

Artículo de revisión

Bases celulares y moleculares de la cronopatología en la enfermedad de Alzheimer

Cellular and molecular bases of chronopathology in Alzheimer's disease

¹Betty Bell Bosch Rodríguez  y ²Marbelys Guevara Rodríguez .

¹Universidad de Las Islas Baleares, Mallorca, España. ²Servicio de Neurología Hospital Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba.

Este artículo está disponible en:

<https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2629>

*Correspondencia: Dra. Betty Bell Bosch Rodríguez. Universidad de las Islas Baleares. Carretera de Valldemossa, Km 7.5, Nord, CP: 07122, Palma, Islas Baleares, España. Correo electrónico: bellboschrodriguez@gmail.com

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros medios, siempre que se acredite al autor y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada.

Descargo de responsabilidad: Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Resumen

Los relojes biológicos son osciladores anticipatorios autónomos que desempeñan un papel fundamental en la organización y procesamiento de la información desde el genoma hasta el desarrollo de los organismos completos. Esta organización compleja y jerárquica determina que la alteración crónica de los ritmos circadianos sea un factor de riesgo importante para una variedad de enfermedades, incluyendo las patologías neurodegenerativas. La enfermedad de Alzheimer (EA) representa el trastorno neurodegenerativo más prevalente en nuestra sociedad actual, y durante mucho tiempo ha sido asociado con alteraciones de ritmos circadianos (ciclos de sueño/ vigilia, variaciones en la amplitud del ciclo de liberación de melatonina, cortisol, glucosa e insulina), así como perturbaciones en ritmos ultradianos (diferentes fases del sueño). El estudio de la cronopatología de la EA ha sido orientado en busca de una relación bidireccional, en la que puede comportarse bien como causa o como consecuencia, lo que ha permitido revelar nuevas dianas terapéuticas capaces de retrasar la progresión de esta enfermedad. El objetivo de este artículo consiste en describir, a través de una revisión integral de la literatura médica, los trastornos de los ritmos biológicos en la EA enfocada en aportar las bases fisiopatológicas y en ratificar la correlación bidireccional existente.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, patologías neurodegenerativas, relojes biológicos, ritmos biológicos, ritmos ultradianos.

Abstract

Biological clocks are autonomous anticipatory oscillators that plays a critical role in organizing and processing information from the genome to entire organisms. This complex and hierarchical organization determines that chronic alteration of circadian rhythms is an important risk factor for a variety of diseases, including neurodegenerative pathologies. Alzheimer's disease (AD) represents the most prevalent neurodegenerative disorder in our current society and has long been associated with alterations in circadian rhythms (sleep/wake cycles, variations in the amplitude of the release cycle of melatonin, cortisol, glucose, and insulin), as well as disturbances in ultradian rhythms (different phases of sleep). The study of the chronopathology of AD has been oriented in search of a bidirectional relationship, in which it can behave either as a cause or as a consequence, which has allowed us to reveal new therapeutic targets capable of delaying the progression of this entity. The objective of this article is to describe, through a comprehensive review of the published medical literature, the disorders of biological rhythms in AD focused on providing the pathophysiological bases and ratifying the existing bidirectional correlation.

Keywords: Alzheimer's disease, neurodegenerative pathologies, biological clocks, biological rhythms, ultradian rhythms.

I. Introducción

Los procesos biológicos siguen una organización circadiana.¹ Para adaptarse a los cambios ambientales recurrentes diarios, los animales muestran variaciones cíclicas en el comportamiento y la fisiología, que incluyen estados prominentes como los ciclos de sueño/vigilia, pero también una serie de oscilaciones en las funciones neurológicas, metabólicas, endocrinas, cardiovasculares e inmunes. La ritmicidad circadiana es creada endógenamente por relojes moleculares codificados genéticamente, cuyos componentes cooperan para generar cambios cíclicos en su propia abundancia y actividad, con una periodicidad de aproximadamente un día.^{1,2}

La sincronía entre los diferentes osciladores circadianos periféricos (presentes en la mayoría de los órganos y tejidos) y la consonancia con el día solar, es posible en gran medida gracias a un marcapasos endógeno, el Núcleo Supraquiasmático del Hipotálamo (NSQ), que responde directamente a ciertas señales ambientales, especialmente fóticas, y es capaz de sincronizar la hora interna de un organismo con la hora ambiental. En todas las especies se conserva un grupo particular de genes que permiten al organismo responder a estos ciclos día/noche-luz/oscuridad. En los seres humanos, cada célula posee un reloj biológico interno que funciona mediante la oscilación de una serie de genes y moléculas, denominados “genes reloj” y “proteínas reloj”.²

Dada esta organización compleja y jerárquica de la biología circadiana, no sorprende que la alteración crónica de los ritmos circadianos sea un factor de riesgo importante para una variedad de enfermedades, incluido el cáncer,³ los trastornos metabólicos,^{4,5} los trastornos psiquiátricos⁶ y las enfermedades neurodegenerativas.⁷ De manera interesante, la evidencia señala que los

procesos neurodegenerativos primarios afectan directamente a regiones involucradas en la regulación del sueño, el estado de alerta y los ritmos circadianos.⁷

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más frecuente, representa entre el 60-80% de todos los casos de demencia a nivel mundial.⁷ Esta enfermedad se caracteriza por una pérdida progresiva de funciones cognitivas y otras manifestaciones neuroconductuales.⁸ Por otra parte, la EA y otras demencias afectan a 47 millones de personas globalmente (en torno al 5% de la población mundial de edad avanzada), cifra que se prevé aumente a 75 millones en 2030 y a 132 millones en 2050; es decir, cada 20 años se duplicará el número de personas afectadas.⁹

En la actualidad es evidente que la EA representa un problema sociosanitario de escala mundial.¹⁰ En los últimos años, diversas investigaciones han pretendido establecer el vínculo entre esta patología y la alteración de los diferentes ritmos biológicos que acompaña o precede al debut de la enfermedad, reportándose en la mayoría de los casos una relación bidireccional en la que la desregulación circadiana puede comportarse como causa o bien, como consecuencia. Esta sintomatología, especialmente los trastornos conductuales, la afectación del ciclo sueño/vigilia y los trastornos metabólicos en muy pocas ocasiones pasan desapercibidos pues, en la generalidad de los casos repercute gravemente en la calidad de vida del paciente y de quienes lo rodean.

Con esta información en conjunto, en el presente trabajo ha sido realizada una revisión integral de la literatura médica publicada relacionada con los trastornos circadianos en la EA, enfocada en aportar las bases fisiopatológicas y moleculares implicadas en la asociación bidireccional existente.

2. Ritmo circadiano sueño/vigilia en el envejecimiento. Relación con la EA

Las alteraciones circadianas en pacientes con enfermedades neurodegenerativas se pueden clasificar a grandes rasgos en tres categorías: alteraciones conductuales, fisiológicas y moleculares. De éstas, la alteración conductual más manifiesta del sistema circadiano es el deterioro cualitativo-cuantitativo del comportamiento sueño/vigilia.⁷

Las alteraciones del sueño/vigilia en pacientes ancianos con EA se deben a cambios en diferentes niveles, como reducciones en la fuerza de los sincronizadores ambientales o en su percepción, falta de actividad física y mental, pérdidas de funcionalidad del reloj circadiano inducidas por la edad o la enfermedad, etcétera.¹¹

Si tenemos en cuenta que la EA esporádica (o de inicio tardío, representa el 90-95% del total de los casos), debuta en pacientes mayores de 65 años, probablemente debido a la compleja interacción entre factores ambientales y factores de riesgo genéticos predisponentes,¹² parecería lógico partir del contexto del envejecimiento para comprender la correlación existente.

El proceso fisiológico de envejecimiento implica un deterioro de la función del reloj biológico, como lo demuestra un ritmo de descanso/actividad embotado y fragmentado, así como otros procesos fisiológicos que generalmente están avanzados en fase (liberación de melatonina, ritmos de cortisol y temperatura corporal).¹³

La regulación de los ritmos circadianos es una de las funciones más importantes de la melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina);¹⁴ hormona neuroendocrina sintetizada a nivel central por la glándula pineal o epífnis.¹⁵

Existe evidencia que relaciona alteraciones de los ritmos circadianos con cambios morfológicos y moleculares de la glándula pineal asociados a la edad. Uno de estos cambios consiste en la calcificación de esta glándula.^{16,17} Un estudio en 1990¹⁸ reveló que no hubo relación entre las concentraciones de melatonina plasmática o su metabolito en la orina (6-sulfatoximelatonina) y la calcificación pineal; sin embargo, otro reporte publicado años más tarde¹⁹ afirmó que la morfología y función de la glándula pineal están influenciadas por diversas condiciones fisiológicas, y su volumen está relacionado con su función. Asimismo, una investigación publicada en el 2014²⁰ demostró que el volumen de la glándula pineal disminuía significativamente en pacientes con insomnio, asociando un volumen reducido de esta glándula con los trastornos del sueño.

