el mantenimiento de diversos parámetros y necesidades energéticas corporales, basándonos en hallazgos previos que ponen de manifiesto modificaciones de los mismos asociadas al envejecimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS: Hemos administrado melatonina en el agua de bebida (2 µg/ ml), durante cinco meses, en ratas jóvenes (4-5 meses), mediana edad (15-18 meses) y edad avanzada (23-25 meses). Los parámetros estudiados fueron: peso corporal, peso de grasa retroperitoneal y de ovarios, ingesta sólida e hídrica y niveles de citrato sérico.

RESULTADOS: La acción de la melatonina sobre la ingesta sólida se hizo notar en la edad avanzada, provocando menor consumo que en el grupo control. Sin embargo, sobre la ingesta hídrica, el suplemento con melatonina influyó en todas las edades desencadenando menor consumo. La administración de melatonina a ratas de edad avanzada disminuye el contenido de grasa retroperitoneal. Igualmente reduce el peso de los ovarios en ratas de mediana edad e impide que los niveles de citrato sérico en ratas de edad avanzada muestren valores significativamente elevados con respecto a las otras dos edades, como se observa en el grupo control.

CONCLUSIONES: La administración de melatonina a ratas de edad avanzada conduce a un mejor aprovechamiento energético.

Palabras clave

Envejecimiento. Melatonina. Grasa retroperitoneal. Ingesta hídrica. Citrato.

Effects of melatonin on the maintenance of body parameters during aging. Study in *Rattus norvegicus*

Correspondencia: B. Díaz López. Departamento de Biología Funcional. Área Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Julián Clavería, 6. 33006 Oviedo. E-mail: beatrizd@correo.uniovi.es.

Recibido el 8-1-01; aceptado el 14-6-01.

SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Biosynthesis of melatonin decreases with age, coinciding with the physiological changes of aging. Due to this, several investigators have studied the possible role of melatonin treatment to delay the aging process. This study has evaluated the influence of changes in different body parameters and energetic requirements, based on previous findings that show changes in them related to aging.

MATERIAL AND METHODS: Melatonin was supplied in drinking water (2 µg/ ml) for five months to young female (4-5 months), middle-aged (15-18 months) and old (23-25 month) rats. We analyzed melatonin influence upon longevity and body retroperitoneal fat and ovary weight as well as solid and water ingest and levels of serum citrate concentrations.

RESULTS: Melatonin action on food ingestion was apparent in aged rats that showed lower ingest than in the control group. However melatonin supplement influenced water intake in all ages studied, provoking lower consumption. Melatonin administration to aged rats reduces retroperitoneal fat content. Similarly, it reduces ovarian weight in middle-aged rats and prevents serum citrate levels from significantly increasing in old rats compared to the other two age groups as had been observed in the control aged rats.

CONCLUSIONS: Melatonin administration to aging rats leads to better energetic usage.

Key words

Aging. Melatonin. Retroperitoneal fat. Water ingest. Citrate.

INTRODUCCIÓN

La secreción de melatonina desde la glándula pineal presenta un ritmo circadiano con valores pico durante la noche. Esta actividad de la glándula pineal media el acoplamiento fotoperiódico de ritmos biológicos endógenos y otras funciones fisiológicas (1). Con la edad, la biosíntesis de melatonina disminuye (2). Así, en humanos de 80 años, los niveles de melatonina son sólo 1/5 de los observados en la infancia. Se han descrito cambios similares en hámster (3) y rata (4). El descenso en los niveles de melatonina circulante coincide con cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento (5). Esto planteó la posibilidad

de que la administración nocturna de melatonina podía retrasar o prevenir algunos de estos cambios, como los relativos a la composición corporal. En este sentido, es sabido que la cantidad de grasa corporal aumenta con la edad (6). Ya que la melatonina participa en la regulación del balance energético y en la distribución de la grasa, se propuso que el descenso en la secreción de melatonina durante el envejecimiento podría influir en el acúmulo de grasa visceral (7).

