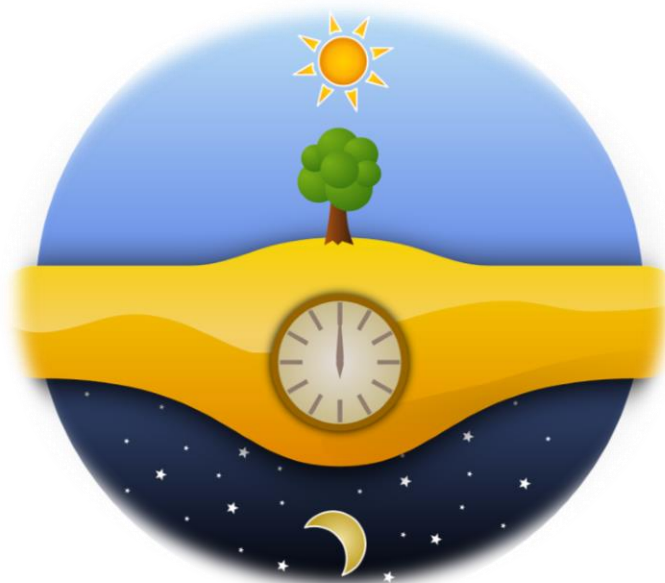


**CRONOBIOLOGÍA. ALTERACIÓN DE LOS RITMOS
BIOLÓGICOS Y OBESIDAD**

Livia Balaguer Bañeras

TRABAJO FINAL DE GRADO BIOTECNOLOGÍA



Tutor académico: Manuel Suárez Recio, Bioquímica y Biotecnología

manuel.suarez@urv.cat

Junio 2021

Yo, Livia Balaguer Bañeras con DNI "73106796-P", soy conocedora de la guía de prevención del plagio en la URV (Prevención, detección y tratamiento del plagio en la docencia: guía para estudiantes aprobada en julio del 2017) (<http://www.urv.cat/ca/vidacampus/serveis/crai/que-us-oferim/formacio-competencies-nuclears/plagi/>) y afirmo que este TFG no constituyen ninguna de las conductas consideradas como plagio por la URV.

Tarragona, 7 de junio de 2021

Firma

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Livia Balaguer Bañeras', written over a horizontal line.

Índice

1. Abstract	4
2. Keywords	5
3. Abreviaturas	5
4. Introducción	7
5. Objetivos.....	8
6. Metodología de la revisión bibliográfica	8
7. Fundamentos, mecanismos y consecuencias de la alteración de los ritmos biológicos	10
7.1. Los ritmos biológicos	10
7.2. Mecanismo molecular y genes implicados	12
7.3. Disrupción de los ritmos y generación de enfermedades.....	15
7.4. Tipos de alteraciones y consecuencias en el metabolismo.....	17
7.5. Crono-disrupción y obesidad.....	23
7.6. Reversibilidad.....	28
8. Estudios de intervención en humanos: resultados y discusión.....	33
9. Conclusiones.....	40
10. Referencias bibliográficas.....	41
11. Autoevaluación.....	44
Anexos.....	45

1. Abstract

The human circadian system anticipates and adapts to daily environmental changes to optimize its behaviour based on the time of day. It is mainly composed of a central clock, the suprachiasmatic nucleus (SCN), located in the anterior hypothalamus region, and peripheral clocks distributed in the different organs of the body. The SCN is mostly synchronized every 24 hours by the light / dark cycle.

The eating / fasting and sleep / deprivation cycles are the main time signals for clocks in peripheral tissues. Alignment of feeding / fasting oscillators with metabolic changes regulated by the internal clock optimizes metabolism. In turn, eating at inappropriate time of the day, as well as sleep or lifestyle disorders (jet-lag, social jet-lag, stress ...) disrupts the organization of the circadian system and contributes to generate adverse metabolic consequences, developing chronic diseases like obesity.

The *Clock* genes, together with the expression of various hormones and proteins, are responsible for regulating the SCN. Therefore, their alteration is directly related to the generation of pathologies associated with metabolic disorders.

In the bibliographic search 245 articles were obtained, from which 30 were finally selected to carry out the work. Through this search and the analysis of the published results, a clear relationship between the disruption of circadian rhythms and the appearance of obesity has been observed. This fact is supported by several *in vivo* studies, carried out in experimental animal models. However, there is a lack of interventional studies in humans that may help to discover how the internal biological clock works and the clear potential impact it may have on human health.

El sistema circadiano se anticipa y se adapta a los cambios ambientales diarios para optimizar su comportamiento según la hora del día. Está compuesto principalmente por un reloj central, el núcleo supraquiasmático (SCN), ubicado en la región anterior del hipotálamo, y relojes periféricos distribuidos en los diferentes órganos del cuerpo. El SCN se sincroniza principalmente cada 24 horas mediante el ciclo de luz / oscuridad.

Los ciclos de alimentación / ayuno y sueño / delirio son las principales señales de tiempo para los relojes en los tejidos periféricos. La alineación de los ciclos de alimentación / ayuno con los cambios metabólicos regulados por el reloj interno, optimizan el metabolismo. A su vez, la alimentación en momentos inapropiados del día, así como trastornos en el sueño o el estilo de vida (jet-lag, social jet-lag, estrés...) interrumpe la

organización del sistema circadiano y contribuye a generar consecuencias metabólicas adversas, desarrollando enfermedades crónicas como la obesidad.

Los genes *Clock* junto con la expresión de diversas hormonas y proteínas, son los encargados de regular el SCN, por tanto, su alteración está relacionada de forma directa a la generación de patologías asociadas a desordenes metabólicos.

La presente revisión bibliográfica consta de 245 artículos de los cuales 30 han sido seleccionados finalmente para realizar el trabajo. A través de la búsqueda y el análisis de los resultados de las publicaciones, se ha observado una clara relación entre la disrupción de los ritmos circadianos y la aparición de obesidad. Este hecho se ve sustentado por diversos estudios *in vivo* llevados a cabo en animales modelo de experimentación. Sin embargo, faltan estudios intervencionales en humanos que ayuden a descubrir cómo funciona en su totalidad el reloj biológico interno y el potencial impacto que puede tener de forma clara en la salud humana.

2. Keywords

'biological clock', 'circadian rythm', 'chronodisruption', 'misalignement', 'obesity'

3. Abreviaturas

1. ECNT – Enfermedades crónicas no transmisibles
2. SCN – Núcleo supraquiasmático (del inglés 'supraquiasmatic nucleus')
3. TTFL – Bucle de retroalimentación transcripcional-traducciona (del inglés 'transcriptional and traductional feedback loop')
4. VIP – Péptido intestinal vasoactivo (del inglés 'vasoactive intestinal peptide')
5. GRP – Péptido liberador de gastrina (del inglés 'gastring-releasing peptide')
6. AVP – Arginina vasopresina (del inglés 'arginine vasopessin')
7. PVN – Núcleo paraventricular (del inglés 'paraventricular nucleus')
8. *Per* – Gen periodo
9. *Cry* – Gen criptocromo
10. CCG – Genes controlados por el reloj (del inglés, 'clock controlled genes')
11. AB – Ácidos biliares
12. TG –Triacilglicéridos
13. IMC – Índice de masa corporal
14. SWD – Trastorno del sueño en el trabajo por turnos (del inglés 'shift work sleep disorder')

15. CRSD – Trastorno del ritmo circadiano del sueño (Circadian Rhythm Sleep Disorders')
16. HFD – Obesidad inducida por dieta alta en grasas (del inglés, 'high-fat diet')

4. Introducción

La mayoría de las especies, desde cianobacterias hasta humanos, han evolucionado de forma biológica desarrollando relojes endógenos capaces de anticiparse a variaciones exógenas que se producen de forma cíclica. Esta habilidad de anticiparse a los ritmos ambientales regulares promueve la supervivencia y la generación de un rendimiento óptimo.

Debido a que la rotación de la tierra alrededor del eje es de 24 horas, la mayoría de organismos del planeta están sujetos a previsible fluctuaciones de luz y temperatura (1). Se puede decir, por tanto, que nuestra fisiología y funciones internas (regulación del sueño, metabolismo, sistema inmunológico, etc.) están íntimamente relacionadas con la geofísica (2). Aunque dichos comportamientos adaptativos fueron estudiados anteriormente, no fue hasta 1959 cuando Franz Halberg acuñó el término 'ritmo circadiano' para referirse a los ritmos diarios endógenos que se generaban en el organismo aproximadamente cada 24h. La ciencia encargada de estudiar estos ritmos biológicos se denomina cronobiología y a través de ella se analiza el papel que ejercen los ritmos circadianos en el organismo, los genes y las rutas implicadas en su regulación (1).

Actualmente, existen estudios que sugieren que la interrupción o desincronización interna del sistema circadiano, conocido como 'crono-disrupción', puede contribuir al desarrollo de ciertas enfermedades y desórdenes metabólicos como la obesidad, hipertensión, diabetes, etc (3). Como ya sabemos, la obesidad se ha convertido en uno de los problemas más graves de la salud pública en el siglo XXI, la morbilidad y mortalidad asociada a dicha enfermedad continúa en aumento. Factores endógenos, como es la genética y exógenos tales como la dieta y la actividad física, presentan un papel importante en el desarrollo y en el tratamiento de patologías como esta (4).

En humanos, los hábitos sociales actuales, como la reducción del tiempo de sueño, la irregularidad inter-diaria del sueño-vigilia causado por el jet-lag y el jet-lag social, el trabajo por turnos, el aumento de la exposición a la luz brillante durante la noche, o el elevado consumo de "snacks", son factores que actúan sobre el cerebro induciendo la pérdida de la "percepción" de los ritmos internos y externos (4).

