

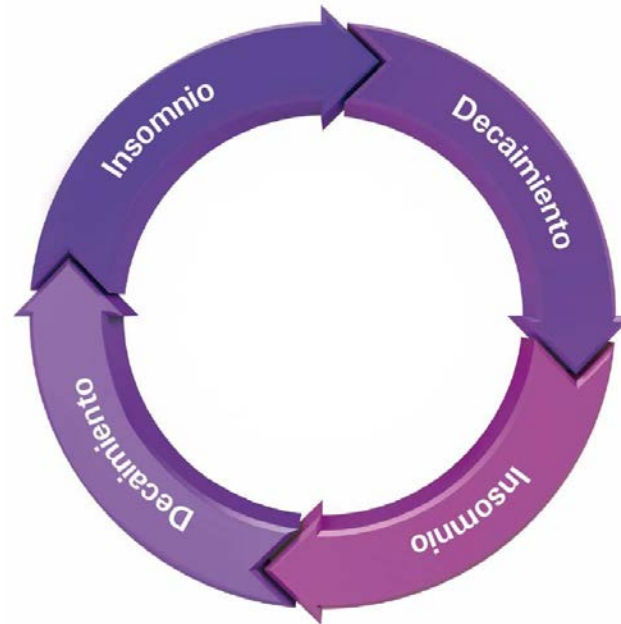
Los trastornos del sueño y el decaimiento en la menopausia: nuevas perspectivas



JL Galmés.
Depto. Investigación Clínica
 Laboratorios Viñas

Insomnio, menopausia, bajo estado de ánimo

- El insomnio conduce a un estado de ánimo decaído y los estados de ánimo decaídos (deprimidos) conducen al insomnio, cerrándose así el círculo.



- El insomnio y el estado de ánimo están relacionados

Efectos del insomnio sobre la salud

- Deterioro de la función cognitiva (concentración, tiempo de reacción, memoria)
- Disminución del nivel de Calidad de Vida
- Aumento de la aparición de depresión y ansiedad
- Disminución de la productividad/calidad laboral/energía
- Aumento de consultas médicas

Backhaus J et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;252(3):99-104

Hauri PJ. *Acta Neurol Belg.* 1997;97(2):113-117

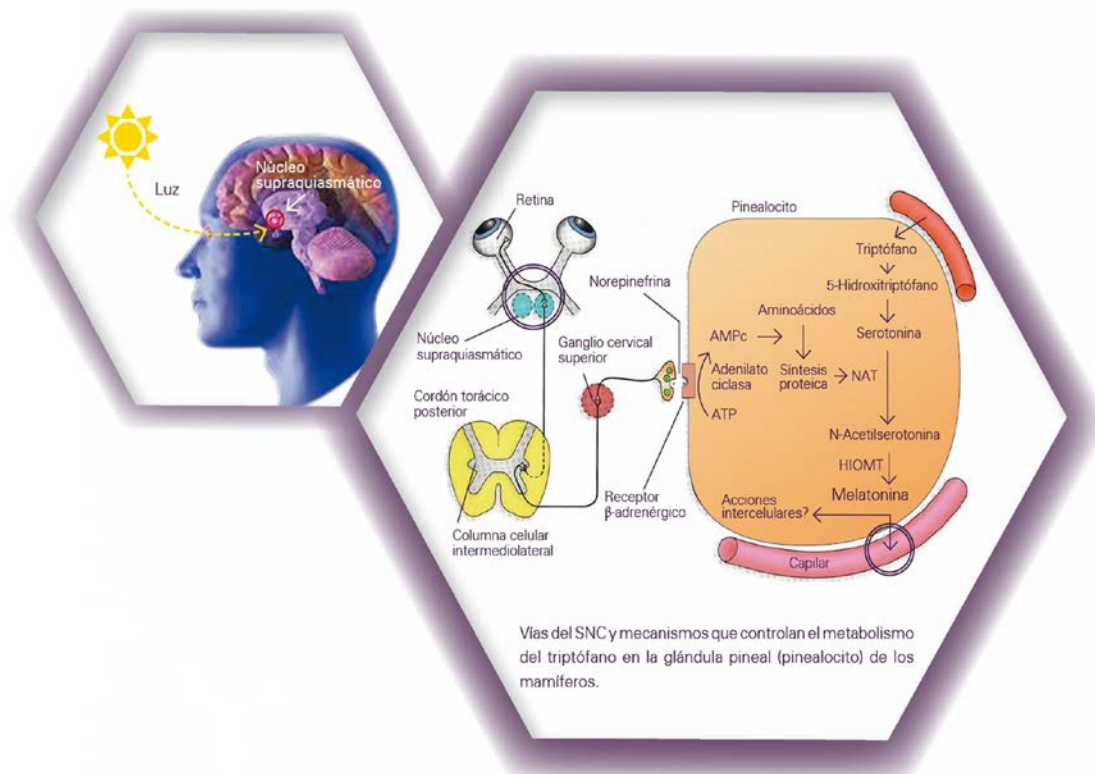
Crenshaw MC et al. *Physiol Behav.* 1999;66(3):485-492