Estudios previos (8, 9) indican que la glándula pineal puede intervenir en la regulación de ritmos circadianos de ingesta sólida y líquida y de preferencias en el gusto, mediante acciones mediadas a través del núcleo supraquiasmático (NSQ) (10). La acción de la melatonina sobre dicha estructura hipotalámica se basa en la influencia que ejerce sobre el hipotálamo lateral y ventromedial (11), así como en la presencia de receptores a melatonina en el NSQ hipotalámico (12). El estudio de ritmos circadianos en animales de edad avanzada reveló que determinadas características de periodicidad se veían alteradas (13, 14). En relación con la ingesta hídrica, se realizaron estudios (15) que mostraron en animales de edad avanzada una disminución en la amplitud del consumo diario de agua y con la acrofase (pico o valor de máxima amplitud del ritmo) adelantada en la fase oscura del ritmo. Pero estos y otros investigadores (16) encontraron importantes diferencias individuales. Sólo una parte de los animales de edad avanzada mostró desacoplamiento de los ritmos circadianos, mientras que un número importante de animales de la misma edad conservaba los ritmos, siendo indistinguibles sus características de las de los animales jóvenes.

Con estos conocimientos nos hemos planteado estudiar la posible influencia de la melatonina sobre el mantenimiento con la edad de parámetros corporales como el peso corporal, el de ovarios y el de la grasa retroperitoneal, y de parámetros relacionados con las necesidades energéticas corporales como la ingesta sólida e hídrica y la valoración de la concentración de citrato.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales. Tratamiento con melatonina

Se han utilizado ratas hembras de la cepa Wistar, divididas en tres grupos: jóvenes (4-5 meses), edad mediana (15-18 meses) y edad avanzada (23-25 meses), mantenidas bajo un ciclo de luz artificial, 12 L:12 O. El acceso a la comida y bebida fue «ad libitum» durante el tiempo de estudio, cinco meses, excepto durante un período de 15 días consecutivos en el que se valoró la ingesta de comida y bebida. Los animales fueron divididos en dos grupos, uno de ellos recibió tratamiento con melatonina ($n=58$), el otro solución placebo. Los animales fueron pesados al comienzo del estudio (abril), en la mitad (junio) y en el momento del sacrificio (septiembre).

Basándose en estudios previos (17), la melatonina (Sigma Chemical, Co) se administró en el agua de bebida, utilizando la dosis de 2 $\mu\text{g/ml}$. La preparación de melatonina se realizó una vez cada tres días, disolviendo 12 mg de melatonina en una pequeña cantidad de etanol (0,02 ml), diluida en 6 l de agua, distribuyéndose posteriormente 200 ml en cada biberón y conteniendo por tanto cada uno 0,4 mg de melatonina. Según esta dosis y la correspondiente ingesta hídrica, las ratas recibían entre 50-70 μg de melatonina/día. Los biberones utilizados para este experimento se pintaron con pintura negra para impedir la degradación de la melatonina por acción de la luz.

Control de la ingesta de comida y bebida

Se realizó durante un período de 15 días, al comienzo del estudio, con el fin de valorar dichos parámetros en todas las ratas disponibles antes de que surgiesen bajas debidas a la edad. Para ello, se pesan 100 g de pienso (Panlab A0 4), al día siguiente se valora la ingesta de comida hallando la diferencia y de nuevo se colocan 100 g de pienso. La bebida se controló de forma similar, añadiendo 100 ml de agua cada día y calculando al día siguiente el agua consumida. Los valores obtenidos de ingesta de comida y de bebida se dividieron entre dos, ya que cada jaula contenía dos animales.

Obtención de muestras

Tras pesar a los animales se procede a su decapitación y posteriormente se recoge la sangre troncal que se centrifuga a 3.500 rpm durante 15 min a 4 °C, se decanta el suero y se congela a -20 °C hasta la posterior determinación de citrato. Se disecciona la grasa retroperitoneal, que incluye la grasa del espacio situado por detrás del peritoneo y la circundante al ovario y perirrenal, se diseccionan además los ovarios y posteriormente se pesan.