La investigación bibliográfica del presente trabajo de fin de grado se basa en la hipótesis de que la alteración de los ritmos de expresión de los genes *Clock* en los ritmos circadianos, está estrechamente relacionada con la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad (3).

5. Objetivos

Tal y como se ha visto en la introducción, existe una clara relación entre cronodisrupción y generación de enfermedades metabólicas.

El objetivo principal del presente proyecto es evaluar la relación entre la alteración de ritmos biológicos y la aparición de enfermedades crónicas no transmitibles (ECNT).

Para llevarlo a cabo se han establecidos los siguientes objetivos específicos:

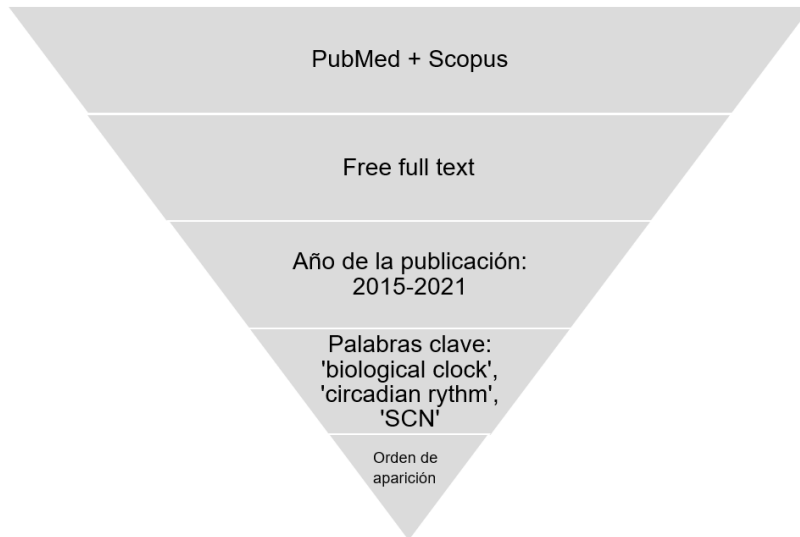
- Objetivo específico 1: hacer una búsqueda bibliográfica de artículos científicos centrados en cómo repercute la alteración de los ritmos biológicos en la generación de obesidad.
- Objetivo específico 2: filtrar los artículos por categorías según el tipo de causa y alteración que provoca.
- Objetivo específico 3: analizar y comparar de forma crítica los mismos, así como discutir los resultados obtenidos en los diferentes estudios. Interrelacionar los contenidos para ver la causalidad. Desarrollar la conclusión.

6. Metodología de la revisión bibliográfica

Las bases de datos utilizadas para llevar a cabo la búsqueda de información han sido Scopus y PubMed. La búsqueda de los artículos ha sido realizada en el periodo que incluye desde noviembre del 2020 hasta mayo del 2021.

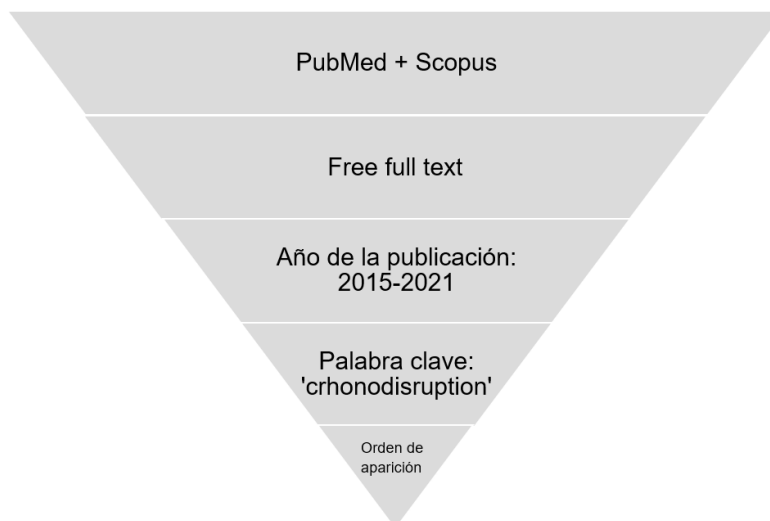
Se han tenido en cuenta los criterios de selección y cribaje que aparecen descritos en la **Figura 1** y **Figura 2**. Debido a que el trabajo se estructura en dos partes interrelacionadas entre sí, se han realizado dos búsquedas generales diferentes cambiando las palabras clave. Además de los resultados obtenidos en las diferentes búsquedas, se ha consultado alguna cita de las que aparecen en las bibliografías de los propios artículos.

Una vez eliminadas las entradas repetidas entre las búsquedas uno y dos, se procedió a leer los resúmenes de los artículos en orden de aparición, escogiendo los que se adaptaban mejor a la temática del trabajo.



Búsqueda 1 → 200 resultados

Figura 1. Criterios de la búsqueda 1



Búsqueda 2 → 45 resultados

Figura 2. Criterios de la búsqueda 2

Además, para generar la **Tabla 1** y la **Tabla 2**, se ha usado como palabras clave 'human' y de forma individual los diferentes tipos de alteraciones ('jet-lag', 'social jet-lag', 'night shift work', 'meal times' y 'sleep disorders'), obteniendo resultados específicos de estudios intervencionales realizados en humanos para cada tipo de alteración.

Artículos consultados a partir de la bibliografía existente en la búsqueda general: 4

Bibliografía total consultada: 30 artículos (22 de los cuales con fecha de publicación igual o posterior a 2015)

7. Fundamentos, mecanismos y consecuencias de la alteración de los ritmos biológicos

7.1. Los ritmos biológicos

Existen principalmente dos tipos de ritmos biológicos; circadianos (cada 24h) y circanuales (correspondientes a cada estación del año) (5). En este marco, la luz juega un papel fundamental en los cambios más relevantes que afectan a las vías de señalización fisiológicas y metabólicas, que a su vez impulsan el comportamiento de los organismos (6). Además, la luz también modula comportamientos específicos estacionales como la reproducción, la migración, hibernación, germinación o floración según el período y el organismo. La presencia de ritmos endógenos ha sido claramente una ventaja evolutiva conocida a partir de las cianobacterias, que representan el grupo de organismos más primitivos con este tipo de regulación (7). De este modo, el sistema de reloj circadiano se ha mantenido ampliamente en muchas especies, desde procariontes hasta mamíferos.

"Circadian" significa "alrededor de un día" en latín, y por lo tanto "ritmo circadiano" se refiere a un ciclo de aproximadamente 24 horas. La tierra gira una vez cada 24 horas y el sistema biológico ha evolucionado para ajustar funciones y comportamiento a este ciclo con el objetivo de utilizar eficientemente la luz solar, por ejemplo, para realizar la fotosíntesis en el caso de plantas y cianobacterias o para obtener alimento en el caso de animales (8). Una de las características más importantes del sistema circadiano es que puede mantenerse endógenamente a lo largo del tiempo bajo oscuridad constante y sin estímulos externos, lo que sugiere que los organismos tienen sus propios relojes internos que se autorregulan de forma autónoma (9).

Para conocer qué parte del cerebro es la encargada de regular el reloj biológico interno, en 1972, Moore y Eichler investigaron los efectos de destruir el núcleo supraquiasmático (SCN, del inglés 'suprachiasmatic nucleus') en el hipotálamo de rata. Los resultados revelaron la pérdida de los ciclos de sueño-vigilia y ritmos de cortico-esterona. Desde entonces, el SCN se considera como la ubicación clave del reloj biológico interno en los mamíferos (8).

El sistema circadiano consta de dos partes: un reloj central principal ubicado en el SCN del hipotálamo (**Figura 3**) y una serie de relojes periféricos ubicados en prácticamente todos los demás tejidos del cuerpo, incluido el hígado, el páncreas, tracto gastrointestinal, músculo esquelético y tejido adiposo. Se cree que el reloj central regula el metabolismo a través de factores difusibles como las hormonas (principalmente

cortisol y melatonina) y proyecciones sinápticas (incluso a través del sistema nervioso autónomo). Los tejidos periféricos integran estas señales del reloj con factores ambientales y de comportamiento (incluida la luz, el sueño, la actividad física y la alimentación) y sus propios ritmos autónomos para regular el metabolismo de manera armónica (10).

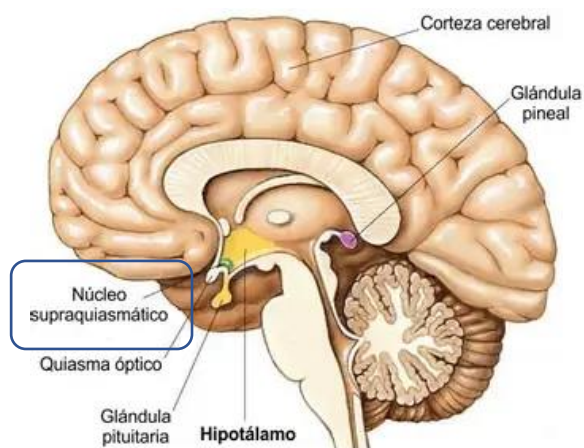


Figura 3. Ubicación núcleo supraquiasmático (SCN) en el cerebro (11).