Si bien los resultados reportados con respecto a la asociación directa de la morfología de la glándula pineal y la síntesis de melatonina siguen siendo ambiguos, lo cierto es que ambos hallazgos están relacionados con el envejecimiento y simultáneamente con una disfunción de los ritmos circadianos, reduciendo la calidad del sueño nocturno, el estado de alerta diurno y atenuando el rendimiento cognitivo.¹⁹

Como es conocido, la producción de melatonina en la epífnis está regulada directamente por el NSQ.⁴ Particularmente, cuando el NSQ es aislado en un cultivo organotípico su ritmicidad autónoma persiste en el tiempo. El descubrimiento de los bucles de retroalimentación transcripcional y postraduccional autónomos de las células que impulsan la actividad circadiana en el NSQ ha proporcionado un poderoso ejemplo de la especificación genética de comportamientos complejos de los

mamíferos. Los avances técnicos y conceptuales, incluida la genética interseccional, las imágenes multidimensionales y la teoría de redes, están comenzando a descubrir los mecanismos implicados y las propiedades emergentes que hacen del NSQ un reloj excepcionalmente preciso y robusto.^{21,22} Sin embargo, la convención de que el NSQ es completamente un reloj neuronal ha sido revocada por el descubrimiento de que los astrocitos son una parte integral de él, de hecho se conoce que los astrocitos están implicados en la regulación de los ritmos circadianos y sus funciones han sido detalladas en una revisión publicada recientemente.²³

La distribución de los procesos inmunorreactivos de la proteína ácida fibrilar glial astrocitaria (GFAP) en el NSQ de roedores, más extensa durante el día circadiano, fue reportada en 1996 y fue el primer indicio que relacionaba las propiedades de los astrocitos y sus similitudes a un reloj.²⁴ Dado que las neuronas del NSQ son metabólicamente más activas en el día circadiano, estos cambios podrían ser desencadenados por señales neuronales o pueden ser dirigidos por un reloj autónomo dentro de los astrocitos.²³ Los niveles de calcio intracelular (Ca^{2+}_i) experimentan una variación importante que pudiera definirse como “circadiana”, tanto en las neuronas (en mitad del día circadiano, cuando la actividad neuronal es máxima) como en los astrocitos (en mitad de la noche circadiana, cuando predomina la inactividad neuronal).²⁵

Asimismo, se ha descrito que las señales de Ca^{2+}_i en la corteza somatosensorial del ratón²⁵ y la corteza visual²⁶ exhiben patrones distintos y dependientes del estado del ciclo de sueño/vigilia. En condiciones fisiológicas, la transición de la actividad cortical de onda lenta (SWS: *slow wave*

sleep) desincronizada a sincronizada depende del aumento del Ca^{2+}_i astrocítico y del glutamato extracelular. La literatura reporta que la manipulación quimiogénica de la señalización acoplada a la proteína G en astrocitos no sólo controla la concentración de Ca^{2+}_i ; sino que también regula la profundidad y la duración del sueño, lo que enfatiza que los astrocitos pueden controlar el estado del sueño y las transiciones de un estado a otro.²⁶ La activación de estas rutas de señalización por ligandos derivados de neuronas, que facilitan la detección astrocítica del estado de sueño, sugiere la existencia de un circuito autorregulador.²³ A su vez, los ritmos circadianos en los astrocitos corticales pueden ser modificados por ciclos de temperatura diarios o por el péptido intestinal vasoactivo (VIP), lo que ratifica su potencial de integrarse e influir en las redes circadianas y, consecuentemente, en el comportamiento.²³

El NSQ para generar una sincronización coherente y una salida circadiana adecuada utiliza, además de VIP, una variedad de señales de sincronización como GABA (Ácido Gamma Aminobutírico), AVP (Arginina-Vasopresina) y PK2 (Procinetina 2). La expresión de estas moléculas de señalización dentro del NSQ también se han reportado gravemente afectadas, incluyendo una disminución en número y densidad de las neuronas AVP y neurotensina, pérdida de ritmicidad de la expresión de AVP,²⁷ disminución de la expresión del VIP²⁸ y del receptor de melatonina MT1.²⁹

La atrofia del NSQ constatada ha sido relacionada con la pérdida de estas neuronas, y con la alteración de la relación neurona/glia con un desbalance hacia los astrocitos,³⁰ que además parecen ser disfuncionales en estas circunstancias. La eliminación de *Bmal1* en astrocitos, compromete su bucle de retroalimentación

transcripción-traducción y suprime la expresión génica circadiana global en el NSQ, corteza e hipocampo, asociándose a un deterioro de la memoria dependiente del sueño.³¹ Asimismo, otro estudio reportó que la ablación de *Bmal1* específica en astrocitos causaba astrogliosis extensa *in vivo* y muerte neuronal en cultivo.^{32,33} En los mutantes de *Bmal1* pueden alterarse los patrones transcripcionales de genes implicados en la acumulación de β A (péptido beta amiloide), sin afectar la deposición de placa ni empeorar la patología,³⁴ lo que discrepa de hallazgos publicados previamente en ratones con ablación de *Bmal1*, ya que se mostraban más propensos a la acumulación de β A.³⁵ De estos contrastes se deduce que la acumulación de β A requiere de la participación, tanto de neuronas como de astrocitos.

Los astrocitos controlan la captura y el reciclaje de neurotransmisores y gliotransmisores, especialmente del glutamato, después de la actividad sináptica a través de los EAATs (transportadores de aminoácidos excitadores), que se expresan rítmicamente en el NSQ, y que son esenciales para preservar las oscilaciones circadianas del glutamato extracelular.²³ Un estudio de revisión ha relacionado la participación de los microARN astrocíticos con la internalización de EAATs, lo que deriva en un aumento de la excitotoxicidad mediada por exceso de glutamato, y además contribuye al entorno neuroinflamatorio existente en la EA.³⁶ En conjunto, resulta lógico teorizar que la disfunción astrocitaria que promueve o contribuye al desarrollo de la patología, pudiera desencadenar alteraciones circadianas dependientes de los astrocitos, y al mismo tiempo, la disfunción circadiana una vez establecida parece perpetuar los mecanismos subyacentes.

La disfunción astrocitaria ha sido también relacionada con una perturbación de la vía melatonérgica mitocondrial. La pérdida de lactato y melatonina de los astrocitos, junto con la supresión del metabolismo mitocondrial neuronal y la producción de melatonina, disminuye la mitofagia y activa al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)-1, el cual induce quimioatracción de células T CD8⁺ y conlleva a la destrucción neuronal en la EA impulsada por procesos "autoinmunes".³⁷

La vía melatonérgica es evidente en todas las células que contienen mitocondrias, donde es inducida por dos factores de transcripción que impulsan la producción de β A: el factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas (NF- κ B) y el yin yang 1 (YY1) a través de la inducción de la enzima de escisión de la proteína precursora de amiloide (BACE) 1 en el sitio β . La capacidad suprimida de NF- κ B y el YY1 para sincronizar la producción y liberación de melatonina en asociación con *BACE1* y β A prolongará la producción de β A mientras se mantiene la reactividad de los astrocitos y la microglía, impulsando así la señalización microbiana/alarmina, así como una mayor inflamación local asociada. La pérdida de melatonina autocrina y paracrina de la glía sincronizada contribuirá a la inflamación continua del Sistema Nervioso Central (SNC).^{37,38}

3. Funciones de la melatonina, alteración de su ritmo circadiano e implicación en la EA

Para producir melatonina, la transcripción de la *Araquilamina N-acetiltransferasa* (AANAT) y su fosforilación están controladas diariamente por la epífisis, y su actividad está modulada por el cambio estacional del fotoperiodo.³⁹ La fosforilación de AANAT por la proteína quinasa A (PKA) está mediada por la estimulación de los pinealocitos. Se han

identificados receptores de membrana de melatonina en el NSQ, y se ha demostrado que las vías de transducción de señales a través de los receptores de melatonina 1 y 2 (MT1 y MT2) aumentan la expresión de los genes del reloj, incluido *Período1* (*Per1*). Por tanto, la acción de la melatonina a través de sus receptores es fundamental para mantener el funcionamiento óptimo de los ritmos circadianos.¹⁴

En pacientes con EA ha sido descrita una disminución en la expresión de los receptores MT2 en el hipocampo, así como un tamaño aberrante de la glándula pineal en comparación con sujetos normales.⁴⁰ Como se ha mencionado previamente, la regulación de los ritmos circadianos compete al NSQ, conectado con el sistema simpático mediante el ganglio cervical superior, cuyas fibras terminan haciendo sinapsis con los pinealocitos.¹⁴ Se ha propuesto que la inervación noradrenérgica de la glándula pineal procedente del NSQ puede verse afectada durante el envejecimiento y en la EA, impactando negativamente en la secreción de melatonina. Frecuentemente, la secreción insuficiente de melatonina se encuentra presente en pacientes con EA y, claramente, está asociada con una disfunción circadiana.^{41,42}

En relación con el procesamiento de βA , la melatonina puede prevenir su agregación mediante la rotura de los puentes salinos de histidina y ácido aspártico, fundamentales en la formación y estabilización de las cadenas β . Además, el promotor del gen de la proteína precursora amiloidea (APP) tiene regiones que son sensibles a adenosín monofosfato cíclico (AMPc), el cual puede inducir la síntesis de esta proteína.⁴³ La melatonina también inhibe la producción de *ciclooxigenasa-2* (COX-2) mediado por lipopolisacárido (LPS), y de esta forma atenúa la activación microglial que favorece la neurodegeneración inflamatoria.⁴⁴

Otro mecanismo de la melatonina para impedir la formación de APP consiste en la estimulación de la fosfolipasa C, la cual activa a PKC, y por tanto inactiva la *glucógeno sintasa quinasa 3 beta* (GSK3 β), enzima fundamental en la síntesis de APP y en la hiperfosforilación de Tau.⁴⁵ GSK3 β , por su parte funciona como un regulador de la plasticidad sináptica en el cerebro anterior. GSK3 β es una quinasa específica de serina/treonina altamente expresada, con una gran cantidad de proteínas diana, incluidas las que participan en el proceso de sincronización del reloj central, desempeñando un papel importante en la fase y la periodicidad del oscilador del reloj central. En este sentido, la supresión de la actividad de GSK3 β resulta en un aumento en la amplitud del ritmo y un acortamiento del período del ciclo de retroalimentación del reloj central.^{46,47}