Valoración de citrato

Los niveles séricos de ácido cítrico fueron determinados por técnicas de espectrofotometría (espectrofotómetro Uvikon 930) utilizando kits comerciales (Boehringer Mannheim), reactivos específicos para ácido cítrico, basándose en el método previamente descrito (18) para la determinación de citrato en suero sin desproteínización de la muestra. La diferencia de absorbancias más pequeña capaz de detectar este método es 0,005 unidades de absorbancia, valor que para un volumen máximo de muestra (2 ml) y para una lectura a 340 nm correspondería a una concentración de 0,025 mg/dl.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SIGMA (Copyright Horus Hardware, 1986). Para

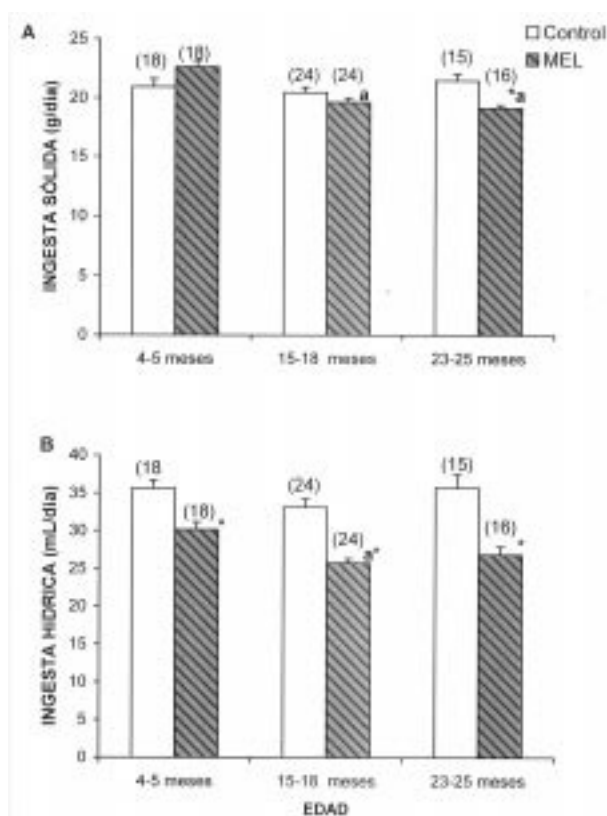


Figura 1. Ingesta de alimento (g/día) (A) y de agua (ml/día) (B) durante 15 días consecutivos por ratas de 4-5 meses, 15-18 meses, 23-25 meses de edad, control y tratadas con melatonina (MEL) (2 µg/ml) a lo largo de cinco meses. Los resultados están expresados como media \pm ESM. (A) * $p < 0,01$ vs grupo control. Grupo MEL: a: $p < 0,01$ vs 4-5 meses. (B) * $p < 0,01$ vs grupo control. Grupo MEL: a: $p < 0,01$ vs 4-5 meses. Números entre paréntesis: tamaño de muestra.

comparar las medias de los valores obtenidos para las tres edades estudiadas, se utilizó análisis de la varianza monofactorial (ANOVA), seguido del test de Newman-Keuls para las diferencias individuales. Las diferencias individuales entre las edades se expresan: a) $p < 0,01$; b) $p < 0,05$. Para las comparaciones entre los grupos; control y melatonina en las distintas edades se utilizó el test «T» de Student. Las diferencias entre los grupos se denotan: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

RESULTADOS

Supervivencia de los animales

El estudio se prolongó desde finales de abril hasta septiembre, de este modo el grupo de ratas jóvenes que al comienzo tenía 4-5 meses, finalizó con 9-10. El grupo de mediana edad tenía 15-18 meses al comienzo y 20-23 meses al final del estudio y en el grupo de edad avanzada tenían 23-25 meses al comienzo y 28-30 meses al final.

El grupo de ratas jóvenes mantuvo la población íntegra ($n = 18$) desde el principio hasta el final del estudio. El grupo de mediana edad comenzó con 24 hembras en ambos grupos; control y melatonina, y alcanzaron el final del estudio 21 en ambos grupos. En las ratas de edad avanzada, el grupo control se componía de 17 animales al comienzo y sólo ocho alcanzaron 28-30 meses. El grupo de melatonina se componía de 16 hembras al comienzo del estudio y sólo ocho llegaron al final del experimento.