Leger D, et al. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(11):1785-1792

Ford DE, et al. *JAMA.* 1989;262(11):1479-1484

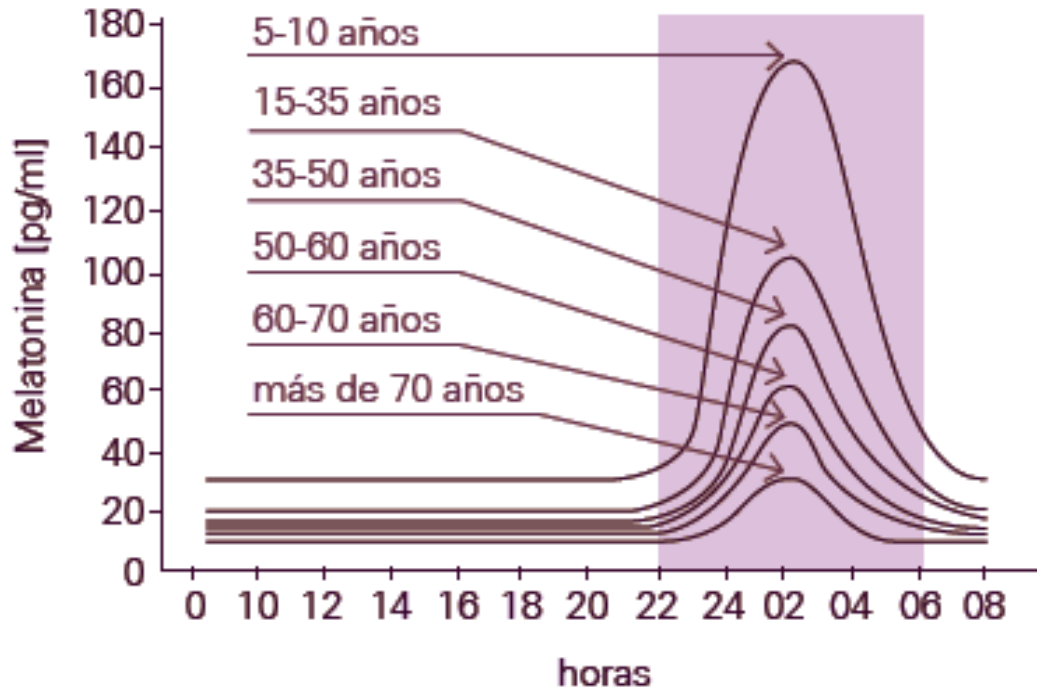
Tan TL et al.. *Am J Psychiatry.* 1984;141(3):357-362.

La melatonina, hormona del sueño



- La biosíntesis de melatonina tiene lugar a partir del triptófano en los pinealocitos de la glándula pineal.
- El neurotransmisor que regula el ascenso nocturno de la producción de melatonina es la noradrenalina (norepinefrina).
- Durante la noche, el número de receptores β -adrenérgicos de la membrana de los pinealocitos (en la glándula pineal) aumenta. La noradrenalina se une a estos receptores y se activa la vía de conversión de serotonina en melatonina