Los ritmos intracelulares autónomos se mantienen a nivel molecular mediante los genes reloj, conocidos como genes *Clock*, y proteínas que forman un bucle de retroalimentación transcripcional-traducciona (TTFL, del inglés 'transcriptional and translational feedback loop'). El TTFL opera en un ciclo de aproximadamente 24 horas, activando una cascada rítmica de eventos transcripcionales y postrcripcionales que involucran a miles de genes diana. En total, alrededor del 10% de las transcripciones genéticas exhiben periodicidad circadiana y, además, un número aún mayor de proteínas sufren oscilaciones derivadas de ritmos circadianos en los niveles postrcripcionales y postraduccionales (10).

El SCN, por tanto, se considera el marcapasos central del sistema de cronometraje circadiano y regula la mayoría de los ritmos circadianos del cuerpo (12).

A nivel estructural, el SCN consta principalmente de dos núcleos compuestos por aproximadamente 10.000 neuronas, ubicadas encima del quiasma óptico (**Figura 3**). Este a su vez, se divide en subregiones de "núcleo" y "caparazón" formadas por:

- Péptido intestinal vasoactivo (VIP, del inglés 'vasoactive intestinal peptide')
- Péptido liberador de gastrina (GRP, del inglés 'gastrin-releasing peptide')
- Núcleo del receptor de retina
- Células que expresan arginina vasopresina (AVP, del inglés 'arginine vasopressin cells') (13).

La expresión y ubicación de las neuronas del núcleo y caparazón que contienen VIP, GRP y AVP, se ha demostrado de manera consistente en muchas especies de mamíferos, lo que sugiere la importancia de estos neuro-péptidos para mantener el ritmo circadiano. En la subregión central, VIP aumenta durante el período de oscuridad, mientras que GRP aumenta durante el período de luz (12). En estudios con animales, los niveles de GRP aumentan durante la mañana y alcanzan su punto máximo alrededor del mediodía. VIP y su receptor, VPAC2, forman la vía de señalización clave en el SCN que controla los ritmos circadianos diarios y mantiene la sincronización interna del núcleo supraquiasmático. Las neuronas AVP de la subregión "caparazón" se proyectan hacia el núcleo paraventricular (PVN, del inglés 'paraventricular nucleus'). Son las encargadas de coordinar los órganos implicados en la alimentación con el horario habitual de ingesta de alimento durante el día (12).

El SCN es muy complejo estructuralmente y en su regulación, siendo esta la principal causa por la cual todavía no hay un conocimiento exhaustivo sobre su funcionamiento. En el mecanismo de acción intervienen gran cantidad de péptidos señal, genes y hormonas. Las neuronas del SCN contienen un mecanismo de reloj basado en la transcripción autónoma de células, pero, a su vez, las interacciones a nivel de organismo sincronizan gran cantidad de neuronas creando un temporizador diario robusto y perfectamente coordinado (14).

7.2. Mecanismo molecular y genes implicados

Los ritmos circadianos aseguran que todos los procesos preestablezcan valores máximos y mínimos de funcionalidad a lo largo del día (5). El SCN recibe información claro-oscuro directamente a través del tracto retinal-hipotalámico y organiza las vías que involucran funciones neuronales y hormonales. El sistema circadiano en mamíferos ha sido bien estudiado durante las dos últimas décadas (9), y actualmente se acepta que el mecanismo molecular que impulsa los ritmos biológicos se compone principalmente de un conjunto de dos bucles transcripcional-traduccionales de retroalimentación negativa entrelazado entre sí, CLOCK y BMAL1. El heterodímero CLOCK / BMAL1 es el reloj central común en todas las células y es el encargado de estimular la actividad transcripcional de los genes *Per* (*Per1*, *Per2*, *Per3*) y *Cry* (*Cry1*, *Cry2*) (15), actuando como un activador transcripcional (16). Por otro lado, en el cerebro y células periféricas, tenemos un segundo heterodímero PER / CRY que funciona como un bucle de retroalimentación negativa de la expresión transcripcional de los genes *Clock* / *Bmal1*, es decir, actúa como represor.

Existen también, otros dos bucles de retroalimentación negativa, *Ror-α* y *Rev-erba*, cuyas expresiones están reguladas por CLOCK / BMAL1. *Ror-α* y *Rev-erba* actúan como activadores e inhibidores de *Bmal1*, respectivamente (**Figura 4**) (5)

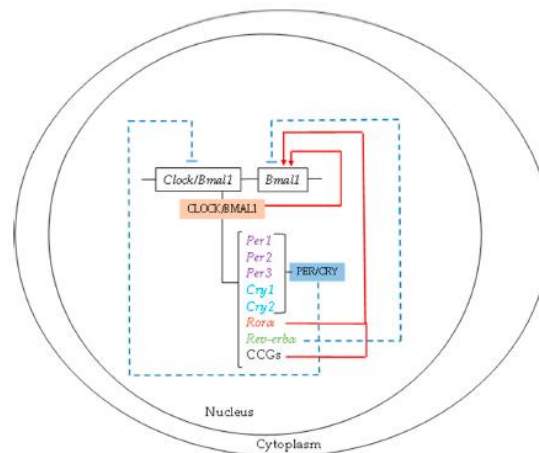


Figura 4. Mecanismos moleculares de los ritmos biológicos. El heterodímero CLOCK / BMAL1 compone el reloj central en todas las células y estimula la actividad transcripcional de los genes *Per* y *Cry*, cuyo heterodímero PER/CRY actúa como un bucle de retroalimentación negativa de la expresión transcripcional de *Clock / Bmal1*. Los dos bucles de retroalimentación de la expresión de *Rora* y *Rev-erba* están regulados por CLOCK / BMAL1 (5).

Por tanto, los principales genes del bucle de retroalimentación transcripcional-traduccion del reloj son *Bmal1*, *Clock*, *Per1/2/3* y *Cry1/2* (**Figura 5**). En los mamíferos, el heterodímero CLOCK / BMAL1, es activador transcripcional y juega un papel positivo en la activación de los genes *Per* y *Cry* a través de una secuencia promotora específica conocida como E-box (9). Después del transporte al núcleo, los complejos de proteínas PER / CRY, a su vez, reprimen la actividad CLOCK / BMAL1 durante el periodo nocturno, creando así un ciclo de retroalimentación negativa en el que las proteínas PER / CRY se degradan progresivamente generando un nuevo ciclo (16). Estas proteínas son rítmicamente expresadas durante un período de 24 h (9).

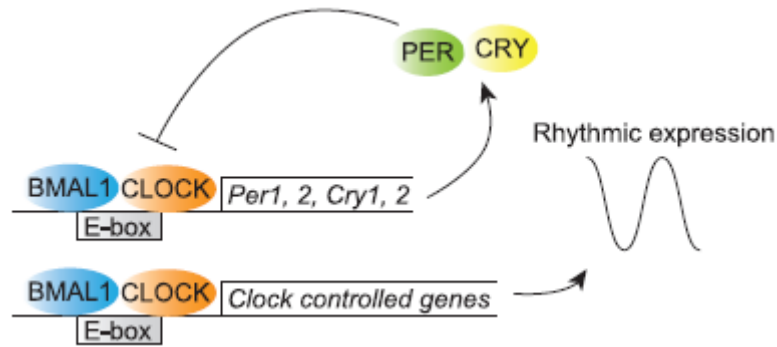


Figura 5. Diagrama del ciclo de retroalimentación del ritmo circadiano (9)

Por otro lado, el bucle de proteínas CLOCK / BMAL1 induce la transcripción de ‘genes controlados por el reloj’, estos genes son conocidos como ‘CCG’ (del inglés, clock controlled genes). La actividad de este bucle determina la expresión del ritmo circadiano de estos CCG y, por tanto, los ritmos celulares metabólicos y funcionales (5). Esta regulación transcripcional, tal como ya se ha descrito anteriormente, induce una expresión rítmica de aproximadamente un 10% de todos los genes en cada célula periférica (9).

También existe un bucle epigenético que se basa en relaciones recíprocas entre relojes moleculares, sensores y reguladores metabólicos (17). Este bucle involucra sirtuina 1 (SIRT1), nicotinamida fosforribosiltransferasa (Nampt) y nicotinamida dinucleótido de adenina (NAD⁺). *Nampt*, un gen CCG sobreexpresado por CLOCK / BMAL1, aumenta la concentración intracelular de NAD⁺ con la consiguiente activación de SIRT1, que induce la desacetilación de la proteína BMAL1 e histonas, suprimiendo la actividad transcripcional del heterodímero CLOCK / BMAL1 (5).

Además de NAD, existen otros componentes bioquímicos intracelulares importantes con función reguladora: la proteína quinasa activada por monofosfato (AMPK) y el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Por ejemplo, AMPK, fosforila y desestabiliza CRY1 en células periféricas e interactúa con SIRT1 que modulará factores de transcripción, incluyendo PER 2 (17).

Existen CCG específicos según el tipo de célula, por lo tanto, el reloj molecular controla la funcionalidad y metabolismo de las células a través de CCG mediante vías metabólicas o factores de transcripción y receptores nucleares, que inducen la expresión de enzimas y otros factores metabólicos. La luz es la encargada de regular todos estos procesos, desencadenando la activación de diferentes vías de señalización en el organismo (**Figura 6**). En este sentido, la melatonina juega un papel fundamental durante el ciclo de oscuridad, ‘apagando’ el metabolismo del ciclo de luz (5).