Evolución del peso corporal

Dentro del grupo de hembras jóvenes no se observan diferencias entre control y tratadas con melatonina. De las hembras de mediana edad (15-18 meses) en el momento de iniciar el experimento y tras tomar al azar 24 de ellas para el grupo de melatonina, resultó que presentaban un peso significativamente disminuido ($p < 0,05$) con relación al grupo de hembras adjudicadas para control. Este menor peso se mantuvo hasta dos meses después, junio, mostrando un valor significativamente menor ($p < 0,05$) que el grupo control, pero se perdió al final del estudio en septiembre, cuando el grupo que recibió melatonina aumentó ligeramente su peso corporal, a la vez que el grupo control experimentó una pérdida importante de su peso corporal.

Para las hembras de edad avanzada no hubo diferencias entre los dos grupos, control y tratadas con melatonina a lo largo del estudio. Ambos grupos muestran un comportamiento paralelo con pérdida no significativa de peso corporal de abril a junio y de junio a septiembre.

Ingesta sólida e hídrica (Fig. 1)

Ingesta de alimentos (Fig. 1A): Las hembras de edad avanzada que recibieron melatonina ingieren una cantidad significativa menor ($p < 0,01$) de alimento que las correspondientes hembras del grupo control. Además, las hembras de mediana y avanzada edad del grupo que recibió melatonina también mostraron una ingesta de alimento significativamente menor ($p < 0,01$) que las hembras jóvenes. No se observaron diferencias dentro del grupo control entre las tres edades estudiadas.

Ingesta hídrica (Fig. 1B): En las tres edades estudiadas los grupos tratados con melatonina mostraron valores significativamente disminuidos ($p < 0,01$) con relación al grupo control. Igualmente, el grupo de mediana edad mostró una ingesta significativamente disminuida ($p < 0,01$) con relación a las hembras jóvenes. No se observaron variaciones dentro del grupo control.

Peso de la grasa retroperitoneal (g) (Fig. 2)

Dentro del grupo control se observa un aumento del contenido de grasa retroperitoneal (peso absoluto) en la

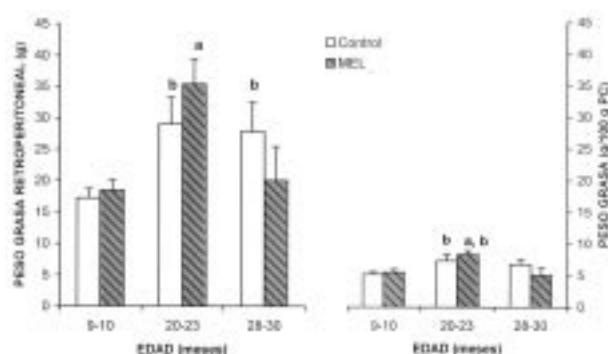


Figura 2. Peso de grasa retroperitoneal de ratas de 9-10 meses, 20-23 meses, 28-30 meses de edad, control y tratadas con melatonina (MEL) (2 µg/ml) durante cinco meses. Los resultados están expresados como media ± ESM. Grupo control: *b*: $p < 0,05$ vs 9-10 meses. Grupo MEL: *a*: $p < 0,01$ vs 9-10 meses. *b*: $p < 0,05$ vs 28-30 meses. Grupo control: 9-10 meses $n = 18$, 20-23 meses $n = 11$, 28-30 meses $n = 8$. Grupo MEL: 9-10 meses $n = 18$, 20-23 meses $n = 21$, 28-30 meses $n = 7$.

edad mediana que se mantiene en la edad avanzada, mostrando en ambos casos valores significativamente elevados ($p < 0,05$) con relación a los valores hallados en las hembras jóvenes. Dentro del grupo de melatonina, las hembras de mediana edad muestran igualmente una cantidad de grasa retroperitoneal significativamente elevada ($p < 0,01$) con relación a las hembras jóvenes, pero en las de edad avanzada el tratamiento con melatonina redujo la cantidad de grasa retroperitoneal y consecuentemente, desaparecieron las diferencias frente a las hembras jóvenes control.

Cuando los resultados se expresan como porcentaje del peso corporal encontramos dentro del grupo control, de nuevo un peso significativamente elevado ($p < 0,05$) en la mediana edad con respecto a las hembras jóvenes, pero no ocurre así en las de edad avanzada. Dentro del grupo de melatonina se muestra un peso significativamente elevado ($p < 0,01$; $p < 0,05$) en las hembras de mediana edad respecto a las otras dos edades estudiadas, lo cual indica que la melatonina disminuyó el porcentaje de grasa retroperitoneal en la edad avanzada, hecho que no fue observado en el grupo control.