La melatonina también puede actuar sobre la degeneración colinérgica constatada en la EA, reduciendo la actividad de la *acetilcolinesterasa* inducida por βA ,⁴⁸ este a su vez (βA) interactúa con el receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato), produciendo una elevación sostenida de Ca^{2+} ; que promueve una mayor activación de la *acetilcolinesterasa*.⁴⁹ La melatonina mediante varios mecanismos modula los niveles de Ca^{2+} ,⁵⁰ uno de ellos es actuando sobre su receptor MT2, lo que lleva a la inhibición de la *adenil ciclasa*, y por tanto se reducirá la formación de AMPc, bloqueando así a la proteína quinasa dependiente de AMPc, la cual fosforila los canales receptores de inositol trifosfato (IP3) y facilita la salida de Ca^{2+} del retículo endoplasmático. Otro mecanismo consiste en la inhibición de la actividad de la calreticulina, que implica reducción de la autofagia y protección contra la neurotoxicidad inducida por βA .⁵¹

La reducción del Ca^{2+} ; mediada por melatonina implica la atenuación de la excitotoxicidad mediada por glutamato, que

actúa mediante los receptores NMDA y con ello previene la muerte celular. Esto fue reportado por un estudio⁵² en el cual, inicialmente se indujo la apoptosis a través de la exposición de células astrogliales a 500 μm de ácido l-glutámico (LGA) y 100 μm de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) durante 24 horas. Esto provocó alteraciones en la proporción Bax/Bcl-2 (proteínas proapoptóticas/antiapoptóticas), que como es conocido regulan la vía mitocondrial de la apoptosis, además de un aumento en la actividad de la Caspasa-3 y la Calpaína. El tratamiento posterior de estas células con melatonina normalizó el *ratio* Bax/Bcl-2 y redujo la actividad de las enzimas proteolíticas, lo que se tradujo en una disminución significativa de la entrada de Ca^{2+} y consecuentemente de la muerte celular.

Una función muy importante de la melatonina es su interferencia en el ensamblaje inducido por βA de la NADPH oxidasa fagocítica (PHOX) y su posterior generación de radicales libres de oxígeno, bloqueando la fosforilación de la subunidad p47 de la PHOX. Este bloqueo se produce debido a la inhibición de PKB, la cual actúa en la microglía, y su activación está mediada por el H_2O_2 . La melatonina elimina el H_2O_2 y se forman los metabolitos AFMK [N(1)-acetil-N(2)-formil-5-metoxiquinuramina] y AMK [N1-acetil-5-metoxiquinuramina], potentes neutralizadores de radicales libres que actúan como antioxidantes y agentes antiapoptóticos en la corteza cerebral.⁵³

Se ha propuesto que el efecto antioxidante de la melatonina es independiente de su unión a receptores, esto es posible gracias a sus propiedades anfipáticas que le permiten atravesar fácilmente las membranas celulares y nucleares.⁵⁴ Además de la capacidad intrínseca de la melatonina de neutralizar radicales libres, esta puede mejorar los mecanismos antioxidantes endógenos de las

mitocondrias neuronales, principalmente manteniendo y regenerando el contenido de glutatión (GSH) al impedir la oxidación del GSH a glutatión disulfuro (GSSG), contrarrestando así la acción del hidroperóxido terbutílico. La melatonina también combate la peroxidación de lípidos de la membrana mitocondrial y la fuga de radicales libres, protege el ADN mitocondrial, además de mantener intacta la producción de ATP que puede verse deteriorada por el estrés oxidativo.⁵⁵

Por otro lado, los efectos de la melatonina sobre el sistema inmunológico han sido bien estudiados. Se ha sugerido su síntesis endógena por parte de este sistema, considerándose una fuente de melatonina extrapineal.⁵⁶ La melatonina tiene la capacidad de modular la respuesta inmune-inflamatoria exacerbada demostrado por la disminución de la infiltración de neutrófilos, los niveles COX-2 y óxido nítrico sintasa (iNOS).⁵⁷ Además, se ha verificado un aumento significativo en la celularidad de los macrófagos/microglia,⁵⁶ inducción de la actividad de las células asesinas naturales (NK)⁵⁸ y estimulación de linfocitos colaboradores (Th1) humanos al aumentar la producción de IL-2 (interleuquina) e IFN- γ (interferón gamma) *in vitro* tras la administración de melatonina.⁵⁹ Se ha comprobado *in vivo* que la melatonina actúa disminuyendo los niveles de citoquinas o interleucinas proinflamatorias IL1- β , IL6 y TNF α (Factor de necrosis tumoral alfa),⁶⁰ las cuales estimulan a COX-2. Además, la melatonina también inhibe a la *histona acetil-transferasa* (HAT) que, junto a su cofactor nuclear p300, son esenciales para la activación de la transcripción de COX-2 a través de los mediadores proinflamatorios, evitando así la activación de la transcripción de la APP por medio de la PgE2 (prostaglandina E2) y la liberación de glutamato.⁶¹

Los estudios transversales siguen evidenciando que los trastornos del sueño se asocian con deterioro cognitivo en pacientes con EA. Los pacientes con EA con alteraciones del ritmo sueño/vigilia no sólo han mostrado cantidades reducidas de melatonina secretada, sino también un mayor grado de irregularidad en el patrón del ritmo. Por lo tanto, el ritmo de la melatonina no sólo ha perdido intensidad de la señal al restablecer el reloj, sino también confiabilidad como señal de tiempo de sincronización interna. La pérdida o daño de las neuronas en el NSQ y otras partes del sistema de sincronización circadiana probablemente explican las anomalías del ritmo circadiano observadas en pacientes con demencia, especialmente a medida que se reduce el número de neuronas en el NSQ.⁷

Las causas de la disminución de la melatonina también pudieran implicar un metabolismo alterado de los pacientes con EA; por ejemplo, con relación a predisposiciones genéticas conocidas la presencia de homocigosidad para apolipoproteína E-4/4, que se asocia con una mayor toxicidad β A y una progresión más rápida de la enfermedad, también conduce a disminuciones considerables de la melatonina en la respectiva subpoblación con EA cuando se comparan con pacientes con otros subtipos de apolipoproteína.⁶² Desde este punto de vista, la deficiencia relativa de melatonina aparece como una consecuencia más que como una de las causas de la EA, aunque su disminución podría agravar la enfermedad. La fase presintomática de la EA comienza con el depósito de β A en la corteza e inicia una década o más antes de la aparición del deterioro cognitivo. La trayectoria hacia la demencia y la neurodegeneración está determinada por la carga patológica y la resiliencia de los circuitos neuronales a los efectos de esta patología.⁶³

Ante un sistema circadiano debilitado se ha considerado la posibilidad de mejorar la ritmicidad en estos pacientes mediante un tratamiento con luz en el momento oportuno. En términos prácticos, esto puede ser importante ya que se ha encontrado que los pacientes con EA estaban menos expuestos a la luz ambiental que sus controles de la misma edad, de modo que la disfunción del NSQ se agravó por la baja intensidad de la luz (señal de sincronización).⁶⁴ De hecho, se ha comprobado que esta exposición a la luz brillante en fases circadianas seleccionadas alivia notablemente los síntomas del síndrome de la puesta del sol y mejora los patrones de ondas del sueño en pacientes con EA. El síndrome de la puesta del sol o síndrome crepuscular es un fenómeno cronobiológico típico observado en la EA, junto con alteraciones del ciclo sueño/vigilia. Los síntomas aparecen en horas de la tarde o temprano en la noche e incluyen una capacidad reducida para mantener la atención a estímulos externos, pensamiento y habla desorganizados, una variedad de alteraciones motoras, agitación, conductas físicas deambulantes y repetitivas, alteraciones perceptivas y emocionales.⁶⁵

4. Arquitectura del sueño en la EA

Parece lógico deducir que la notable disfunción del ritmo circadiano de la melatonina y del comportamiento sueño/vigilia en estos pacientes pudiera desencadenar alteraciones en ritmos ultradianos, como las diferentes fases del sueño.

Los mecanismos neurobiológicos que controlan la regulación del sueño/vigilia involucran al reloj circadiano y a una red compleja de centros cerebrales, por lo que las alteraciones de la arquitectura del sueño reportadas no implican únicamente un sistema circadiano disfuncional. Esto es

más pertinente dada la pérdida y/o disfunción neuronal bien documentada en varias áreas relacionadas con el sueño en todos los trastornos neurodegenerativos. Sin embargo, en el caso de la EA la evidencia de la participación del reloj circadiano es sustancial.⁶⁶

En este sentido, varios autores han reiterado tres déficits en la expresión local de las oscilaciones del sueño en relación con la fisiopatología de la EA: (1) disminución del porcentaje de sueño de ondas lentas (SWS), (2) déficits en la expresión de husos del sueño y complejos K (durante la fase N2 del NREM) y (3) déficits en la calidad de la desincronía electroencefalográfica (controlada en gran medida por el tono de acetilcolina durante el REM-on) característica del sueño REM, así como reducción de su duración y prolongación de la latencia.⁶⁷⁻⁷⁰ Estos déficits son dignos de mención ya que difieren de los observados en el envejecimiento normal, indicando la posible presencia de un proceso de envejecimiento anormal.