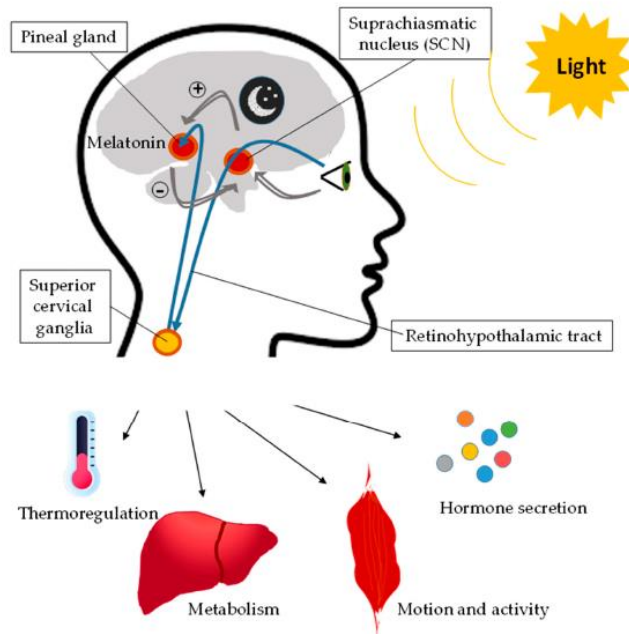


Figura 6. Efecto de la luz sobre los ritmos biológicos. La luz regula los ritmos biológicos mediante la activación del SCN, que a su vez activa los ganglios cervicales superiores, que desencadenarán diferentes vías de señalización en el cuerpo, como las vías que modulan la termorregulación, el metabolismo, movimiento, actividad y secreción hormonal. En el período oscuro, la glándula pineal sintetiza melatonina, que inhibe la acción del núcleo supraquiasmático.(5)

7.3. Disrupción de los ritmos y generación de enfermedades

El tiempo (fase) de cada ritmo circadiano está determinado por factores externos e internos en un proceso conocido como 'arrastre'. El reloj central es impulsado principalmente por la luz, mientras que los relojes presentes en los tejidos periféricos generan su ritmicidad a partir de la coordinación del reloj central, factores externos (incluida la luz, actividad física, alimentación y sueño) y los metabolitos secretados por los diferentes órganos del cuerpo, que actúan como señales químicas que inducen una respuesta en el organismo (10).

Actualmente, el momento de la ingesta de alimentos se ha convertido en uno de los factores externos o 'zeitgebers' (del alemán, 'dadores de tiempo') clave que establece la regulación de los relojes periféricos. Debido a que los dos sistemas (el reloj central y los relojes periférico) se coordinan conjuntamente mediante vías metabólicas interdependientes a través de diferentes estímulos, cada vez que sus respectivos 'zeitgebers' no están sincronizados, se produce una desalineación, provocando la interrupción del metabolismo (10) (**Figura 7**).

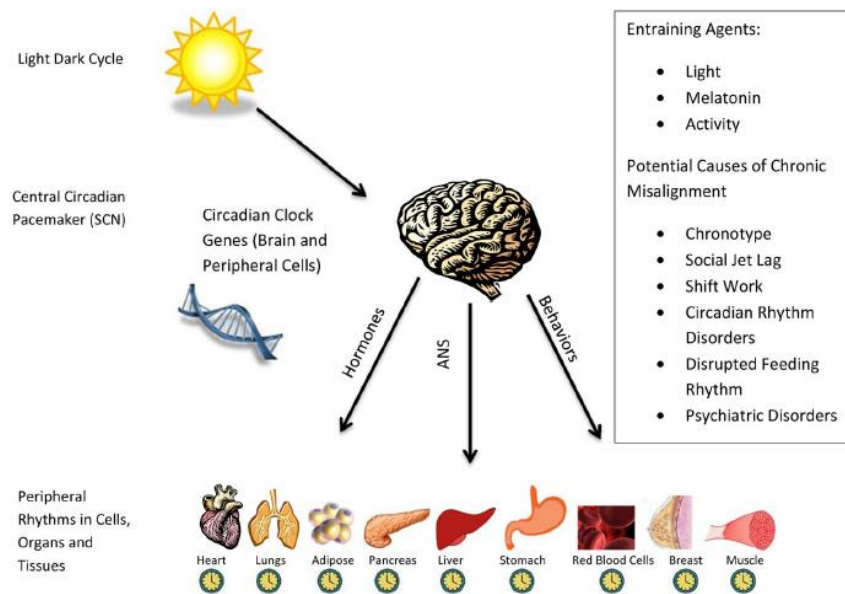


Figura 7. Representación de ritmos circadianos centrales y periféricos. Esta figura muestra la relación entre los ritmos circadianos central y periféricos. Los genes circadianos están presentes en todas las células del cuerpo. El ritmo circadiano central es generado por el SCN. El ciclo de luz / oscuridad es uno de los principales agentes de ‘arrastre’ del ritmo central. Los ritmos periféricos están presentes en células, órganos y sistemas de órganos. La coordinación entre los ritmos central y periférico no se comprende completamente, pero involucra vías hormonales, neurológicas y conductuales. La desalineación puede ocurrir cuando el ritmo central está desalineado con el ciclo de luz / oscuridad o cuando los ritmos central y periférico están desalineados (18).

La desalineación circadiana, conocida como ‘crono-disrupción’ (19) eleva el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas (10). Turek FW y col. (2005) (20) evaluaron la relación que existía entre el reloj circadiano y el metabolismo. Al realizar mutaciones dirigidas sobre los genes *Clock* en ratones, observaron una elevada predisposición a padecer obesidad. Además, estas alteraciones también provocaron disrupciones en el sueño y desarrollaron hiperfagia en las primeras etapas de crecimiento, lo que conllevó a la aparición de hiperlipidemia, hiperglucemia e hiperinsulinemia (16). Del mismo modo, disfunciones en los genes *Bmal1*, *Per* y *Cry* dieron como resultado obesidad y trastornos metabólicos. En estos estudios también se comprobó cómo afectaba la alteración o anulación de los diferentes relojes periféricos distribuidos por el cuerpo en el organismo, obteniendo como resultado que los relojes moleculares del tejido adiposo, páncreas, hígado, musculo esquelético y musculo liso, entre otros, quedaban notablemente

alterados en sus funciones, confirmando de manera notable el vínculo entre el metabolismo y el reloj biológico (16).

Está bien establecido, por tanto, que los mutantes en *Clock* y *Bmal1* dan como resultado un fenotipo metabólico anormal, caracterizado principalmente en obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2. Estos trastornos ocurren debido a hipoglucemia e hiperglucemia y tolerancia reducida a la glucosa en el páncreas, disminución dependiente del metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético y secreción anormal de ácidos grasos poliinsaturados de los adipocitos, que regulan los centros hipotalámicos del apetito (5). Dentro de este marco, aparece otra ciencia, la 'crono-nutrición' y a través de ella se evalúan, entre otros aspectos, las interacciones entre los ritmos biológicos y la nutrición y la relación entre estos factores y la salud humana. Esta ciencia estudia cómo se distribuye la energía, frecuencia y regularidad de las comidas a lo largo del día, la duración del periodo de alimentación, de qué tipo de alimentos se compone la dieta y la importancia relativa de estos factores para la salud metabólica junto con la predisposición a padecer enfermedades crónicas (21).

7.4. Tipos de alteraciones y consecuencias en el metabolismo

La globalización y el desarrollo de la tecnología ha evolucionado de manera radical en las últimas décadas. El estilo de vida urbano actual comprende hábitos alimentarios y horarios de trabajo inexistentes cien años atrás. El organismo intenta adaptarse a estos cambios, pero en la mayoría de los casos es complicado debido al elevado tiempo que necesita para ello. Existen muchos factores que afectan a la salud. Las causas de disrupción de los ritmos biológicos más habituales son **(Figura 8)**:

- El trabajo por turnos
- La escasez de sueño
- El estrés
- La escasez actividad física
- La edad
- La contaminación
- El jet-lag y jet-lag social
- La alimentación elevada en grasas

A continuación, se exponen algunas de las alteraciones que provocan crono-disrupción así como las consecuencias que podría llegar a suponer a corto y largo plazo (22).

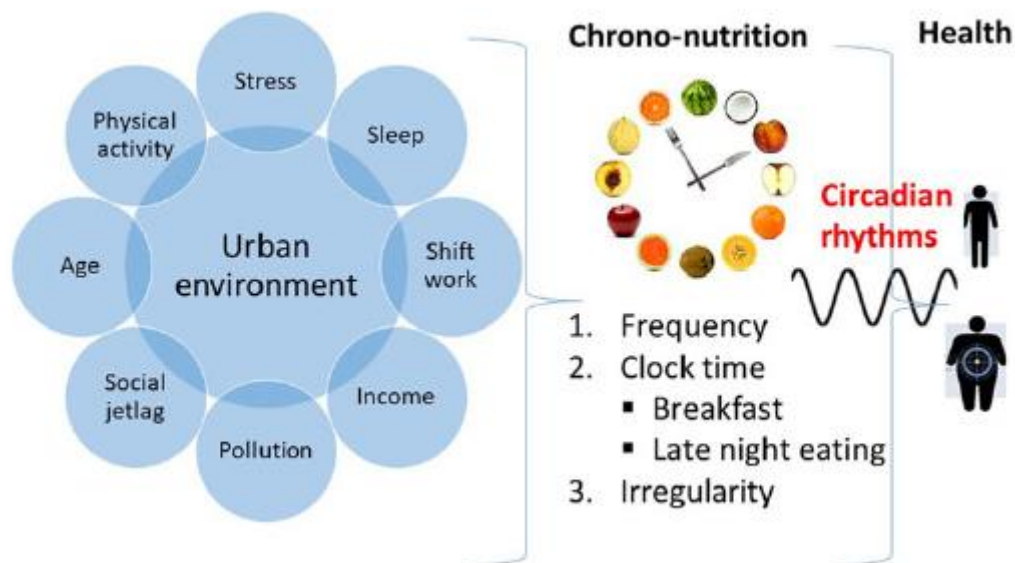


Figura 8. Ambiente urbano y los efectos en la crono-nutrición y la salud (22).