Peso de ovarios (mg) (Fig. 3)

Los valores hallados en las hembras de mediana edad, control y tratadas con melatonina, fueron significativamente mayores ($p < 0,01$ y $p < 0,05$) que los hallados en las hembras de edad avanzada y jóvenes. Además, en las hembras de mediana edad el tratamiento con melatonina redujo significativamente ($p < 0,05$) el peso de ovarios con respecto al grupo control.

Cuando los resultados se expresan como porcentaje de peso de ovarios (mg/100 g), las hembras de edad avanzada del grupo control muestran valores significativamente reducidos ($p < 0,01$; $p < 0,05$) respecto a las otras

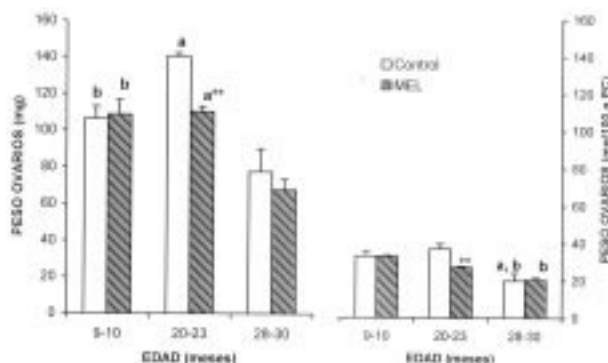


Figura 3. Peso de ovarios de ratas de 9-10 meses, 20-23 meses, 28-30 meses de edad, control y tratadas con melatonina (MEL) (2 µg/ml) durante cinco meses. Los resultados están expresados como media ± ESM. **** $p < 0,05$ vs grupo control. Resultados como peso absoluto. Grupo control: *a*: $p < 0,01$ vs 28-30 meses, *b*: $p < 0,05$ vs 20-23 meses. Grupo MEL: *a*: $p < 0,01$, *b*: $p < 0,05$ vs 28-30 meses. Resultados como peso relativo. Grupo control: *a*: $p < 0,01$ vs 20-23 meses, *b*: $p < 0,05$ vs 9-10 meses. Grupo MEL: *b*: $p < 0,05$ vs 9-10 meses. Grupo control: 9-10 meses $n = 18$, 20-23 meses $n = 8$, 28-30 meses $n = 6$. Grupo MEL: 9-10 meses $n = 18$, 20-23 meses $n = 18$, 28-30 meses $n = 7$.

dos edades. Pero en el grupo que recibió melatonina desaparecen las diferencias entre las hembras de edad avanzada y las de mediana edad. Además, en este grupo 20-23 meses, el tratamiento con melatonina redujo significativamente ($p < 0,05$) el peso de ovarios con respecto al grupo control.

Valores de citrato sérico (mg/dl) (Fig. 4)

No hay diferencia entre los grupos, control y melatonina en las tres edades estudiadas. Sin embargo, dentro del grupo control, las hembras de edad avanzada muestran valores significativamente elevados ($p < 0,05$) con respecto

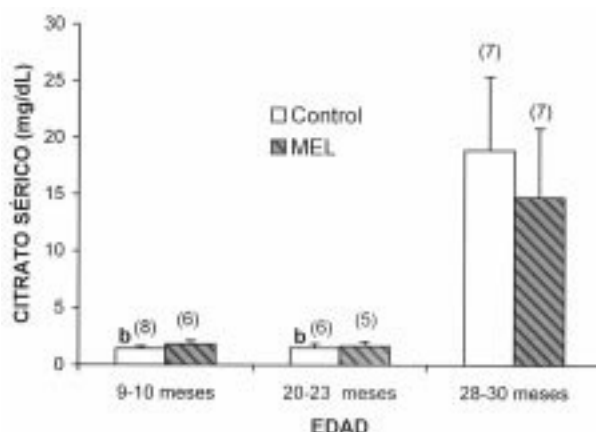


Figura 4. Concentración de citrato sérico (mg/dl) en ratas jóvenes, mediana edad y edad avanzada, control y tratadas con melatonina (MEL) (2 µg/ml) a lo largo de cinco meses. Los resultados están expresados como media ± ESM. Grupo Control. *b*: $p < 0,05$ vs 28-30 meses. Números entre paréntesis: tamaño de muestra.

to a las hembras de mediana edad y jóvenes. En las hembras de edad avanzada del grupo tratado con melatonina, si bien no hay diferencias significativas con relación a las hembras control, los valores de citrato se ven disminuidos y por ello desaparecen las diferencias mostradas frente a las otras dos edades en las hembras del grupo control.