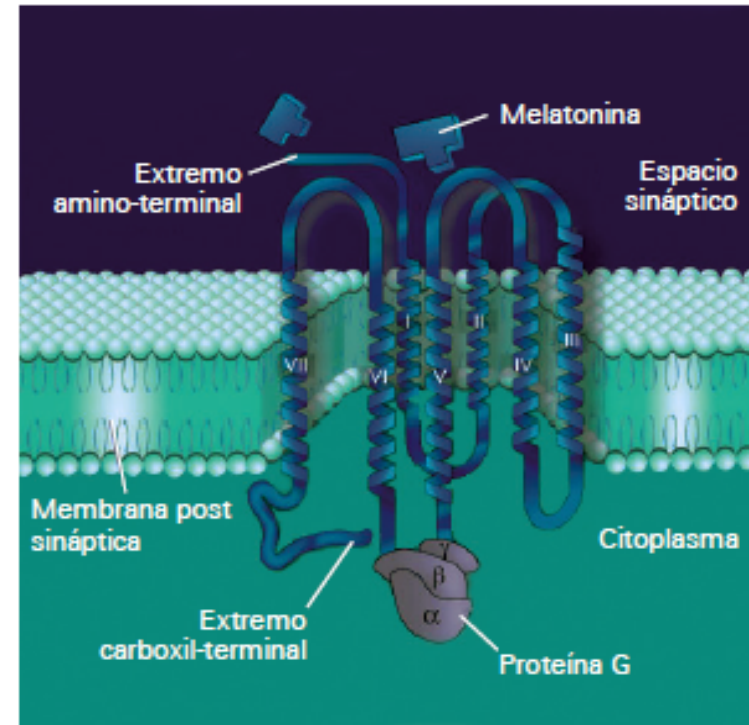
Síntesis de la melatonina a lo largo del día y en función de la edad



“El climaterio coincide con una menor producción de melatonina”

¿Cómo actúa la melatonina?

- Mantenimiento y normalización de los ciclos circadianos sueño-vigilia. Regulación del sueño. Acciones mediadas por los receptores MT1 (inducción del sueño) y MT2 (sincronización del reloj circadiano)
- Alivia los trastornos del ciclo del sueño debidos a una desincronización de los ritmos circadianos.
- Modificación de niveles cerebrales de neurotransmisores tipo monoamina.
- Activación de los receptores GABAA del núcleo supraquiasmático e inhibición de los hipotalámicos.
- Reducción de la temperatura corporal



Estructura molecular de un receptor de la melatonina

Receptores MT1 y MT2: localización en núcleo supraquiasmático (hipotálamo), hipófisis anterior y retina.

¿Cómo actúa la melatonina exógena?

- Re-sincronización de los ritmos circadianos y por tanto, alivio de los trastornos del sueño debidos a su desincronización.
- Disminuye el tiempo de inducción (conciliación) del sueño y aumenta el tiempo total del mismo.
- Mejora la calidad del sueño (efecto “reparador”).
- Alivia la sensación de desfase horario (“jet lag”, adaptación a horario laboral nocturno).

**SIN PRODUCIR HABITUACIÓN NI DEPENDENCIA NI
SEDACIÓN DIURNA NI EFECTO “REBOTE”**

Ensayos clínicos con melatonina exógena

- Buscemi et al. J Gen Intern Med. 2005;20(12):1151-1158.

Parámetro	Número de estudios	Grupo melatonina, n	Grupo placebo, n	Medición	Resultado estimado	Intervalo confianza 95%
Eficacia						
Latencia del inicio del sueño	14	218	207	DMP	-11,7min	-18,2 / -5,2
Eficiencia del sueño	10	138	138	DMP	2,5%	-0,2 / 5,2
Calidad del sueño	2	20	20	DME	0,5	-0,1 / 1,1
Desvelos tras el inicio del sueño	6	88	88	DMP	-8,2min	-28,2 / 11,9
Duración total del sueño	13	202	207	DMP	9,6min	-4,7 / 23,9
Porcentaje del sueño REM	3	45	45	DMP	0,4min	-1,2 / 2,0

n = 711

Resultados de los parámetros de eficacia y seguridad: melatonina vs. placebo.

DMP: Diferencias de medias ponderadas; DME: Diferencias de medias estandarizadas¹