7.4.1. Trabajo por turnos y desórdenes del sueño

El trabajo por turnos es algo habitual en el siglo XXI. Las empresas utilizan esta metodología para conseguir producir materia de manera continua a lo largo de las 24h del día. A priori, lo que parece toda una ventaja económica, puede suponer un problema para los trabajadores, los cuales experimentan desfases en su reloj biológico dependiendo del turno que les toque. Aunque la mayoría de los trabajadores por turnos experimentan trastornos circadianos (trastorno del sueño en el trabajo por turnos (SWD, del inglés 'shift work sleep disorder') y reducción del sueño), no todos los trabajadores por turnos presentan síntomas (18). El SWD se caracteriza por la presencia de insomnio y somnolencia excesiva asociado temporalmente con un horario de trabajo que se produce durante el período habitual de sueño. El trabajo por turnos se define típicamente como el trabajo fuera del periodo horario que comprende desde las 7:00h a las 18:00h.

Existen otros tipos de trastornos del sueño, como es el caso del trastorno del ritmo circadiano del sueño (CRSD, del inglés, 'Circadian Rhythm Sleep Disorders') que se define como el horario de trabajo que se superpone con el tiempo del período de sueño habitual (entre las 22:00 y las 6:00 horas). Tanto el trabajo nocturno como las horas de inicio temprano en la mañana (antes de las 6 a.m.) se asocia con una reducción en las horas de sueño, que por lo general supone entre 1 y 4 horas menos por día en comparación con los trabajadores que no trabajan por turnos.

Aquellas personas con SWD tienen una duración de sueño más corta, peor calidad de descanso y desempeño en tareas de memoria, mayor prevalencia de úlceras gástricas y síntomas depresivos que los trabajadores por turnos sin SWD (18).

Existen evidencias que sugieren que el trabajo por turnos está asociado con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo, diabetes, obesidad, cáncer, hipertrigliciridemia y mala salud reproductiva. Se cree que la causa de estos malos resultados de salud en los trabajadores por turnos se debe a una combinación compleja de desalineación circadiana, pérdida crónica del sueño, mayor exposición a la luz por la noche, patrones de alimentación alterados, acceso restringido a alimentos saludables, aumento del tabaquismo y otros comportamientos que afectan la salud (18).

El trabajo por turnos se ha identificado como un factor de riesgo de cáncer, especialmente entre las mujeres, aunque existe una clara necesidad de realizar más investigaciones utilizando medidas de exposición prospectivas objetivas. *Grundy A y col (2013) (23)* mediante un estudio en Canadá, reportaron que el cáncer de mama y colorectal se asociaba, en un mayor riesgo, a las personas que ejercían trabajo por turnos. El mecanismo propuesto en estos estudios es una mayor exposición a la luz durante la noche, lo que resulta en niveles reducidos de melatonina endógena, que repercute de forma directa en la disfuncionalidad de los diferentes órganos del cuerpo (23). Las evidencias generadas en esta área fueron suficientes para que en 2007 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer identificara el trabajo por turnos como un posible carcinógeno (18).

7.4.2. Tipo de dieta y horario de la ingesta

Se ha descrito que la alteración circadiana podría surgir no solo de patrones de sueño alterados, desfase horario o polimorfismos de genes del reloj biológico, sino que también podría ser inducido por el momento de la ingesta de alimentos y los macronutrientes contenidos. Los relojes periféricos, especialmente, son muy sensibles a estas señales.

Aunque la fase en la que se encuentra el reloj central parece ser resiliente a perturbaciones externas tales como ritmos de temperatura o glucocorticoides, varias líneas de evidencia sugieren que el ciclo circadiano modula la homeostasis de nutrientes a través de una comunicación bidireccional entre los tejidos periféricos y el cerebro y que además, las señales metabólicas moduladas por la dieta, también podrían actuar sobre el SCN (16).

La crono-nutrición tiene gran relevancia cuando hablamos en términos de salud metabólica. Existen varios mecanismos subyacentes a considerar. Por un lado, cambios en los ritmos circadianos afectan a las funciones del metabolismo de los alimentos, incluyendo digestión, absorción y metabolismo energético a través de los principales genes del reloj biológico (*Bmal-1*, *Clock*, *Per1 / 2 / 3*, *Cry1 / 2*). En segundo lugar, el horario de las comidas afecta a la regulación del sistema. Por ejemplo, saltarse el desayuno aumenta el riesgo de obesidad, mientras que comer con regularidad se asocia con un riesgo reducido frente a la misma patología. Existen evidencias de que nutrientes específicos, como la glucosa, el etanol, la cafeína, la tiamina y el ácido retinoico pueden provocar un cambio de fase (es decir, avanzar o retrasar) en los ritmos circadianos (22).

Qian Xiao y col (2019) (24) observaron que, dependiendo del momento de la ingesta de un alimento, los organismos son más susceptibles a padecer obesidad. Un mayor porcentaje de la ingesta energética consumida por la mañana, dentro de las dos horas posteriores al despertar, se asoció con una disminución de un 50% en las probabilidades de tener sobrepeso u obesidad, en cambio, ingesta energética por la noche, dentro de las dos horas antes de acostarse, se asoció con un aumento de un 80% en la probabilidad de tener sobrepeso u obesidad. Además, al analizar los macronutrientes individuales por separado, una mayor ingesta de carbohidratos por la mañana se asoció con una reducción del 80% en las probabilidades de tener sobrepeso u obesidad, mientras que esta reducción fue del 60% para la ingesta de proteínas. Por otro lado, una mayor ingesta de carbohidratos por la noche se asoció con un aumento de más de 4 veces en las probabilidades de tener sobrepeso u obesidad, con un aumento similar para las proteínas. Estos datos concuerdan perfectamente con la regulación metabólica del organismo, en la que se observa como el punto máximo de actividad de los órganos involucrados en la absorción y metabolismo de los nutrientes, se encuentra en la primera mitad del día (10). El sistema circadiano se prepara para alimentarse durante la fase activa, es decir, prepara el cuerpo para la alimentación diurna. Las tasas de vaciamiento gástrico humano y motilidad gastrointestinal alcanzan su punto máximo durante la mañana, donde los ácidos biliares y los transportadores de nutrientes están en el máximo punto de actividad (17).

Mientras que el reloj central es impulsado principalmente por la luz, se ha demostrado que los relojes periféricos responden principalmente a la alimentación (17). El hígado es uno de los órganos principales que responde más rápidamente a este estímulo. A través de él se metaboliza glucosa, lípidos y proteínas. Es el órgano gluconeogénico más importante en mamíferos y se encarga del mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre.

El reloj circadiano sustenta los niveles adecuados de glucosa en circulación sincronizándolo con los mecanismos específicos de cada tejido, por tanto, el SNC controla de forma indirecta la alimentación y los ritmos de ayuno. Los órganos periféricos impulsan temporalmente programas de expresión génica para mantener los niveles fisiológicos de glucosa en sangre. Mukherji A y col (2019) (25) demostraron como la ablación de *Bmal1* en hepatocitos redujo la expresión de proteínas transportadoras de glucosa y por tanto, su disminución en sangre, sustentando el hecho de que el hígado tiene ritmicidad circadiana.

En cuanto al rendimiento, el hígado, presenta su valor máximo de 9:00-12:00 y su valor mínimo de 24:00 a 6:00 (10). La ingesta de alimentos fuera del horario activo, incentiva al desalineamiento y la disrupción del funcionamiento normal, por ejemplo, generando intolerancia a la glucosa. Se ha observado que el hígado experimenta 3 cambios importantes en el metaboloma circadiano:

- Pierde el ciclo de metabolitos, es decir, las sustancias producidas durante el metabolismo no se producen de forma ordenada, dando señales erróneas al organismo.
- No se generan metabolitos *de novo*, lo que conlleva que haya partes del organismo que no se activen.
- Se producen oscilaciones anormales entre los metabolitos existentes, dando lugar a activaciones o inhibiciones de cascadas de señalización que no corresponden al horario habitual (16).

Esta pérdida de ritmo debida a los cambios en los horarios de comida se asocia a una disminución en el reclutamiento de los promotores de los genes *Bmal1* y *Clock* (16).

Ocurre algo similar en el caso de la metabolización de los lípidos, las personas que sufren obesidad suelen tener mutaciones en los genes *Clock*, lo que agrava todavía más el problema, ya que suelen tener una mayor tendencia a padecer obesidad como consecuencia del elevado aumento del colesterol y los TG (triacilglicéridos) en sangre.

El hígado regula las enzimas directamente involucradas en el metabolismo de los lípidos y si este sufre alteraciones, la lipogénesis no se realiza de forma correcta (25). Además, la absorción intestinal de los lípidos requiere ácidos biliares (AB), sintetizados por los hepatocitos. Los AB actúan como módulos de señalización, controlando no solo los niveles de TG, sino también los del colesterol y la glucosa. Debido a que la síntesis de AB está controlada por un bucle de retroalimentación transcripcional controlada por los genes *Clock*, si estos están mutados, no se generará ritmicidad diurna de forma cooperativa con los órganos, aumentando por tanto, el riesgo de enfermedad (25).