DISCUSIÓN

Dado que la secreción de melatonina nocturna disminuye con la edad (2), diferentes autores realizaron estudios para constatar si la suplementación con melatonina puede revertir o al menos posponer alguno de los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. Estudios realizados (19) en ratas macho, de 11-13 meses de edad probaron el efecto de la administración de melatonina en el agua de bebida (4 mg/l) durante 16 meses sobre la longevidad. Las tasas de supervivencia, así como las densidades en los sitios de unión de ^{125}I -melatonina en la protuberancia del tallo cerebral y en hipotálamo de los animales de 27-29 meses fueron significativamente más altos tras el tratamiento con melatonina. Sin embargo, en nuestro estudio no hallamos una influencia positiva de la melatonina sobre la tasa de supervivencia, si bien, hay que tener en cuenta que la dosis de melatonina utilizada en nuestro estudio (2 mg/l) es inferior a la utilizada en el estudio de referencia, con lo cual no podemos corroborar sus resultados. En este sentido, otros investigadores (17) tampoco han encontrado influencia de la melatonina administrada en agua de bebida sobre la tasa de supervivencia de ratas macho.

Con relación al peso corporal, la única influencia de la melatonina se observó en el grupo de mediana edad al recuperar el peso al final del estudio e igualarse al del grupo control. En este sentido, en estudios realizados en ratas macho de 18 meses de edad a las que se implantó glándula pineal de ratas jóvenes no mostraron diferencias significativas en el peso corporal seis meses después (20). Sin embargo, otros autores (17) observaron que tras 10-48 semanas de administración de melatonina en agua de bebida, los pesos corporales estaban significativamente disminuidos.

Con relación a la conducta alimentaria, si bien es sabido que los patrones de ingesta líquida se modifican con la edad (21), no hallamos ninguna variación en este sentido dentro del grupo control en relación tanto a la ingesta sólida como líquida. Si bien se sabe que animales de edad avanzada muestran disminución en la amplitud del consumo diario de agua (15), también es sabido (16) que el patrón de bebida observado no es el mismo en todas las ratas de edad avanzada, mostrando un subgrupo un ritmo fuerte de bebida similar al de las jóvenes, mientras que otro mostraba un ritmo débil. Esta observación y nuestros resultados nos hacen pensar que, aun en animales de la misma edad, existen diferencias individuales y no en todos los animales de edad avanzada se observa ingesta

hídrica disminuida. Además, como en nuestro caso se tienen en cuenta los datos globales del día completo, sin distinguir entre fase oscura o fotoperíodo, esto podría enmascarar las diferencias.

La acción de la melatonina sobre la ingesta sólida sólo se apreció respecto al grupo control en la edad avanzada, provocando menor consumo. En los grupos de mediana y avanzada edad con relación al de jóvenes, la melatonina produjo una menor ingesta. Estos valores apuntan a una acción de la melatonina dependiente de la edad, propiciando un menor consumo alimentario en edades más avanzadas. Puesto que el tracto gastrointestinal puede secretar melatonina (22), cabría pensar que una posible influencia de ésta sobre la actividad de los procesos digestivos se reflejaría desencadenando un menor consumo de alimento en estas edades. Estudios previos (23) muestran que la extirpación de la glándula pineal no influye sobre el establecimiento de ritmos circadianos de ingesta sólida y líquida, ni en preferencia de gustos. Sin embargo, en nuestro estudio, el suplemento de melatonina influyó especialmente sobre la ingesta hídrica en todas las edades estudiadas y desencadenó menor consumo hídrico, poniendo así de manifiesto una influencia de la melatonina a dosis elevadas sobre la regulación de esta ingesta.