- Ferracioli-Oda et al. PLoS One 2013;8(5):e63773

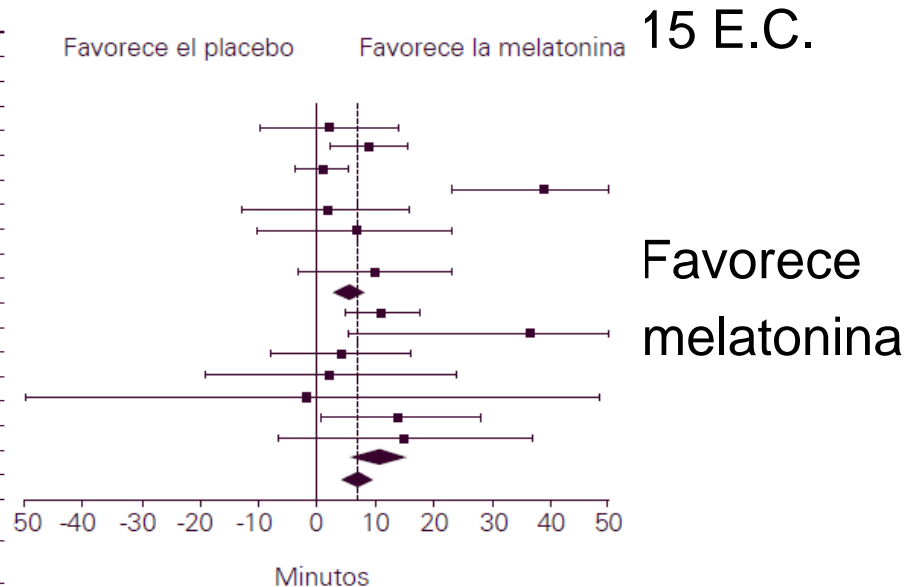
Estudio	DMP (IC 95%)	Peso relativo
Kunz D, 2010 [23]	2,3 (-9,67 to 14,27)	5,03
Luthringer R, 2009 [24]	8,9 (2,35 to 15,44)	16,83
Keyumov L, 2001 [33]	1 (-3,57 to 5,57)	34,46
Zhdanova, IV, 2001 [31]	38,7 (23,32 to 54,07)	3,05
Dawson D, 1998 [35]	1,7 (-12,71 to 16,11)	3,47
Haimov I, 1995 [37]	6,6 (-10,2 to 23,4)	2,55
Nagtegaal JE, 1995 [34]	19,5 (-27,33 to 66,33)	0,33
James SP, 1989 [39]	10 (-3,08 to 23,08)	4,21
<i>Objective</i>	<i>5,50 (2,29 to 7,81)</i>	
Wade AG, 2011 [21]	11,2 (4,71 to 17,68)	17,56
Van Geijswijk IM, 2010 [22]	36,33 (5,24 to 67,41)	0,75
Wade AG, 2007 [26]	4,2 (-7,97 to 16,37)	4,90
Munday K, 2005 [28]	2,4 (-19,3 to 24,1)	1,53
Smits MG, 2003 [29]	-1,7 (-51,75 to 48,35)	3,97
Almeida Montes LG, 2002 [30]	14 (0,48 to 27,51)	0,28
Smits MG, 2001 [32]	15,1 (-6,5 to 36,7)	1,55
<i>Subjective</i>	<i>10,68 (5,78 to 15,58)</i>	
Overall	7,06 (4,37 to 9,75)	

Modelo de efectos fijos
z=5,15 p<0,001

Heterogeneidad
p=56% p=0,004

Modelo de efectos aleatorios. DMP= 10,18 minutos (IC 95%): 6,1 a 14,27;
z= 4,78; p<0,01

Reducción
latencia de
sueño



El zinc, oligoelemento esencial



Crucial en la regulación de múltiples procesos del metabolismo celular

El zinc, la función cognitiva y el estado de ánimo

El zinc, oligoelemento esencial

Nivel neuroquímico (SNC)

- Neuroprotector, función cognitiva, memoria, flexibilidad cognitiva.
- Neurogénesis, sinaptogénesis, aprendizaje, memoria.
- Proteínas del humor y estado del ánimo.
- Antioxidante potente (estrés oxidativo de la depresión)

Nivel experimental (roedores)

- Déficit de zinc → ansiedad y depresión. Revierten al readministrar
Siwek et al. J Affect Disord. 2010;126(3):447-452.

Swardfager et al. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(5):911-929

- Modelos de depresión → el zinc como antidepresivo.