7.4.3. Social jet-lag

Se teoriza que el cronotipo, o preferencia por el tiempo de los comportamientos de sueño y vigilia, contribuye a la desalineación circadiana en la población. Existen dos tipos de cronotipo: temprano (levantarse y acostarse pronto) y tardío (levantarse y acostarse tarde). Encuestas epidemiológicas demuestran que el cronotipo es una característica que varía según la edad y el género. Las mujeres muestran un cronotipo ligeramente más temprano que los hombres a lo largo de su vida. Los niños y los ancianos muestran un cronotipo más temprano y los adolescentes y adultos jóvenes muestran un cronotipo tardío (18). Tener un cronotipo tardío o temprano puede causar una desalineación cuando las preferencias del individuo por el sueño y la actividad están en desacuerdo con la semana laboral o el horario social típico (18). Existen evidencias de que el cronotipo está asociado con el momento de secreción de la melatonina y la temperatura corporal central, utilizándose a menudo estos dos parámetros como marcadores de tiempo circadiano. En este punto, resulta clave explicar el papel de la melatonina. La melatonina endógena, liberada por la glándula pineal en condiciones de oscuridad, suprime la señal del SCN y con ello, la ralentización de los órganos periféricos dirigidos por él. Como consecuencia, cambios en los hábitos originados por el social jet-lag, alterarán su secreción, provocando supresiones o activaciones en el SNC que no corresponderán al horario habitual.

Se define 'social jet-lag' como el cambio de horario entre los días laborales y los días libres, en el sentido de que la mayoría de las personas usan un despertador para levantarse más temprano los días laborales y dormir más los días libres del trabajo. En cierto sentido, el jet-lag social es una medida de desalineación entre el horario de trabajo del individuo y su horario interno. Los cronotipos tardíos son propensos a un mayor desfase horario social debido a la necesidad de ajustarse a un horario de trabajo convencional (18). *Roenneberg T* y col (2012) (26) realizaron un análisis con el objetivo de conocer como afectaba el social jet-lag en el IMC (índice de masa corporal). En el estudio participaron 65.000 individuos y los resultados mostraban como las personas con sobrepeso más afectadas por el social jet-lag tenían un IMC más alto de lo normal, aunque no se obtuvo relación entre los individuos de peso normal. El jet-lag social también se ha asociado con el tabaquismo, el consumo de alcohol y el consumo de cafeína.

Cabe destacar que este desajuste en el sueño entre los días laborables y los días libres está vinculado a un riesgo mayor de padecer enfermedades cardio-metabólicas, específicamente con componentes del control de la glucemia, lípidos séricos y

adiposidad. Además, lo más preocupante es que estos efectos persisten después de ajustar las variaciones en los parámetros del sueño (duración, eficiencia del sueño y calidad del sueño) y con ajustes adicionales para mejorar la salud de los participantes (en particular actividad física, ingesta calórica y consumo de alcohol) (27).

A nivel molecular, el reloj central ubicado en el SCN y los osciladores periféricos distribuidos por todo el cuerpo componen una red autosuficiente de bucles de retroalimentación transcripcional-traducciona que impulsan patrones de expresión de 24 horas de los genes *Clock*, tal y como ya se ha descrito. Varias regiones del cerebro tienen osciladores circadianos autónomos que se reincorporan a diferentes velocidades cuando son aislados y luego reexpuestos a señales de luz. Los resultados sugieren que una desalineación del tiempo de sueño biológico y socialmente influenciado es un factor adicional que contribuye al riesgo de desarrollar obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (27).

7.4.4. Jet-lag

El jet-lag es el resultado de una desalineación entre el reloj circadiano interno y el entorno externo como resultado de un desplazamiento a través de diferentes zonas horarias. Al igual que en el trabajo por turnos, no todos los viajeros experimentarán desfase horario o cumplirán los criterios para el CRSD. Los síntomas de este trastorno transitorio del ritmo circadiano del sueño son bastante similares al sufrido por el social jet-lag. Van desde dificultad para dormir, somnolencia diurna excesiva, malestar general, deterioro de la función diurna y malestar gastrointestinal. El grado de interrupción del sueño y somnolencia asociados con los viajes es variable, dependiendo, por ejemplo, del número de zonas horarias cruzadas, la dirección de viaje (este u oeste) y la edad. Actualmente, no hay estudios publicados sobre el impacto a largo plazo del jet-lag frecuente o crónico en enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad o trastornos de salud mental, aunque se prevé que los efectos sean similares a los producidos por el social jet-lag (18).

7.5. Crono-disrupción y obesidad

El aumento creciente del número de personas que presentan obesidad en el mundo supone un grave problema para salud pública, suponiendo una carga socioeconómica sustancial. Además, múltiples estudios epidemiológicos indican que la obesidad aumenta el riesgo de diabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (3).

Estudios intervencionales en humanos demuestran que la obesidad se asocia con alteraciones de los ritmos biológicos, como los que rigen el sueño y la ingesta de alimentos. Además, se ha demostrado que las personas que padecen obesidad retrasan la hora de dormir y tienen una duración del sueño más corta en comparación con las personas sanas (3).

Por otro lado, tal y como se ha descrito, la obesidad puede ser consecuencia de un ritmo de vida alterado, como el trabajo por turnos y alteraciones en los horarios de las comidas, pero estos parámetros no solo están asociados con el aumento del riesgo de obesidad, sino que también alteran el ritmo biológico. Estudios previos manifiestan que la exposición a la luz nocturna aumenta la secreción de insulina y GLP-1 después de las comidas y que la estimulación aguda del trabajo nocturno durante 4 días ralentiza el aumento de los niveles de glucosa en sangre y sensibilidad reducida a la insulina (3).

Estas interacciones han sido observadas recientemente por *Orihara K* y col (2020) (3) en ratones. Existen modelos de roedores que presentan obesidad y diabetes, como los ratones modelo ob / ob, ratones db / db, que son deficientes en la leptina y el receptor de leptina, respectivamente, ratones KK-Ay, que son ratones obesos y diabéticos independientes de la insulina y ratones con obesidad inducida por dieta alta en grasas (DIO) (HFD, del inglés 'high food diet') (DIO; obesidad inducida por dieta)

Estos ratones modelo obesos muestran una alteración de la biología de los ritmos, como el ritmo de la actividad locomotora, el ritmo de la ingesta de alimentos y los ritmos de expresión de los genes *Clock*. Los ratones obesos ob / ob muestran un cambio de fase, una disminución del ritmo del ciclo sueño-vigilia, ritmo de actividad locomotora, cantidad y amplitud de su actividad locomotora y gasto energético reducido significativamente en comparación con los ratones sanos. Además, los ratones db / db no muestran ritmicidad circadiana en la actividad locomotora, y su duración de la fase REM en el período de inactivación está disminuida, aunque su ritmo de expresión de los genes *Clock* en los relojes centrales y periféricos muestra ritmicidad circadiana. Por otro lado, los ratones KK-Ay y DIO obesos y diabéticos muestran un ritmo de expresión atenuado de los genes del *Clock* y genes diana *downstream* de los genes del reloj en el hígado y el sistema nervioso central. Por lo tanto, estos estudios indican que los ratones obesos, independientemente del modelo, muestran alteraciones del ritmo biológico y que algunos tipos de ratones modelo obesos desregulan los genes *Clock* y los ritmos de expresión de CCG.

Por el contrario, otros estudios han indicado que el ritmo biológico alterado, causado por alteraciones condicionadas por la luz, HFD o deficiencia de los genes *Clock*, también

aumentan el riesgo de obesidad (3). En ratas, el crónico avance del período de luz, aumenta el apetito y disminuye el metabolismo y el gasto energético, al mismo tiempo que promueve alteraciones significativas en los neuropéptidos, el metabolismo de los lípidos y la inflamación. Además, la alimentación de ratones con un HFD aumentó la ingesta de alimentos durante el período inactivo y disminuyó la ingesta de alimentos durante el período activo, lo que lleva a una reducción de la ritmicidad de la ingesta de alimentos.

Ha sido demostrado que la alimentación con HFD cambia la fase del gen del reloj y el ritmo de expresión de CCG en muchos órganos periféricos, perturbando los ritmos de fosforilación de los reguladores metabólicos y perjudicando el reclutamiento del heterodímero CLOCK/BMAL1. Por otro lado, diferentes investigaciones sugieren que las mutaciones o deleciones de los genes del reloj están relacionados con un metabolismo energético disfuncional. Los ratones con mutación *Cry* muestran disfunciones en secreción de insulina e hiperglucemia. Los ratones *Bmal1-KO* (knockout) presentan trastornos en el metabolismo de los lípidos, independiente de los componentes de los alimentos; un alto cociente respiratorio, lo que indica dificultad para utilizar los lípidos como fuente de energía y una menor secreción de insulina, en comparación con los ratones de tipo salvaje.

Por lo tanto, la interrupción del sistema del reloj circadiano, causada por condiciones de luz, HFD y deleción de genes, interactúa con el deterioro del sistema metabólico, lo que conlleva a la generación de obesidad (3).

La homeostasis metabólica es un componente esencial que regula el metabolismo energético, especialmente en el tejido adiposo. El tejido adiposo es un órgano metabólico central que regula la homeostasis energética de todo el cuerpo y funciona como un depósito de energía clave para otros órganos. Los tejidos adiposos secretan varias hormonas, citocinas y metabolitos que controlan el equilibrio energético sistémico regulando las señales de apetito del sistema nervioso central, así como la actividad metabólica en los tejidos periféricos. Por ejemplo, la leptina tiene receptores específicos en el hipotálamo y es liberada a través de los adipocitos. Esta hormona juega un papel clave en el metabolismo energético regulando el apetito y el consumo energético. En la termogénesis, la proteína UCP (desacoplamiento) inhibe la síntesis de ATP en las mitocondrias, lo que permite que la energía se consuma en forma de calor. La leptina aumenta el nivel de hormonas tiroideas implicadas en la termogénesis y la activación del sistema nervioso central simpático, lo que da como resultado una mayor formación de UCP y, por lo tanto, un mayor uso de energía (28). La liberación de leptina se produce

en un ciclo circadiano y los niveles séricos de hormona alcanzan su punto máximo durante la noche, por tanto, la alteración del equilibrio circadiano puede afectar indirectamente a la secreción de leptina y con ello a la termogénesis y la homeostasis energética.