No podemos pasar inadvertido el posible efecto ocasionado por el alcohol en el que se disolvió la melatonina sobre el gusto y preferencia de las ratas. Sin embargo, puesto que las ratas control también lo ingirieron, se puede pensar más en una acción de la melatonina sobre estructuras nerviosas que controlan la ingesta hídrica, centro de la sed, en la parte anterolateral del hipotálamo (24), que sobre preferencias en el gusto. Esta acción de la melatonina sobre dicha estructura se basa en la influencia de la glándula pineal y melatonina sobre el hipotálamo lateral y ventromedial (11), así como presencia de receptores a melatonina en el núcleo supraquiasmático hipotalámico (12) a través del cual se ejercen los principales efectos de la glándula pineal y de la melatonina sobre la conducta alimentaria circadiana (10, 25).

En relación con la grasa retroperitoneal, las hembras de edad avanzada (28-30 meses) que recibieron melatonina muestran su valor en peso absoluto significativamente menor ($p < 0,01$) que en las de mediana edad y menor que las correspondientes controles de la misma edad, siendo además próximos al de las jóvenes. Por lo tanto, nuestros resultados corroboran los obtenidos por otros autores (17), poniendo de manifiesto que la administración de melatonina en el agua de bebida a ratas de edad avanzada disminuye el contenido de grasa retroperitoneal.

Con relación a la acción de la melatonina sobre el peso de los ovarios, no se apreció ninguna influencia excepto en las hembras de mediana edad que presentaron valores absoluto y relativo disminuidos con relación al grupo control. En la edad mediana el número de hembras que mostraban ovarios sanos fue de ocho para el grupo control y

de 19 para el de melatonina de una población de 11 y 21 hembras respectivamente, el resto presentaban malformaciones ováricas como quistes, contenidos líquidos o tumores. El número de ovarios sanos en las hembras de edad avanzada dentro del grupo control fue seis y del grupo melatonina siete, de una población de ocho animales que alcanzaron el final del estudio en ambos grupos. Por tanto, deducimos que el suplemento con melatonina no influyó en estos resultados.

Con respecto a los resultados de citrato, el hecho de que en las hembras de edad avanzada existan concentraciones mayores de citrato puede ser interpretado bajo el punto de vista de que a esas edades la producción energética (ATP) es menor. Dado que el ATP es inhibidor alostérico de la formación de citrato, a medida que el nivel de ATP aumenta se forma menos citrato (26). Por ello, en las hembras jóvenes y de mediana edad la menor concentración de citrato se puede considerar como indicador de mayor producción de energía (ATP). Dentro del grupo de hembras que recibieron melatonina, igualmente observamos concentraciones más bajas de citrato en las jóvenes y edad mediana, pero desaparecen las diferencias significativas con las hembras de edad avanzada, por mostrar a esta edad concentraciones más bajas de citrato que las controles, lo cual indica una mayor producción de energía (ATP) que en el grupo control. Como este grupo de hembras tratadas con melatonina mostró menor ingesta sólida, pero no pérdida de peso corporal ni de grasa retroperitoneal, el hecho de que desaparezcan las diferencias en los niveles de citrato con las otras edades parece indicar que hubo un mejor aprovechamiento energético de la ingesta, con una mayor producción de energía (ATP) que a su vez inhibe la concentración de citrato.

CONCLUSIONES

La influencia de la melatonina administrada en el agua de bebida sobre los parámetros corporales es dependiente de la edad. Con respecto a la ingesta, la melatonina redujo la ingesta hídrica a todas las edades mientras que la ingesta sólida sólo disminuyó en la edad avanzada, lo cual, acompañado del mantenimiento del peso corporal a esta edad y los valores altos de citrato encontrados, sugiere un mejor aprovechamiento energético debido a la acción de la melatonina.