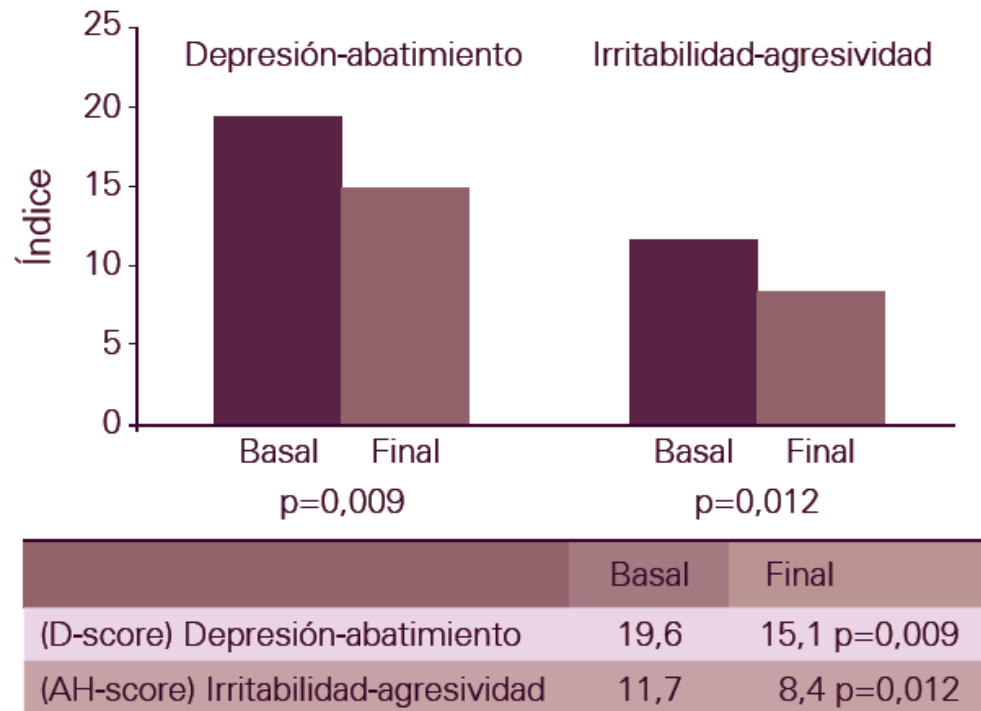
Cunha et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32(8):1913-1920

Krocicka et al. Brain Res Bull. 2001;55(2):297-300

El zinc, la función cognitiva y el estado de ánimo

Ensayos clínicos con zinc exógeno

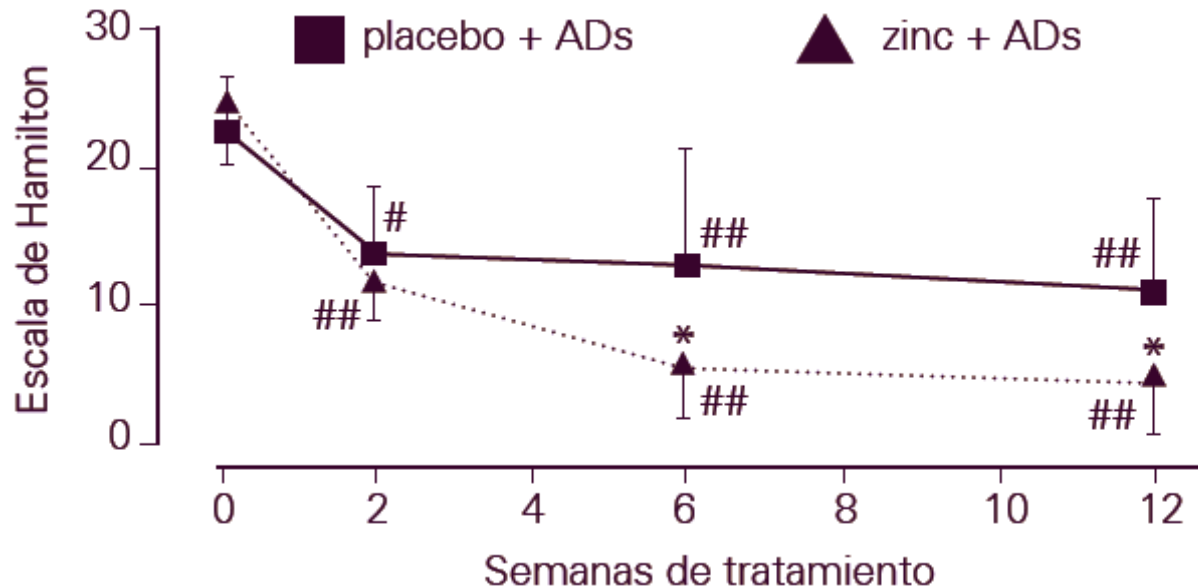
Reduce significativamente el *D-score* (grado depresión-abatimiento) y el *AH-score* (grado de irritabilidad-agresividad) en mujeres jóvenes.