La literatura apunta, en una porción significativa de los casos, que las alteraciones en el sueño y en patrones polisomnográficos se pueden observar hasta en 20 años antes del desarrollo de la EA y otras demencias.⁷¹ Si bien este puede ser un factor causal o consecuencia de una predisposición a la patología, se ha documentado que una intervención en la calidad del sueño de personas mayores con EA conduce a una mejora del cuadro clínico y disminución de la incidencia en personas que previamente podrían estar predispuestas por factores genéticos, comorbilidades o historia previa de alteraciones del sueño.^{72,73}

La interrupción del SWS se asocia con niveles elevados de β A, cuyo depósito puede afectar a esta fase del sueño (N3-N4).⁷⁴ Estudios longitudinales recientes han

propuesto cambios en la actividad de SWS durante el NREM como marcadores electroencefalográficos específicos y confiables para predecir la tasa de acumulación de β A durante años posteriores.⁷⁵

Por otro lado, se ha descrito la contribución de la apnea obstructiva del sueño al deterioro cognitivo en pacientes con EA.^{76,77} Un estudio publicado en 2014 reportó que una sola noche de privación de sueño conduce a niveles elevados de β A-42 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en hombres sanos de mediana edad.⁷⁸ Otro estudio que explora el efecto de la reducción selectiva del SWS, mediante un método de detección-intervención automatizado en voluntarios sanos, también demostró un aumento de los niveles de β A en el LCR en los participantes que recibieron la intervención del estudio.⁷⁹

Cada vez hay más evidencia que demuestra un mayor riesgo de desarrollar EA en personas con una larga historia de trastornos del sueño. Un metaanálisis publicado en 2017 reveló que los individuos con problemas de sueño tenían un riesgo de 1.68 (IC del 95%: 1.51-1.87) veces mayor de sufrir el resultado combinado de deterioro cognitivo y/o EA.⁸⁰

Indudablemente el sueño adquiere una importancia vital para salud física, emocional y cognitiva, por lo que su privación tendrá consecuencias de gran alcance, como deterioro de la memoria. Estos deterioros no se limitan a la consolidación de la memoria que comúnmente se estudia en el contexto del sueño, ya que las dificultades para dormir también pueden provocar problemas en la codificación y recuperación de la memoria. Los procesos de codificación y recuperación a menudo requieren un control de la atención que puede verse influenciado, no sólo por la cantidad o la calidad del sueño, sino también por los ritmos circadianos.⁸¹

Las formas distinguibles de contenido de la memoria se ven influenciadas por el envejecimiento *per se*. A lo largo del transcurso de un envejecimiento saludable el rendimiento de la memoria de recuerdo disminuye, pero el de la memoria basada en el reconocimiento generalmente permanece intacto, proporcionando evidencia de una disociación entre ambas formas de memoria. El déficit asociativo puede deberse en parte a diferencias en el volumen de materia gris en la corteza prefrontal. En un estudio, los adultos mayores con mejor memoria asociativa tenían un mayor volumen de materia gris, tanto en la corteza prefrontal dorsolateral como en la corteza prefrontal ventrolateral, en comparación con los adultos mayores con menor precisión de la memoria asociativa.⁸¹

Una de las predicciones del modelo de Borbely es que el sueño diurno es más ligero, ya que no está alineado con el reloj circadiano y, por tanto, no cumple la función homeostática del sueño.⁸² Esta predicción ha sido respaldada por resultados obtenidos en trabajadores del turno de noche, quienes como grupo están predispuestos al estrés, la obesidad, los déficits cognitivos y un riesgo elevado de enfermedades neurodegenerativas.⁸³

En pacientes con EA, las células con depósitos de Tau hiperfosforilada han sido descritas a lo largo del tronco encefálico, especialmente en regiones excitadoras del sistema reticular ascendente, como el locus coeruleus, para luego propagarse a otras regiones conectadas, como el núcleo parabraquial medial, el rafe dorsal, sustancia gris periacueductal, núcleo tuberomamilar hipotalámico, hipotálamo lateral y prosencéfalo basal; en contraste con ausencia de estos depósitos a nivel del núcleo preóptico ventrolateral (que inhibe al sistema de excitación ascendente durante el sueño).⁶⁸ Esta ha sido la base en

la que se han sustentado investigadores para justificar la fragmentación del sueño en adultos mayores normales y pacientes con EA.⁸⁴

La vigilia prolongada se asocia con una desregulación de la traducción que permite la potenciación sostenida de la transmisión excitatoria, esto corrobora el papel homeostático crítico del sueño que no puede ocurrir en el estado de vigilia.⁸² Es intrigante especular que la profundidad del sueño de recuperación, detectada como SWS, controla la traducción de las proteínas necesarias para restaurar la homeostasis metabólica.⁷¹

La supresión del sueño resulta en una disfunción en la depuración de astrocitos ApoE regulada por el metabolismo del lactato. Este mecanismo sustenta que una pérdida de las oscilaciones diurnas de βA , tras su agregación, conduciría a una respuesta astroglial localizada, reduciendo el apoyo neurometabólico de los astrocitos, lo que provocaría un exceso de glutamato en la hendidura sináptica y, con ello propiciaría la vigilia. El exceso de glutamato desencadena una afluencia patológica de Ca^{2+} , la cual provoca excitotoxicidad y muerte neuronal, favoreciendo la progresión de la EA, lo que puede justificar el deterioro cognitivo.⁸⁵

5. Biomarcadores en la EA

Las enfermedades neurodegenerativas son relativamente fáciles de diagnosticar en las etapas avanzadas; sin embargo, en los momentos iniciales los síntomas pueden ser muy inespecíficos, lo que dificulta muchas veces el diagnóstico temprano. Los biomarcadores son una ayuda inestimable en el diagnóstico, en el campo neurodegenerativo los más examinados y mejor validados hasta el momento son: βA -42 del LCR, Tau Total (T-Tau) y Tau fosforilada (P-Tau).⁷¹

Actualmente existe evidencia convincente de que la privación de sueño incrementa los niveles de β A y Tau en el LCR humano y en cerebros de modelos animales.^{78,79} En un estudio reciente sobre la cinética de β A en el LCR humano, utilizando marcaje con isótopos estables, hubo un aumento en sus niveles después de la privación del sueño, pero no hubo cambios en la tasa de eliminación, sugiriendo que el mecanismo para el aumento de β A puede ser una mayor producción.⁸⁶

La privación del sueño en ratones con taupatía resultó en un aumento de los niveles de Tau en el LCR, y en este mismo estudio, pero con pacientes humanos sanos con edades comprendidas entre 30-60 años, el incremento de Tau en el LCR fue de más del 50% y se correlacionó significativamente con los valores de β A.⁸⁷

Se han propuesto dos mecanismos principales sobre cómo la privación del sueño o el aumento de la vigilia aumentan el β A extracelular en el cerebro. Los estudios del laboratorio sugieren que el aclaramiento glinfático es más lento⁸⁸ o se suprime⁸⁹ durante vigilia. Por lo tanto, la eliminación de β A o Tau por parte del sistema glinfático puede verse reducida por antecedentes de trastornos del sueño, aumentando consecuentemente el estrés oxidativo cerebral local y disminuyendo los niveles de melatonina circulante. El aumento de la liberación sináptica de β A debido al elevado metabolismo/actividad neuronal durante la vigilia *versus* el sueño es otro mecanismo.⁹⁰

Una investigación publicada en 2019 informó que las cadenas ligeras de neurofilamentos (componente proteico del citoesqueleto expresado exclusivamente en las neuronas) representan un marcador general de neurodegeneración en todos los ámbitos y que sus niveles en el LCR se asocian con disfunción cognitiva progresiva

en pacientes con EA, así como con la demencia frontotemporal.⁹¹

La reducción de melatonina en el LCR también es un marcador temprano de las primeras etapas de la EA y esto ha sido sustentado por varios estudios que han comparado los niveles de melatonina en pacientes con EA *versus* sujetos de control de la misma edad. La reducción de los niveles nocturnos de melatonina con la abolición de su ritmicidad diurna puede ser consecuencia de una disfunción de la regulación noradrenérgica y del agotamiento de su precursor, la serotonina, como ya se ha observado en las etapas preclínicas de la EA.⁹²

6. Cambios estructurales y moleculares a nivel visual y su relación con la EA

Alternativamente los cambios en las vías de transmisión de la luz, desde las propiedades físicas del aparato dióptrico hasta un tracto retinohipotalámico defectuoso o las conexiones entre NSQ y la pineal, se han discutido como posibles razones de la disminución de la amplitud del ritmo de la melatonina y los cambios correspondientes en su ritmo circadiano. La luz sigue siendo el *zeitgeber* más potente para el sistema circadiano, por lo tanto se espera que los cambios relacionados con la edad, así como las alteraciones específicas de la neurodegeneración en el sistema visual contribuyan a las alteraciones en los ritmos circadianos.⁷ De hecho, el envejecimiento se asocia con varios daños a diferentes componentes del ojo.⁹³ Entre los daños al ojo podemos encontrar un aumento en la absorción de luz del cristalino, una disminución en el área de la pupila que causa una disminución de la iluminación de la retina y una disminución progresiva en la capacidad del cristalino para transmitir luz de longitud de onda corta, la cual es fundamental para la estimulación óptima de las células

ganglionares intrínsecamente fotosensibles de la retina (ipRGC).⁷

Se ha informado una disminución relacionada con la edad en la densidad de ipRGC.⁹⁴ Desde 1986 un estudio evidenció que en retinas de sujetos *postmortem* y los nervios ópticos de los pacientes con EA tenían pérdida de RGC y axones relacionados en ausencia aparente de angiopatía neurofibrilar o amiloide.⁹⁵ Después de este informe, otros autores mostraron la presencia de degeneración del nervio óptico, siendo más evidente en los cuadrantes superior e inferior y en la región foveal en tejidos *postmortem* de pacientes con EA.^{96,97} Asimismo, se ha detectado la presencia de placas β A en retinas *postmortem* de estos pacientes, utilizando tinción de Curcumina y anticuerpos anti- β A 42.⁹⁸