BIBLIOGRAFÍA

- Cagnaci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res* 1996;21:200-13.
- Pang SF, Tang PL. Decreased serum and pineal concentrations of melatonin and N-acetylserotonin in aged male hamsters. *Horm Res* 1983;17:228-34.
- Pang SF, Tang CW, Hong GX, Vip PC, Tang PL, Brown GM. Fluctuation of blood melatonin concentrations with age: result of changes in pineal melatonin secretion, body growth, and ageing. *J Pineal Res* 1990;8:179-92.
- Arendt J, Aldhous ME, Bojkowski CJ, English J, Franey C, Skene D. Effects of melatonin in human. En: Trentini GP, De Gaetani C, Pévet P, eds. *Fundamentals and clinics in pineal research*. New York: Raven Press; 1987. p. 457-72.
- Grad BR, Rozenzweig R. The role of melatonin and serotonin in aging: update. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:283-95.
- Shimokata H, Tobin JD, Muller DC, Elahi D, Coon RJ, Andrés R. Studies in the distribution of body fat. Effects of age, sex, and obesity. *J Gerontol* 1989;44:66-73.
- Nelson RJ, Demar GE. Role of melatonin in mediating seasonal energetic and immunologic adaptations. *Brain Res Bull* 1997;44:423-30.
- Waldhauser F, Wurtman RJ. The secretion and actions of melatonin. En: Litwack G, editor. *Biochemical actions of hormones*. New York: Academic Press; 1983. p. 187-225.
- Casone VM, Chesworth MJ, Armstrong SM. Entrainment of rat in circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic suprachiasmatic nuclei. *Physiol Behav* 1986;36:1111-21.
- Cardinali DP, Vacas MI, Keller-Sarmiento MI, Etchegoyen GS, Pereyra EN, Chuluyan HE. Neuroendocrine integrative mechanisms in mammalian pineal gland: effects of steroid and adenohipophysial hormones on melatonin synthesis in vitro. *J Steroid Biochem* 1984;83:107.
- Brooks CM, Ishikawa T, Koizumi K. Autonomic system control of the pineal gland and the role of this complex in the integration of body function. *Brain Res* 1975;87:181-90.
- Duvocovich ML. Melatonin receptors in the retina, brain and pituitary. En: Földes A, Reiter RJ, eds. *Adv Pineal Res*. London: John Libbey Ltd 1991;6:131-9.
- Peng MT, Kang M. Circadian rhythms and patterns of running-wheel activity, feeding, and drinking behaviors of old male rats. *Physiol Behav* 1984;33:615-20.
- Peng M, Jiang M, Hsu H. Changes in running-wheel activity, eating and drinking and their day/night distributions throughout the life span of the rat. *J Gerontol* 1980;35:339-47.
- Burwell RD, Whealin J, Gallagher M. Effects of aging on the diurnal pattern of water intake in rats. *Behav Neural Biol* 1992;58:196-203.
- Whealin JM, Burwell RD, Gallagher M. The effects of aging on diurnal water intake and melatonin binding in the supraquiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 1993;154:149-52.
- Rasmussen DD, Bold BM, Wilkinson ChW, Yellon SM, Matsumoto AM. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology* 1999;140:1009-12.
- Zender R, de Torrenté C, Schneider U. Analyse du citrate plasmatique par voie enzymatique sans déproteïnisation. *Clin Chim Acta* 1969;24:335-40.
- Oaknin-Bendahan S, Anis Y, Nir I, Zisapel N. Effects of long-term administration of melatonin and a putative antagonist on the ageing rat. *Neuroreport* 1995;27:785-8.
- Perpaoli W, Bulian D, Dall'Ara A, Marchetti B, Gallo F, Morale MC, et al. Circadian melatonin and young to old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats. *Exp Gerontol* 1997;32:587-602.
- Casale G, de Nicola P. Circadian rhythms in the aged: a review. *Arch Geront Geriatr* 1984;3:267-84.
- Quay WB, Ma YH. Demonstration of gastrointestinal hydroxyindole-O-methyltransferase. *IRCS Med Sci* 1976;4:563.
- Scalera G, Benassi C, Porro A. Pineal involvement in the alimentary behavior and taste preferences in the rat. *Physiol Behav* 1990;48:97-101.
- Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. 8ª ed. En: Guyton AC, editor. Madrid: Interamericana Mc Graw-Hill; 1992. p. 815.
- Nakagawa H, Nagai K, Nishio T. Control mechanisms of circadian rhythms of feeding behavior and metabolism influenced by food intake. En: Suda H, Hayaishi O, Nakagawa H, eds. *Biological rhythms and their central mechanisms*. Amsterdam: Elsevier North-Holland Press; 1979. p. 238-94.
- Wiegand G, Remington SJ. Citrate synthesis: structure, control and mechanism. *Ann Rev Biophys Chem* 1986;15:97-117.