El zinc, la función cognitiva y el estado de ánimo

Ensayos clínicos con zinc exógeno

El zinc asociado a los antidepresivos reduce significativamente más la escala de depresión de Hamilton que éstos solos.

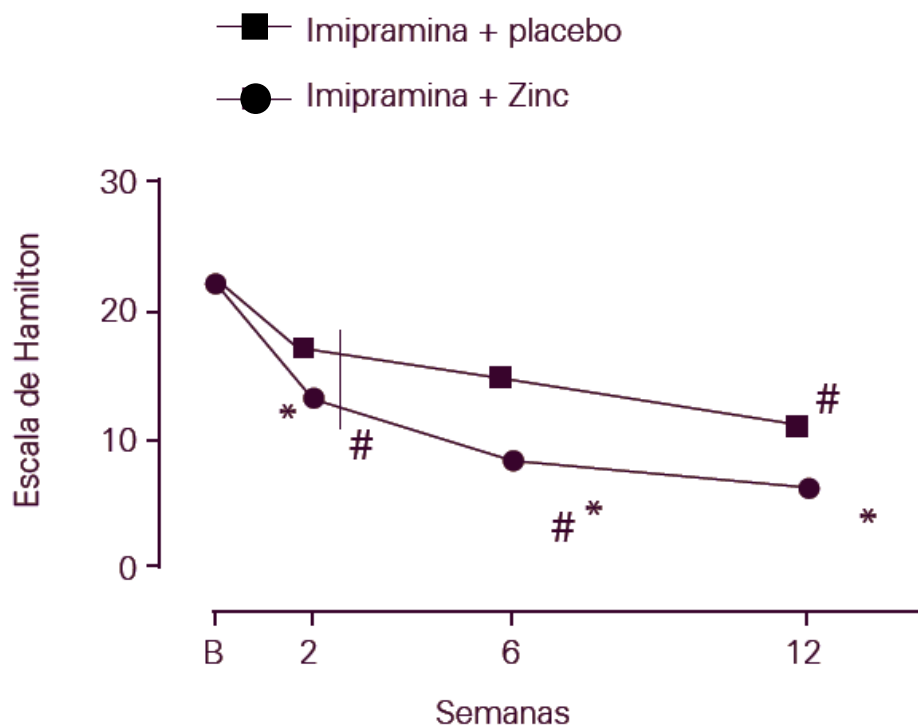


* $p < 0,05$ vs. placebo; # $p < 0,01$; ## $p < 0,01$ vs. valor basal inicio tratamiento (semana 0)