Otra de las hormonas liberada por el hipotálamo con actividad diurna es la "hormona del crecimiento". Los niveles de la hormona del crecimiento alcanzan su punto máximo entre las 2:00 y las 4:00 am. Si la interferencia entre el ritmo circadiano y la hormona del crecimiento se interrumpe a través de los trastornos del sueño, esta no puede liberarse y alcanzar los niveles normales, provocando otras patologías (28).

Una de las hormonas más importantes es el cortisol, la cual es secretada por las glándulas suprarrenales. Regula muchos procesos metabólicos como la glucogenólisis, la lipólisis y la proteólisis. La cantidad y frecuencia de la secreción de cortisol se regula a través del ritmo circadiano. La concentración de cortisol en circulación alcanza un nivel máximo justo antes de despertarse por la mañana y disminuye gradualmente a lo largo del día. Alcanza su nivel más bajo durante el sueño después de la medianoche. Esta hormona regula los eventos metabólicos en el cuerpo aumentando el uso de glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos de las reservas de combustible endógenas. Por lo tanto, los niveles altos de cortisol funcionan como una hormona catabólica que reduce la masa corporal magra y muscular y aumenta el consumo de energía. Además, la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina varían a lo largo del día. En el curso natural del metabolismo, tanto la sensibilidad a la insulina como la secreción de insulina disminuyen por la noche (especialmente entre las 3:00 y las 5:00 am) en comparación con las horas de la mañana.

El metabolismo de la glucosa también está controlado por este proceso metabólico. En los procesos fisiológicos naturales del cuerpo, las hormonas que actúan como antagonistas de la insulina (especialmente la hormona del crecimiento) exhiben una actividad hiperinsulinémica debido a la disminución de la secreción de insulina entre las 3:00 y las 5:00 am, por lo que los niveles de azúcar en sangre vuelven a la normalidad. Esto se contrarresta con una secreción fisiológica adicional de insulina en individuos no diabéticos o no insulino dependientes. Por el contrario, cuando se altera la liberación de insulina, es posible que no se mitigue el efecto de la hormona del crecimiento liberada durante la noche, especialmente en pacientes diabéticos. Esto da lugar a un ritmo circadiano patológico, que puede provocar hiperglucemia matutina independientemente de los patrones de alimentación (28).

La melatonina es otra de las hormonas más importantes en la sincronización circadiana, tal y como ya se había descrito anteriormente. Esta hormona está involucrada en muchas regulaciones biológicas y fisiológicas del cuerpo. Es una hormona eficaz para el biorritmo humano (ritmo circadiano). Su función principal es mantener el reloj biológico central y ajustar el ritmo corporal. La síntesis y liberación de melatonina se estimula en la oscuridad, por la noche, mientras que la luz la suprime durante el día. Especialmente entre las 11:00 pm y las 5:00 am, la secreción de melatonina alcanza su punto máximo y su concentración sanguínea aumenta de 3 a 10 veces. Sin embargo, la exposición a la luz durante la noche hace que desciendan los niveles de melatonina plasmática (28).

El metabolismo de los lípidos también se ve afectado por las oscilaciones circadianas. Además, los estudios en ratones muestran que la absorción de colesterol y lípidos en la fase oscura es mayor que en la fase clara. Por ejemplo, los ácidos grasos no esterificados circulantes en los seres humanos son más altos durante la noche debido a una mayor actividad lipolítica. Además, los episodios de infarto de miocardio y el asma están asociados con el ciclo circadiano del metabolismo. Estos ataques alcanzan su punto máximo durante la noche o temprano en la mañana. En las primeras horas de la mañana, el sistema cardiovascular mejora en respuesta a la activación del nervio simpático y en las horas de la tarde, la presión arterial y la frecuencia cardíaca aumentan. Los ataques cardíacos, particularmente temprano en la mañana o en la noche, pueden ser causados por este ritmo diurno del sistema cardiovascular.

(Figura 9)

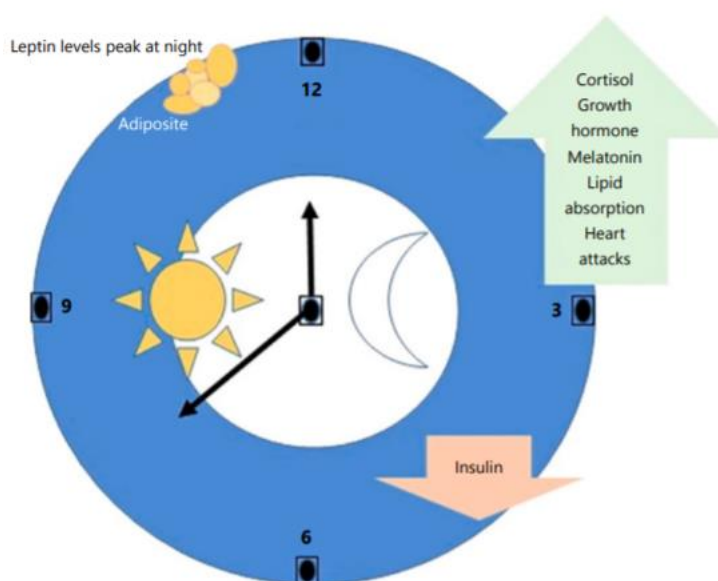


Figura 9. El ritmo diurno de las hormonas y algunos procesos metabólicos. La liberación de la hormona leptina se produce en un ciclo circadiano y los niveles séricos

de leptina alcanzan su punto máximo durante la noche. Los niveles de la hormona del crecimiento alcanzan su punto máximo entre las 02:00 y las 04:00 am. La concentración de cortisol en circulación alcanza un nivel máximo justo antes de despertarse por la mañana. Disminución de la secreción de insulina por la noche (especialmente entre las 03:00 y las 05:00 am). La síntesis y liberación de melatonina se estimula en la oscuridad durante la noche, mientras que la luz la suprime durante el día. La absorción de lípidos en la fase oscura es mayor que en la fase clara. Pico de infarto de miocardio por la noche o temprano en la mañana (28).

Tal y como se ha descrito, el metabolismo energético está regulado por muchas hormonas, enzimas y sistemas de transporte y el ritmo circadiano modula eficazmente su expresión, secreción y / o activación. Las vías metabólicas que proporcionan la homeostasis energética están coordinadas por metabolitos que proponen cambios y preparan de forma proactiva el entorno molecular, así como los sistemas de señalización aguda que responden instantáneamente a los cambios en los relojes circadianos (28). Los receptores hormonales, las interacciones entre genes y las reacciones de oxidación / reducción intracelular impulsan la regulación del metabolismo energético a nivel celular y su interrupción genera desalineamientos entre el reloj central y los relojes periféricos. Además, la hora de la comida y el efecto de los nutrientes afecta a la secreción de las diferentes hormonas, generando trastornos del sistema gastrointestinal y disfunciones en la liberación de energía por el tejido adiposo, originando problemas de obesidad.

Tal y como se ha explicado anteriormente, el trabajo por turnos, el desfase horario y la alteración del sueño potencian estas arritmias, revelando la correlación funcional entre los ritmos biológicos y los desórdenes metabólicos (28).

7.6. Reversibilidad

La crono-nutrición ha surgido como una rama de investigación centrado en el estudio de las interacciones entre los ritmos biológicos, la nutrición y el metabolismo. Específicamente, no implica solo cómo el momento de la ingesta de alimentos y los ritmos biológicos pueden afectar la salud, el metabolismo y la nutrición, sino también sobre cómo la nutrición (composición y tamaño de la comida) puede afectar nuestro sistema de reloj interno (5). La mayoría de los estudios clínicos llevados a cabo en este campo se han centrado principalmente en los efectos del horario de ingesta de las comidas. En este sentido, se ha observado que los patrones de horarios de las comidas, como saltarse el desayuno, consumir comidas más energéticas por la noche, y una mayor frecuencia de comidas y refrigerios están vinculadas con mayor riesgo de sobrepeso u obesidad y con efectos metabólicos adversos en humanos, tal y como se

ha descrito anteriormente. Sin embargo, en los últimos años, varios estudios han aportado nuevos conocimientos. Las alteraciones del ritmo circadiano conducen a aumento de los niveles de glucosa e insulina, así como aumento de la presión arterial, disminución de los niveles de leptina, deficiencia en el sueño y alteración del ritmo de secreción de cortisol. La señalización de leptina, que modula la saciedad, exhibe variación circadiana y puede vincular las fluctuaciones de los genes del reloj con enfermedades metabólicas como la diabetes y obesidad. De hecho, el momento inusual de ingesta de alimentos se ha relacionado con señales de saciedad alteradas y niveles reducidos de leptina en suero. Esta reducción en los niveles de leptina conduce a un aumento del apetito a la vez que se reduce el gasto de energía, promoviendo por tanto la aparición de obesidad (5).