Más recientemente, el uso de la tomografía de coherencia óptica permitió hacer mediciones objetivas de la capa de fibra nerviosa retiniana (RNFL) y grosor macular para la evaluación cuantitativa *in vivo* de la pérdida de RGC en EA. En este sentido, se ha reportado un adelgazamiento de RNFL en pacientes con alzhéimer que difiere significativamente de los pacientes sanos, y esto se ha correlacionado con el grado de deterioro cognitivo.⁹⁹ A partir de los 50 años la complejidad del plexo de las ipRGC disminuye notablemente, y después de los 70 años las dendritas muestran poca superposición con pocos contactos entre el escaso número de las ipRGC restantes. En los trastornos neurodegenerativos estos deterioros relacionados con la edad se exacerban.⁹⁸

7. Alteraciones del ritmo circadiano del cortisol y su relación con la EA

Otras alteraciones de sistemas biológicos en personas que viven con EA no están tan bien establecidas. Una variación que ha sido el foco de una gran cantidad de

investigaciones que abarcan casi cuatro décadas es la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) que se manifiesta como un aumento de los niveles basales de cortisol.¹⁰⁰

El eje HPA es un sistema biológico que controla la función neuroendocrina, tanto regulatoria como inducida por el estrés. En términos generales, en respuesta a un factor estresante percibido o a una estimulación circadiana, el núcleo paraventricular hipotalámico induce la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y AVP, lo que posteriormente desencadena la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la hipófisis, esencial para la síntesis y secreción posterior del cortisol.¹⁰¹ Una parte de este cortisol secretado puede atravesar la barrera hematoencefálica, donde puede unirse a receptores de mineralocorticoides o glucocorticoides. La unión en el hipotálamo e hipófisis inhibe directamente una mayor secreción de cortisol, mientras que la unión en el hipocampo regula indirectamente la actividad del eje HPA. Es esta regulación negativa indirecta del eje HPA por parte del hipocampo la que a menudo se supone está obstaculizada en la EA.¹⁰¹

El hipocampo ha sido un foco central de la investigación sobre la EA durante décadas debido al deterioro característico de las funciones dependientes de este.^{102,103} Se plantea la hipótesis de que este daño estructural, que puede ser en sí mismo una consecuencia de elevaciones de cortisol basal no relacionadas con la enfermedad o que la preceden, contribuye a deterioros en la memoria episódica y puede limitar la capacidad del hipocampo para regular negativamente la actividad del eje HPA, lo que lleva a niveles crónicamente elevados de cortisol en personas con EA.¹⁰⁴ Alternativamente, los investigadores han señalado las funciones interactivas de la

arritmia circadiana y el estrés, un impulsor de la actividad del eje HPA y, por tanto, de la secreción de cortisol en la EA.¹⁰⁵ En condiciones basales la señalización del NSQ al eje HPA produce un ritmo circadiano distinto de cortisol, caracterizado por un fuerte aumento justo después de despertar y una disminución a lo largo del día.¹⁰¹

La desregulación del eje HPA ha sido un área de interés para los investigadores de la EA durante varias décadas, lo que ha dado como resultado una gran cantidad de literatura que compara los niveles basales de cortisol y los patrones circadianos entre individuos con EA y adultos cognitivamente normales. Estas investigaciones han reportado hallazgos muy diferentes que van desde disminuciones leves, pero no estadísticamente significativas,¹⁰⁶ en los niveles de cortisol en pacientes con EA hasta niveles de cortisol que son más del 150% de los observados en adultos mayores cognitivamente normales.¹⁰⁷

8. Alteraciones del ritmo circadiano de la glucosa y la insulina en la EA y su implicación en los trastornos metabólicos

La glucosa también sigue un patrón circadiano.⁴ Las oscilaciones diurnas en la tolerancia a la glucosa pueden deberse en parte a los ritmos diurnos de la capacidad de respuesta, y a la disminución de la secreción de insulina por las células β del páncreas, ya que los niveles de insulina en sangre y la sensibilidad a la insulina también presentan ritmicidad circadiana.¹⁰⁸ Además, se ha demostrado que el glucagón y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), ambos necesarios para la regulación de la glucosa sanguínea, varían según los ritmos circadianos.^{109,110}

Numerosos estudios han aludido que la alteración circadiana contribuye a la DM2 (diabetes mellitus tipo 2), pues se ha demostrado que ratones con mutación en

Clock son obesos e hiperfágicos y desarrollan síndromes metabólicos que incluyen hiperleptinemia, hiperlipidemia e hiperglucemia.¹⁰⁸ La eliminación de otro gen clave, *Bmal1*, en muchos órganos como el hígado, páncreas y músculos, provocaría resistencia a la insulina, aumento de la tolerancia a la glucosa e hiperglucemia.^{111,112} Además de los modelos genéticos, la desalineación circadiana causada por cambios ambientales también contribuyó a los trastornos del metabolismo de la glucosa en investigaciones con animales y humanos. La evidencia de características comunes entre la demencia relacionada con la edad, la resistencia a la insulina y la diabetes lleva a la definición de la EA como la "diabetes tipo 3".^{113,114}

La estreptozotocina (STZ) no sólo induce diabetes al alterar la función de las células β pancreáticas, sino que también afecta el aprendizaje/memoria y exacerba la patología en estudios con modelos de roedores de EA.¹¹⁵ La biogénesis mitocondrial parece verse alterada en condiciones diabéticas. De hecho, utilizando un modelo *in vitro* de hiperglucemia/diabetes se observó un aumento desequilibrado en los niveles de algunas proteínas clave implicadas en la biogénesis mitocondrial, como la *citocromo c oxidasa I* (MTCO1), la subunidad 1 de la *NADH deshidrogenasa* (ND1), canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC) y la subunidad A de la flavoproteína del complejo *succinato deshidrogenasa* (SDHA), que afectan el ensamblaje adecuado de las mitocondrias y contribuyen a la disfunción mitocondrial, al daño y muerte de las neuronas. De esta forma, la acumulación de mitocondrias dañadas en las sinapsis es responsable del aumento de los niveles de estrés oxidativo y de la producción inadecuada de energía, lo que resulta en una disminución de la neurotransmisión y, finalmente, un deterioro cognitivo.¹¹⁶

El cerebro tiene una capacidad limitada de almacenamiento de glucosa y la función cerebral se deteriora rápidamente cuando se reduce el suministro de esta. Existe evidencia convincente de que el metabolismo de la glucosa en el cerebro comienza a disminuir más de 10 años antes de que aparezcan los síntomas cognitivos, lo que sugiere que los cambios metabólicos en el SNC están estrechamente relacionados con la aparición de la EA.¹¹⁷ Se ha reportado que el antecedente de diabetes incrementa el riesgo de padecer EA hasta en un 50%.^{118,119}

Si tradicionalmente se consideraba que el cerebro era independiente de la insulina, hoy se conoce la expresión de receptores de insulina (RI) en el SNC. Estudios en animales indican que los RI se expresan altamente en el bulbo olfatorio, el hipocampo, la neocorteza, el hipotálamo y el cerebelo.¹²⁰

La captura neuronal de glucosa se regula principalmente a través del transportador de glucosa 3 (GLUT-3), que se abre mediante la despolarización de los receptores NMDA. Los RI desencadenan la señalización intracelular con un papel sustancial en el mantenimiento de las funciones cerebrales, como la liberación y recaptura de catecolaminas, tráfico de canales iónicos, GABA y tráfico de membrana de los receptores de glutamato. A través de diferentes vías, la insulina actúa como factor de crecimiento y promueve el metabolismo y la supervivencia neuronal, la densidad sináptica y la conectividad neuronal, influyendo así en los procesos cognitivos.¹²¹ Varias funciones moleculares están relacionadas con la resistencia a la insulina en el cerebro, entre ellas el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y la disfunción de GLUT-4.¹²²

Se ha demostrado que defectos en RI localizados en la barrera hematoencefálica (BHE) de cerebros *postmortem* con EA y en un modelo animal de la enfermedad contribuyen a la resistencia a la insulina

cerebral. Además, concentraciones elevadas de βA reducen los niveles del RI- β , lo que afecta la señalización de la insulina, así como los niveles de la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP-1), alterando el aclaramiento de βA .¹²³ Una alteración de la señalización de la insulina podría entonces manifestarse como DM2 a nivel periférico, y como EA a nivel central. Por su parte los trastornos del sueño, en especial la privación del SWS, se han relacionado con la resistencia a la insulina y alteración de otras vías hormonales, en particular los ejes GH/IGF-1 (hormona del crecimiento/factor de crecimiento insulinoide tipo 1) y GLP-1. El SWS normalmente aumenta la actividad del eje GH/IGF-1, esto se demostró en un estudio en el que después de cinco días de privación de sueño se encontró disminución de IGF-1 en sangre periférica humana, así como aumento de las proteínas proinflamatorias.¹²⁴