El zinc, la función cognitiva y el estado de ánimo

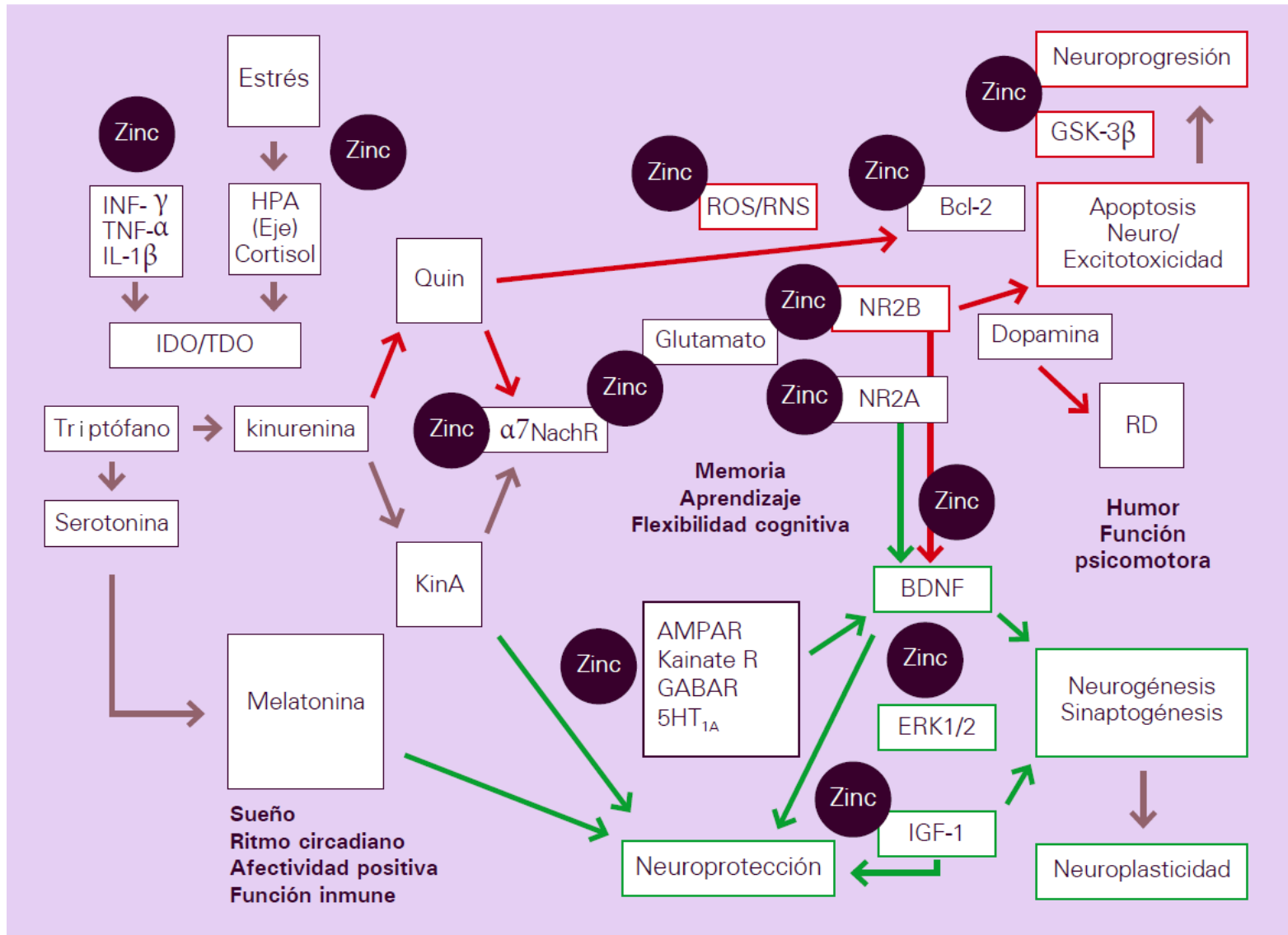
Ensayos clínicos con zinc exógeno

Pacientes no respondedores a los ATC, el suplemento de zinc aumenta significativamente la eficacia y adelanta la respuesta.



* $p < 0,05$ vs. imipramina + placebo; # $p < 0,05$ vs. semana previa intragrupo

Relaciones entre la melatonina, el zinc y elementos fisiopatológicos de la depresión



Riesgos de las Benzodiacepinas en mayores de 60 años

- Caídas, somnolencia diurna
- Descenso de la actividad psicomotora
- Deterioro cognitivo (memoria, atención)
- Tolerancia, dependencia, abstinencia

Glass et al. BMJ 2005;331:1169

Zisapel N. Expert Opin Emerg Drugs 2012;17:299-317

Uso de Benzodiazepinas y Riesgo de Enfermedad de Alzheimer

RESEARCH

Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study

OPEN ACCESS

Sophie Billioti de Gage *PhD student*¹, Yola Moride *professor*^{2,3}, Thierry Ducruet *researcher*², Tobias Kurth *director of research*^{4,5}, Hélène Verdoux *professor*^{1,5}, Marie Tournier *associate professor*^{1,6}, Antoine Pariente *associate professor*¹, Bernard B  gaud *professor*¹

¹INSERM, U857-Pharmacopidemiology, Universit   de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France; ²Research Center, University of Montreal Hospital Center, Montreal, Canada; ³Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Canada; ⁴Inserm Research Center for Epidemiology and Biostatistics, U897-Team Neuroepidemiology, F-33000 Bordeaux, France; ⁵University of Bordeaux, College of Health Sciences, F-33000 Bordeaux, France; ⁶Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33000 Bordeaux, France

Conclusiones

- El uso de benzodiazepinas se asocia con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer.
- La asociación más fuerte, observada con exposiciones a largo plazo, refuerza la sospecha de una posible asociación directa, incluso también si el uso de benzodiazepinas fuese un marcador precoz de una condición asociada con un mayor riesgo de demencia.
- El uso injustificado a largo plazo de estos fármacos debe ser considerado como un problema de salud pública

Abstract

Objectives To investigate the relation between the risk of Alzheimer's disease and exposure to benzodiazepines started at least five years before, considering both the dose-response relation and prodromes (anxiety, depression, insomnia) possibly linked with treatment.