La resistencia a la insulina aumenta la producción de βA en el cerebro, estimulando a la BACE-1 y la actividad de la GSK3 β , también altera la función cerebral normal al reducir la cascada de señales de insulina, aumenta la toxicidad del βA y acelera la hiperfosforilación de Tau. La hiperinsulinemia podría aumentar la producción y liberación de βA , reduciendo así su degradación. En particular, la insulina compite con βA por la actividad de la enzima que degrada la insulina, facilitando la acumulación de βA .^{125,126}

La inflamación periférica y central ampliamente documentada en los trastornos del sueño desempeña un papel en el deterioro cognitivo. La elevación de los niveles de citoquinas proinflamatorias, simultáneo a la reducción de los mediadores antiinflamatorios, contribuyen a un círculo vicioso de producción y acumulación de βA .^{127,128}

La pérdida de sueño puede promover la deposición de placas de β A a través de la microbiota intestinal ya que representa un factor estresante biológico que puede inducir la activación del eje HPA, seguido de la liberación de catecolaminas y glucocorticoides. Estas moléculas y vías, por su parte, pueden afectar la composición general de la microbiota y la integridad de la barrera intestinal, resultando en un "intestino permeable" más vulnerable, lo que deja un mayor acceso de bacterias y metabolitos a la circulación sanguínea.^{128,129}

Una disbiosis inducida por el sueño incluye la proliferación de patobiontes, *Erysipelotrichaceae* y *Enterobacteriaceae*, y la disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta. En teoría, este proceso podría conducir a una alteración de la BHE, neuroinflamación, aumento de la concentración de ROS, menor aclaramiento y mayor depósito de β A.¹²⁹

9. Conclusiones

Las investigaciones recientes proporcionan evidencia de una relación bidireccional entre la alteración de los ritmos circadianos y la EA, y aunque en numerosas ocasiones la disrupción circadiana precede clínicamente al deterioro cognitivo los mecanismos subyacentes no son del todo conocidos. Un punto de partida pudiera ser en primera instancia la pérdida de mecanismos protectores en el contexto del envejecimiento, lo cual parece facilitar la acumulación patológica de agregados proteicos tóxicos, fundamentalmente en áreas relacionadas con el control del comportamiento, sueño/vigilia, y estructuras involucradas en la regulación hormonal. El depósito y acumulación desmedido de agregados proteicos tóxicos en regiones cerebrales estratégicas coexiste con la dificultad para su eliminación, lo que proporciona un entorno inflamatorio mantenido que clínicamente

se traduce en el cuadro sintomático de estos pacientes. Una vez establecida la enfermedad *per se* puede perpetuar estos mecanismos alterados. La revelación continua de la fisiopatología en la EA ha permitido estudiar y apuntar a nuevas dianas terapéuticas que pudieran retrasar la progresión de esta enfermedad y aumentar la supervivencia de los pacientes después del diagnóstico.

10. Conflicto de intereses

Las autoras del artículo declaran no tener conflicto de intereses.

11. Referencias

1. Comas M, De Pietri Tonelli D, Berdondini L, Astiz M. Ontogeny of the circadian system: a multiscale process throughout development. *Trends Neurosci.* 2024 Jan;47(1):36-46.
2. Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Feb;21(2):67-84.
3. Jagielo AD, Benedict C, Spiegel D. Circadian, hormonal, and sleep rhythms: effects on cancer progression implications for treatment. *Front Oncol.* 2023 Sep 7;13:1269378.
4. Peng X, Fan R, Xie L, Shi X, Dong K, Zhang S, Tao J, Xu W, Ma D, Chen J, Yang Y. A Growing Link between Circadian Rhythms, Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 3;23(1):504.
5. Kawai M. Disruption of the circadian rhythms and its relationship with pediatric obesity. *Pediatr Int.* 2022 Jan;64(1):e14992.
6. Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: Time to see the light. *Neuron.* 2024 Jan 3;112(1):25-40.
7. Fifel K, Videnovic A. Circadian alterations in patients with neurodegenerative diseases: Neuropathological basis of

- underlying network mechanisms. *Neurobiol Dis.* 2020 Oct;144:105029.
8. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2023;19(4).
 9. Song, J. Pineal gland dysfunction in Alzheimer's disease: relationship with the immune-pineal axis, sleep disturbance, and neurogenesis. *Mol Neurodegeneration.* 2019; 14, 28
 10. Schurhoff N, Toborek M. Circadian rhythms in the blood-brain barrier: impact on neurological disorders and stress responses. *Mol Brain.* 2023 Jan 12;16(1):5.
 11. Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol.* 2010 Sep;8(3):218-27.
 12. Rigat L, Ouk K, Kramer A, Priller J. Dysfunction of circadian and sleep rhythms in the early stages of Alzheimer's disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2023 Jun;238(2):e13970.
 13. Van Someren EJ, Riemersma RF, Swaab DF. Functional plasticity of the circadian timing system in old age: light exposure. *Prog Brain Res.* 2002;138:205-31.
 14. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients.* 2021 Sep 30;13(10):3480.
 15. Chauhan S, Barbanta A, Ettinger U, Kumari V. Pineal Abnormalities in Psychosis and Mood Disorders: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2023 May 20;13(5):827.
 16. Belay DG, Worku MG. Prevalence of pineal gland calcification: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023 Mar 6;12(1):32.
 17. Jalali N, Firouzabadi MD, Mirshekar A, Khalili P, Ravangard AR, Ahmadi J, Pooya Saeed A, Jalali Z. Cross-sectional analysis of potential risk factors of the pineal gland calcification. *BMC Endocr Disord.* 2023 Feb 28;23(1):49.
 18. Bojkowski CJ, Arendt J. Factors influencing urinary 6-sulphatoxymelatonin, a major melatonin metabolite, in normal human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 Oct;33(4):435-44.
 19. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res.* 2005 Apr;38(3):145-52.
 20. Bumb JM, Schilling C, Enning F, Haddad L, Paul F, Lederbogen F, Deuschle M, Schredl M, Nolte I. Pineal gland volume in primary insomnia and healthy controls: a magnetic resonance imaging study. *J Sleep Res.* 2014 Jun;23(3):274-80.
 21. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Aug;19(8):453-469.
 22. Hastings MH, Smyllie NJ, Patton AP. Molecular-genetic Manipulation of the Suprachiasmatic Nucleus Circadian Clock. *J Mol Biol.* 2020 May 29;432(12):3639-3660.
 23. Hastings MH, Brancaccio M, Gonzalez-Aponte MF, Herzog ED. Circadian Rhythms and Astrocytes: The Good, the Bad, and the Ugly. *Annu Rev Neurosci.* 2023 Jul 10;46:123-143.
 24. Servière J, Lavielle M. Astrocytes in the mammalian circadian clock: putative roles. *Prog Brain Res.* 1996;111:57-73.
 25. Bojarskaite L, Bjørnstad DM, Pettersen KH, Cunen C, Hermansen GH, Åbjørsbråten KS, Chambers AR, Sprengel R, Vervaeke K, Tang W, Enger R, Nagelhus EA. Astrocytic Ca²⁺ signaling is reduced during sleep and is involved in the regulation of slow wave sleep. *Nat Commun.* 2020 Jul 6;11(1):3240.
 26. Vaidyanathan TV, Collard M, Yokoyama S, Reitman ME, Poskanzer KE. Cortical astrocytes independently regulate sleep depth and duration via separate GPCR pathways. *Elife.* 2021 Mar 17;10:e63329.
 27. Liu RY, Zhou JN, Hoogendijk WJ, van Heerikhuizen J, Kamphorst W, Unmehopa

- UA, Hofman MA, Swaab DF. Decreased vasopressin gene expression in the biological clock of Alzheimer disease patients with and without depression. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000 Apr;59(4):314-22.
28. Wu YH, Fischer DF, Kalsbeek A, Garidou-Boof ML, van der Vliet J, vanHeijningen C, Liu RY, Zhou JN, Swaab DF. Pineal clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the "masterclock". *FASEB J.* 2006; 20, 1874–1876.
29. Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF. VIP neurons in the human SCN in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1995 Jul-Aug;16(4):571-6.
30. Harper DG, Stopa EG, Kuo-Leblanc V, McKee AC, Asayama K, Volicer L, Kowall N, Satlin A. Dorsomedial SCN neuronal subpopulations subserve different functions in human dementia. *Brain.* 2008 Jun;131(Pt 6):1609-17.
31. Barca-Mayo O, Pons-Espinal M, Follert P, Armirotti A, Berdondini L, De Pietri Tonelli D. Astrocyte deletion of *Bmal1* alters daily locomotor activity and cognitive functions via GABA signalling. *Nat Commun.* 2017 Feb 10;8:14336.
32. Brancaccio M, Wolfes AC, Ness N. Astrocyte Circadian Timekeeping in Brain Health and Neurodegeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1344:87-110.
33. Lananna BV, McKee CA, King MW, Del-Aguila JL, Dimitry JM, Farias FHG, Nadarajah CJ, Xiong DD, Guo C, Cammack AJ, Elias JA, Zhang J, Cruchaga C, Musiek ES. *Chi3l1/YKL-40* is controlled by the astrocyte circadian clock and regulates neuroinflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2020 Dec 16;12(574):eaax3519.
34. McKee CA, Lee J, Cai Y, Saito T, Saido T, Musiek ES. Astrocytes deficient in circadian clock gene *Bmal1* show enhanced activation responses to amyloid-beta pathology without changing plaque burden. *Sci. Rep.* 2022. 12:1796.
35. Kress GJ, Liao F, Dimitry J, Cedeno MR, FitzGerald GA, Holtzman DM, Musiek ES. Regulation of amyloid- β dynamics and pathology by the circadian clock. *J Exp Med.* 2018 Apr 2;215(4):1059-1068.
36. Nassar A, Kodi T, Satarker S, Chowdari Gurram P, Upadhyaya D, Sm F, Mudgal J, Nampoothiri M. Astrocytic MicroRNAs and Transcription Factors in Alzheimer's Disease and Therapeutic Interventions. *Cells.* 2022 Dec 17;11(24):4111.
37. Anderson G. A More Holistic Perspective of Alzheimer's Disease: Roles of Gut Microbiome, Adipocytes, HPA Axis, Melatonergic Pathway and Astrocyte Mitochondria in the Emergence of Autoimmunity. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023 Dec 28;28(12):355.
38. Anderson G. Why do anti-amyloid beta antibodies not work? Time to reconceptualize dementia pathophysiology by incorporating astrocyte melatonergic pathway desynchronization from amyloid-beta production. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2023; 45: 89–92.
39. Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, Rehman MU. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Aug;43(6):2437-2458.
40. Feng Y, Jiang X, Liu W, Lu H. The location, physiology, pathology of hippocampus Melatonin MT2 receptor and MT2-selective modulators. *Eur J Med Chem.* 2023 Dec 15;262:115888.
41. Mather M. Noradrenaline in the aging brain: Promoting cognitive reserve or accelerating Alzheimer's disease? *Semin Cell Dev Biol.* 2021 Aug;116:108-124.
42. Roy J, Tsui KC, Ng J, Fung ML, Lim LW. Regulation of Melatonin and

- Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 25;22(13):6841.
43. Rosales-Corral SA, Acuña-Castroviejo D, Coto-Montes A, Boga JA, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Korkmaz A, Ma S, Tan DX, Reiter RJ. Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *J Pineal Res.* 2012 Mar;52(2):167-202.
44. Andrade MK, Souza LC, Azevedo EM, Bail EL, Zanata SM, Andreatini R, Vital MABF. Melatonin reduces β -amyloid accumulation and improves short-term memory in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease model. *IBRO Neurosci Rep.* 2023 Jan 26;14:264-272.
45. Sayas CL, Ávila J. GSK-3 and Tau: A Key Duet in Alzheimer's Disease. *Cells.* 2021 Mar 24;10(4):721.
46. Sahar S, Zocchi L, Kinoshita C, Borrelli E, Sassone-Corsi P. Regulation of BMAL1 protein stability and circadian function by GSK3 β -mediated phosphorylation. *PLoS One.* 2010;5(1):e8561. 107.
47. Kon N, Sugiyama Y, Yoshitane H, Kameshita I, Fukada Y. Cell-based inhibitor screening identifies multiple protein kinases important for circadian clock oscillations. *Commun Integr Biol.* 2015;8(4):e982405. 109.
48. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, Khachaturian AS, Vergallo A, Cavedo E, Snyder PJ, Khachaturian ZS. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 2018 Jul 1;141(7):1917-1933.
49. Baracaldo-Santamaría D, Avendaño-Lopez SS, Ariza-Salamanca DF, Rodríguez-Giraldo M, Calderon-Ospina CA, González-Reyes RE, Nava-Mesa MO. Role of Calcium Modulation in the Pathophysiology and Treatment of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 May 22;24(10):9067.
50. Zhu H, Gao W, Jiang H, Jin QH, Shi YF, Tsim KW, Zhang XJ. Regulation of acetylcholinesterase expression by calcium signaling during calcium ionophore A23187- and thapsigargin-induced apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):93-108.
51. Arnaudeau, S., Frieden, M., Nakamura, K., Castelbou, C., Michalak, M., y Demaurex, N. Calreticulin Differentially Modulates Calcium Uptake and Release in the Endoplasmic Reticulum and Mitochondria. *Journal of Biological Chemistry.* 2002,277(48):46696-46705.
52. Das A, Belagodu A, Reiter RJ, Ray SK, Banik NL. Cytoprotective effects of melatonin on C6 astroglial cells exposed to glutamate excitotoxicity and oxidative stress. *J Pineal Res.* 2008 Sep;45(2):117-24.
53. Lahair MM, Howe CJ, Rodriguez-Mora O, McCubrey JA, Franklin RA. Molecular pathways leading to oxidative stress-induced phosphorylation of Akt. *Antioxid Redox Signal.* 2006 Sep-Oct;8(9-10):1749-56.
54. Ikram M, Park HY, Ali T, Kim MO. Melatonin as a Potential Regulator of Oxidative Stress, and Neuroinflammation: Mechanisms and Implications for the Management of Brain Injury-Induced Neurodegeneration. *J Inflamm Res.* 2021 Nov 27;14:6251-6264.
55. Martín M, Macías M, Escames G, León J, Acuña-Castroviejo D. Melatonin but not vitamins C and E maintains glutathione homeostasis in t-butyl hydroperoxide-induced mitochondrial oxidative stress. *FASEB J.* 2000 Sep;14(12):1677-9.
56. Won E, Na KS, Kim YK. Associations between Melatonin, Neuroinflammation, and Brain Alterations in Depression. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 28;23(1):305.
57. Kaur C, Ling EA. Effects of melatonin on macrophages/microglia in postnatal rat brain. *J Pineal Res.* 1999 Apr;26(3):158-68.

58. Lissoni P, Marelli O, Mauri R, Resentini M, Franco P, Esposti D, Esposti G, Frascini F, Halberg F, Sothorn RB, et al. Ultradian chronomodulation by melatonin of a Placebo effect upon human killer cell activity. *Chronobiologia*. 1986 Oct-Dec;13(4):339-43.
59. Garcia-Mauriño S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Raffi-El-Idrissi M, Sanchez-Margalet V, Goberna R, Guerrero JM. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4⁺ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J Immunol*. 1997 Jul 15;159(2):574-81.
60. Lin XJ, Mei GP, Liu J, Li YL, Zuo D, Liu SJ, Zhao TB, Lin MT. Therapeutic effects of melatonin on heatstroke-induced multiple organ dysfunction syndrome in rats. *J Pineal Res*. 2011 May;50(4):436-44.
61. Rosales-Corral S, Tan DX, Reiter RJ, Valdivia-Velázquez M, Martínez-Barboza G, Acosta-Martínez JP, Ortiz GG. Orally administered melatonin reduces oxidative stress and proinflammatory cytokines induced by amyloid-beta peptide in rat brain: a comparative, in vivo study versus vitamin C and E. *J Pineal Res*. 2003 Sep;35(2):80-4.
62. Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan;84(1):323-7.
63. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019;179(2):312-339.
64. Shukla M, Vincent B. Melatonin as a Harmonizing Factor of Circadian Rhythms, Neuronal Cell Cycle and Neurogenesis: Additional Arguments for Its Therapeutic Use in Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(5):1273-1298.
65. Menegardo CS, Friggi FA, Scardini JB, Rossi TS, Vieira TDS, Tieppo A, Morelato RL. Sundown syndrome in patients with Alzheimer's disease dementia. *Dement Neuropsychol*. 2019 Oct-Dec;13(4):469-474.
66. Wu, Y.H., Swaab, D.F. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med*. 2007;8, 623-636.
67. Duncan, M.J. Interacting influences of aging and Alzheimer's disease on circadian rhythms. *Eur. J. Neurosci*. 2020. 51, 310-325.
68. Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):104-120.
69. Zhang Y, Ren R, Yang L, Zhang H, Shi Y, Okhravi HR, Vitiello MV, Sanford LD, Tang X. Sleep in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. *Transl Psychiatry*. 2022.Apr 1;12(1):136.
70. Johnson CE, Duncan MJ, Murphy MP. Sex and Sleep Disruption as Contributing Factors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2024;97(1):31-74.
71. Mérida-Raigón M, Plaza-Carmona M. Alteraciones del sueño y demencia en población mayor. Revisión sistemática. *Gerokomos*. 2023;34(2): 126-133.
72. Fernández-Arcos A, Morenas-Rodríguez E, Santamaría J, Sánchez-Valle R, Lladó A, Gaig C, Lleó A, Iranzo A. Clinical and video-polysomnographic analysis of rapid eye movement sleep behavior disorder and other sleep disturbances in dementia with Lewy bodies. *Sleep*. 2019 Jul 8;42(7):zsz086.

73. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, Morris JC, Holtzman DM. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2013 May;70(5):587-93.
74. Lucey BP, McCullough A, Landsness EC, Toedebusch CD, McLeland JS, Zaza AM, Fagan AM, McCue L, Xiong C, Morris JC, Benzinger TLS, Holtzman DM. Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2019. Jan 9;11(474):eaau6550.
75. Winer JR, Mander BA, Kumar S, Reed M, Baker SL, Jagust WJ, Walker MP. Sleep Disturbance Forecasts β -Amyloid Accumulation across Subsequent Years. *Curr Biol.* 2020. Nov 2;30(21):4291-4298.e3.
76. Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, Hogan MM, Turner AD, de Leon MJ, Ogedegbe G, Ayappa I, Jean-Louis G G, Jackson ML, Varga AW, Osorio RS. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev.* 2020. Apr;50:101250.
77. Liguori C, Maestri M, Spanetta M, Placidi F, Bonanni E, Mercuri NB, Guarnieri B. Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2021. Feb;55:101375.
78. Ooms S, Overeem S, Besse K, Rikkert MO, Verbeek M, Claassen JA. Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2014 Aug;71(8):971-7.
79. Ju YS, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G, Fagan AM, Mignot E, Zempel JM, Claassen JAHR, Holtzman DM. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain.* 2017 Aug 1;140(8):2104-2111.
80. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y, Schwartz S, Borenstein AR, Wu Y, Morgan D, Anderson WM. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep.* 2017 Jan 1;40(1).
81. Carlson EJ, Wilckens KA, Wheeler ME. The Interactive Role of Sleep and Circadian Rhythms in Episodic Memory in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023 Oct 9;78(10):1844-1852.
82. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res.* 2016 Apr;25(2):131-43.
83. Pimentel Araujo MA. Factores Laborales Asociados a Sobrepeso y Obesidad en Adultos Jóvenes. *Rev Asoc Esp Espec Med Trab* 2021; 30(3): 318-327.
84. Lim AS, Ellison BA, Wang JL, Yu L, Schneider JA, Buchman AS, Bennett DA, Saper CB. Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *Brain.* 2014 Oct;137(Pt 10):2847-61.
85. Van Erum J, Van Dam D, Deyn PP. Alzheimer's disease: Neurotransmitters of the sleep-wake cycle. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;105:80.
86. Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, Toedebusch CD, Boyd J, Elbert DL, Patterson BW, Baty J, Morris JC, Ovod V, Mawuenyega KG, Bateman RJ. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics. *Ann Neurol.* 2018. Jan;83(1):197-204.
87. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, Finn MB, Manis M, Geerling JC, Fuller PM, Lucey BP, Holtzman DM. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science.* 2019. Feb 22;363(6429):880-884.
88. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to

- dementia. *Science*. 2020 Oct 2;370(6512):50-56.
89. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373-7.
 90. Bero AW, Yan P, Roh JH, Cirrito JR, Stewart FR, Raichle ME, Lee JM, Holtzman DM. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neurosci*. 2011 Jun;14(6):750-6.
 91. Olsson B, Portelius E, Cullen NC, Sandelius Å, Zetterberg H, Andreasson U, Höglund K, Irwin DJ, Grossman M, Weintraub D, Chen-Plotkin A, Wolk D, McCluskey L, Elman L, Shaw LM, Toledo JB, McBride J, Hernandez-Con P, Lee VM, Trojanowski JQ, Blennow K. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels With Cognition in Patients With Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurol*. 2019 Mar 1;76(3):318-325.
 92. Zhou, J.N., Liu, R.Y., Kamphorst, W., Hofman, M.A., Swaab, D.F. Early Neuropathological Alzheimer's Changes in Aged Individuals Are Accompanied by Decreased Cerebrospinal Fluid Melatonin Levels. *J. Pineal Res*. 2003. 35, 125-130.
 93. Lax P, Ortuño-Lizarán I, Maneu V, Vidal-Sanz M, Cuenca N. Photosensitive Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells in Health and Disease: Implications for Circadian Rhythms. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 28;20(13):3164.
 94. Esquiva G, Lax P, Pérez-Santonja JJ, García-Fernández JM, Cuenca N. Loss of Melanopsin-Expressing Ganglion Cell Subtypes and Dendritic Degeneration in the Aging Human Retina. *Front Aging Neurosci*. 2017 Apr 4;9:79.
 95. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1986 Aug 21;315(8):485-7.
 96. Blanks JC, Hinton DR, Sadun AA, Miller CA. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease. *Brain research*. 1989 Nov 6;501(2):364-72.
 97. Williams PA, Thirgood RA, Oliphant H, Frizzati A, Littlewood E, Votruba M, Good MA, Williams J, Morgan JE. Retinal ganglion cell dendritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2013 Jul 1;34(7):1799-806.
 98. Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, Schwartz M, Farkas DL. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage*. 2011 Jan 1;54:S204-17.
 99. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *In Seminars in ophthalmology*. 2003 Jan 1;18(2):50-57.
 100. Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Role of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Insulin Signaling in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease. *Neuropsychobiology*. 2019;77(4):197-205.
 101. Saelzler UG, Verhaeghen P, Panizzon MS, Moffat SD. Intact circadian rhythm despite cortisol hypersecretion in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Oct;132:105367.
 102. Lopez OL, McDade E, Riverol M, Becker JT. Evolution of the diagnostic criteria for degenerative and cognitive disorders. *Curr Opin Neurol*. 2011 Dec;24(6):532-41.
 103. Zhao W, Wang X, Yin C, He M, Li S, Han Y. Trajectories of the Hippocampal

- Subfields Atrophy in the Alzheimer's Disease: A Structural Imaging Study. *Front Neuroinform.* 2019;13:13.
104. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev.* 1991;12(2):118-134.
105. Phan TX, Malkani RG. Sleep and circadian rhythm disruption and stress intersect in Alzheimer's disease. *Neurobiol Stress.* 2018 Oct 17;10:100133.
106. Pomara N, Stanley M, Rhiew HB, Bagne CA, Deptula D, Galloway MP, Tanimoto K, Verebey K, Tammenga CA. Loss of the cortisol response to naltrexone in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 1988 Apr 1;23(7):726-33.
107. Murialdo G, Barreca A, Nobili F, Rollero A, Timossi G, Gianelli MV, Copello F, Rodriguez G, Polleri A. Relationships between cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and insulin-like growth factor-I system in dementia. *J Endocrinol Invest.* 2001 Mar;24(3):139-46.
108. Carroll KF, Nestel PJ. Diurnal variation in glucose tolerance and in insulin secretion in man. *Diabetes.* 1973;22(5):333-348.
109. Ruiter M, La Fleur SE, van Heijningen C, van der Vliet J, Kalsbeek A, Buijs RM. The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and by feeding behavior. *Diabetes.* 2003;52(7):1709-1715.
110. Gil-Lozano M, Mingomataj EL, Wu WK, Ridout SA, Brubaker PL. Circadian secretion of the intestinal hormone GLP-1 by the rodent L cell. *Diabetes.* 2014;63(11):3674-3685.
111. Jacobi D, Liu S, Burkewitz K, Kory N, Knudsen NH, Alexander RK, Unluturk U, Li X, Kong X, Hyde AL, Gangl MR, Mair WB, Lee CH. Hepatic Bmal1 Regulates Rhythmic Mitochondrial Dynamics and Promotes Metabolic Fitness. *Cell Metab.* 2015 Oct 6;22(4):709-20.
112. Lee J, Kim MS, Li R, Liu VY, Fu L, Moore DD, Ma K, Yechoor VK. Loss of Bmal1 leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in β -cells. *Islets.* 2011 Nov-Dec;3(6):381-8.
113. Versace S, Pellitteri G, Sperotto R, Tartaglia S, Da Porto A, Catena C, Gigli GL, Cavarape A, Valente M. A State-of-Art Review of the Vicious Circle of Sleep Disorders, Diabetes and Neurodegeneration Involving Metabolism and Microbiota Alterations. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 25;24(13):10615.
114. Janoutová J, Machaczka O, Zatloukalová A, Janout V. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A review. *Cent Eur J Public Health.* 2022 Sep;30(3):139-143.
115. Biessels GJ, Kamal A, Ramakers GM, Urban IJ, Spruijt BM, Erkelens DW, Gispen WH. Place learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 1996 Sep;45(9):1259-66.
116. Austad SN, Ballinger S, Buford TW, Carter CS, Smith DL Jr, Darley-Usmar V, Zhang J. Targeting whole body metabolism and mitochondrial bioenergetics in the drug development for Alzheimer's disease. *Acta Pharm Sin B.* 2022 Feb;12(2):511-531.
117. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019;20:148-160. doi: 10.1038/s41583-019-0132-6.
118. Yu JH, Han K, Park S, Cho H, Lee DY, Kim JW, Seo JA, Kim SG, Baik SH, Park YG, Choi KM, Kim SM, Kim NH. Incidence and Risk Factors for Dementia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Diabetes Metab J.* 2020 Feb;44(1):113-124.
119. Hayden MR. Type 2 Diabetes Mellitus Increases The Risk of Late-Onset Alzheimer's Disease: Ultrastructural

- Remodeling of the Neurovascular Unit and Diabetic Gliopathy. *Brain Sci.* 2019 Sep 29;9(10):262.
120. Sędzikowska A, Szablewski L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 15;22(18):9987.
121. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8152-8161.
122. Kumar V, Kim SH, Bishayee K. Dysfunctional Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease Onset and Potential Pharmacological Interventions. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 23;23(17):9540.
123. Leclerc M, Bourassa P, Tremblay C, Caron V, Sugère C, Emond V, Bennett DA, Calon F. Cerebrovascular insulin receptors are defective in Alzheimer's disease. *Brain.* 2023 Jan 5;146(1):75-90.
124. Wan Y, Gao W, Zhou K, Liu X, Jiang W, Xue R, Wu W. Role of IGF-1 in neuroinflammation and cognition deficits induced by sleep deprivation. *Neurosci Lett.* 2022 Apr 17;776:136575.
125. Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging.* 2006 Feb;27(2):190-8.
126. Zhao N, Liu CC, Van Ingelgom AJ, Martens YA, Linares C, Knight JA, Painter MM, Sullivan PM, Bu G. Apolipoprotein E4 Impairs Neuronal Insulin Signaling by Trapping Insulin Receptor in the Endosomes. *Neuron.* 2017 Sep 27;96(1):115-129.e5.
127. De la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep.* 2009 Aug 31;42(8):475-81.
128. Li Y, Shao L, Mou Y, Zhang Y, Ping Y. Sleep, circadian rhythm and gut microbiota: alterations in Alzheimer's disease and their potential links in the pathogenesis. *Gut Microbes.* 2021 Jan-Dec;13(1):1957407.
129. Liang X, Bushman FD, FitzGerald GA. Time in motion: the molecular clock meets the microbiome. *Cell.* 2014 Oct 23;159(3):469-70.