Design Case-control study.

Setting The Quebec health insurance program database (RAMQ).

Participants 1796 people with a first diagnosis of Alzheimer's disease and followed up for at least six years before were matched with 7184 controls on sex, age group, and duration of follow-up. Both groups were randomly sampled from older people (age >65) living in the community in 2000-09.

Main outcome measure The association between Alzheimer's disease and benzodiazepine use started at least five years before diagnosis was assessed by using multivariable conditional logistic regression. Ever exposure to benzodiazepines was first considered and then categorised according to the cumulative dose expressed as prescribed daily doses (1-90, 91-180, >180) and the drug elimination half life.

Results Benzodiazepine ever use was associated with an increased risk of Alzheimer's disease (adjusted odds ratio 1.51, 95% confidence interval 1.38 to 1.69, further adjustment on anxiety, depression, and insomnia did not markedly alter this result: 1.43, 1.28 to 1.60). No association was found for a cumulative dose <91 prescribed daily doses. The strength of association increased with exposure density (1.32 (1.01 to 1.74) for 91-180 prescribed daily doses and 1.84 (1.62 to 2.08) for >180 prescribed daily doses) and with the drug half life (1.43 (1.27 to 1.61) for short acting drugs and 1.70 (1.46 to 1.98) for long acting ones).

Conclusion Benzodiazepine use is associated with an increased risk of Alzheimer's disease. The stronger association observed for long term exposures reinforces the suspicion of a possible direct association, even if benzodiazepine use might also be an early marker of a condition

associated with an increased risk of dementia. Unwarranted long term use of these drugs should be considered as a public health concern.

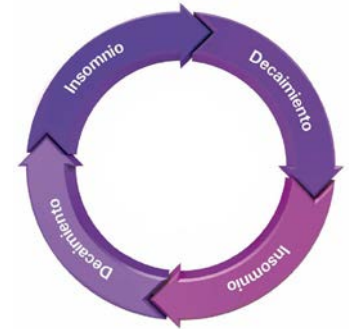
Introduction

Dementia is currently the main cause of dependency in older people and a major public health concern affecting about 36 million people worldwide.¹ Because of population growth and demographic ageing, this number is expected to double every 20 years and to reach 115 million in 2050,¹ resulting in tragic human consequences and social costs.^{2,3} As there are no effective treatments, the search for putative modifying factors remains a priority. Several studies have shown that benzodiazepine use could be one of these.⁴⁻⁹ This class of drugs is mainly used to treat anxiety or insomnia.¹⁰ Prevalence of use among elderly patients is consistently high in developed countries and ranges from 7% to 43%.¹¹⁻¹³ International guidelines¹⁰ recommend short term use, mainly because of withdrawal symptoms that make discontinuation problematic. Although the long term effectiveness of benzodiazepines remains unproved for insomnia¹⁴⁻¹⁶ and questionable for anxiety,¹⁷ their use is predominantly chronic in older people.^{18,19}

While the acute deleterious effects of benzodiazepines on memory and cognition are well documented,²⁰⁻²² the possibility of an increased risk of dementia is still a matter of debate. The frequency of symptoms highly correlated with prescription of benzodiazepines (anxiety, insomnia, and depressive disorders) increases in the years before a diagnosis of dementia.²³⁻²⁵ Hence, benzodiazepines might not cause the disease but rather be prescribed to treat its prodromes. Adjustment for such a reverse causality bias is not easy in observational studies as prodromes are often not recorded as such. It might consist in the demonstration of a delayed risk² or in the censoring of information on exposures started during the suspected prodromal

Conclusiones (I)

- En la mujer menopáusica, conviene romper el círculo vicioso insomnio-decaimiento-insomnio.
- Mediante una primera línea de tratamiento sin riesgos de habituación, dependencia o tolerancia, ni somnolencia ni deterioro de la función cognitiva o psicomotora.



Conclusiones (II)

- La Melatonina actúa directamente sobre el insomnio.
- El Zinc mejora el estado de ánimo (decaimiento)
- **Melatozinc** es una combinación fisiológica, de Melatonina / Zinc elevado margen terapéutico, sin capacidad adictiva, sin producir habituación, dependencia ni sedación, NO es un hipnótico benzodiacepínico y carece por tanto de sus inconvenientes.

¡MUCHAS GRACIAS!