Otros factores que puede explicar la influencia de los relojes circadianos en la modulación del metabolismo son los efectos sobre la termogénesis y el gasto energético. La termogénesis es inducida por la ingesta de comida y sigue un ritmo circadiano, siendo más alto por la mañana, seguido por el tarde y noche, por lo tanto, esto puede explicar por qué saltarse el desayuno está relacionado con un aumento del IMC. Recientemente se ha demostrado que este aumento de la termogénesis inducida por la dieta en la mañana puede deberse a la ritmicidad circadiana de la noradrenalina y la epinefrina circulantes (además de la leptina) con un aumento de sus valores por la mañana. Se sabe que estos compuestos influyen en la modulación de la ingesta de alimentos (5).

Por otro lado, como se ha mencionado a lo largo del trabajo, los patrones dietéticos pueden afectar nuestros ritmos biológicos. Los nutrientes y los factores alimentarios pueden modular los relojes circadianos celulares o los sistemas de reloj en todo el cuerpo, por lo tanto, el consumo de una dieta alta en grasas (HFD) conduce a una mayor ingestión de alimentos durante el período de luz, lo que puede contribuir a alteraciones en la regulación del peso corporal y a patrones circadianos alterados del metabolismo. El consumo de HFD bajo oscuridad constante también altera los ritmos locomotores circadianos, aumentando su actividad locomotora. Cambiar estos hábitos alimentarios podría hacer que los relojes periféricos volvieran a alinearse con el SCN, recuperando la ritmicidad (5).

Recientemente, la microbiota intestinal se ha convertido en un factor clave en la modulación metabólica. Su participación en el funcionamiento de los ritmos circadianos resulta fundamental debido a que regula la energía derivada de los alimentos y modula los niveles de productos derivados de la dieta y del huésped. Por tanto, cambios en la

microbiota intestinal inducida por la dieta puede afectar el reloj intestinal, influyendo en la homeostasis del organismo. Cuidar la microbiota intestinal a base de prebióticos y fibra, puede ayudar a 'resetear' el reloj periférico intestinal, recobrando la ritmicidad.

Con respecto a los nutrientes individuales contenidos en los alimentos, se ha descrito el efecto potencial de algunos residuos de aminoácidos sobre alteraciones del ciclo sueño / vigilia. Por ejemplo, el triptófano es uno de los aminoácidos principales que participa en la regulación del sueño, ya que es un precursor de la serotonina y la melatonina, hormonas implicadas en latencia y calidad del sueño, respectivamente. Así, el consumo de cereales enriquecidos con triptófano (60 mg de triptófano dos veces al día por la mañana y por la noche) se ha demostrado que aumenta la eficiencia del sueño (5).

Además de los nutrientes, los organismos heterótrofos pueden detectar señales químicas mediadas por no nutrientes sintetizados por plantas en condiciones adversas, también llamados fitoquímicos, que promueven la capacidad adaptativa de estos organismos. Este proceso se conoce como xenohormesis. Algunos de estos fitoquímicos, como los polifenoles, se han asociado con la prevención y / o el tratamiento de enfermedades crónicas, como hipertensión, cáncer, diabetes, obesidad y otras afecciones médicas. Uno de los tipos de fitoquímicos más importantes son los polifenoles. Estos metabolitos secundarios son producidos por las plantas en respuesta a varios tipos de estrés: sequía, altas o bajas temperaturas, infecciones microbianas o consumo por herbívoros, entre otros. Existen varios beneficios para la salud derivados del consumo en alimentos ricos en compuestos fenólicos. Las frutas, los productos de cacao y las bebidas, como el té y el vino, son las principales fuentes de fenoles en la dieta humana. Los mecanismos subyacentes a estos efectos se basan en la capacidad de estos compuestos para modular las vías bioquímicas básicas relacionadas con la inflamación y metabolismo de lípidos y energía. Además, estos compuestos pueden ejercer su acción a través de mecanismos epigenéticos, por ejemplo, regulando la expresión de miARN. Los efectos sobre la salud del consumo de frutas y verduras se atribuyen parcialmente a polifenoles específicos que pueden actuar en cada planta como compuestos bioactivos. En este sentido, los polifenoles se conjugan extensamente en el intestino delgado y el hígado por enzimas específicas para generar glucurónicos, sulfatos y derivados metilados. La mayoría de estos no se absorben en el intestino delgado y llegan al colon, donde son sometidos a la actividad de la microbiota del intestino (5).

Tradicionalmente, las frutas y verduras se producían y consumían durante una temporada limitada debido a las condiciones climáticas de cada cultivo. Sin embargo, actualmente, estos patrones están cambiando debido a la globalización, que permite el consumo de productos hortofrutícolas durante todo el año, por lo tanto, considerando que la maduración, época del año en la que se cultivan, el entorno donde se cosechan y la variedad, son factores importantes que afectan a su síntesis, el contenido de compuestos fenólicos puede cambiar y, en consecuencia, esto también puede modificar los efectos sobre la salud derivados de su consumo. El consumo estacional de frutas ricas en polifenoles podría inducir cambios marcados en la regulación de la fisiología y metabolismo y el metabolismo. Tanto el ritmo circadiano como el circanual se ven influenciados según las señales polifenólicas emitidas a través de su consumo (5) (Figura 10).

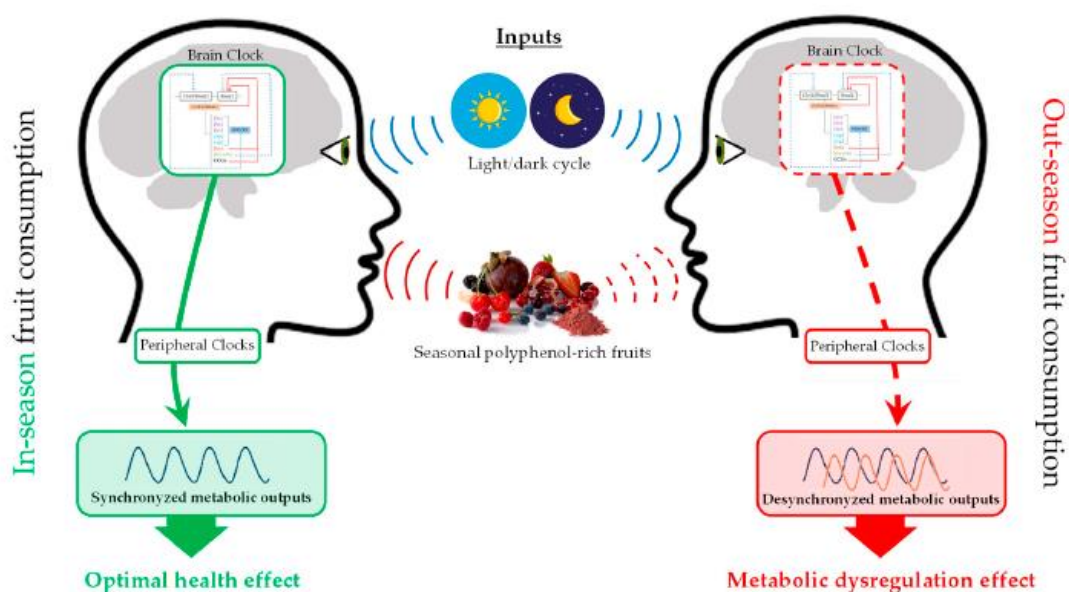


Figura 10. Interacción entre la regulación genética de los ritmos biológicos, la variación estacional de la planta y la composición de polifenoles y efectos estacionales en la salud (5) .

La interacción bidireccional entre compuestos fenólicos y ritmos biológicos afecta a los efectos beneficiosos derivados de su consumo. En este sentido, los diferentes factores que modulan la síntesis de estos compuestos en las plantas son fundamentales a la hora de evaluar el impacto de este tipo de producto vegetal sobre la salud. Se pueden observar diferentes cambios en el metabolismo en humanos basado en el consumo de productos de temporada debido al perfil fenólico particular que el producto contiene.

Este hecho destaca la necesidad de realizar más estudios centrados en el impacto de estos compuestos fenólicos específicos en la salud humana que nos permitan definir recomendaciones dietéticas más precisas en cuanto a frutas y vegetales. Aun así, consumir frutas y verduras nacionales y de temporada, podría devolver la ritmicidad biológica de manera muy saludable al ser humano (5).

8. Estudios de intervención en humanos: resultados y discusión

En base a la información compilada de los artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica, a continuación, se exponen algunos de los resultados más relevantes de estudios intervencionales realizados en humanos. Como se observa en la **Tabla 1**, existente una relación evidente entre las causas de la disrupción de los ritmos biológicos y las posibles consecuencias en la salud.

Tabla 1. Causas y consecuencias de la disrupción de los ritmos biológicos. Ejemplos de estudios intervencionales en humanos.

Causa	Tipo de alteración	Diseño experimental	Resultados	Referencia
Trabajo por turnos	-Enfermedades cardiovasculares -Síndrome metabólico	N= 140 Parámetros: - Demografía - Antropometría - Tipo de trabajo Valores medidos: - Síndrome metabólico (MetS) - Índice aterogénico del plasma (AIP) - Riesgo de Framingham	Individuos del turno de noche: - Proporción de AIP significativamente más alta - No se observó asociación significativa entre los dos grupos respecto al riesgo de Framingham - A mayor número de turnos nocturnos realizados aumenta significativamente el riesgo de Framingham - La incidencia de síndrome metabólico entre los trabajadores del turno de noche fue del 15,9% en comparación con el 10,3% entre los trabajadores diurnos	(29) Farha RA, Alefishat E. Shift work and the risk of cardiovascular diseases and metabolic syndrome among jordanian employees. Oman Med J. 2018 May 1;33(3):235–42.

Horario de comida	-Obesidad	<p>N= 420 con sobrepeso</p> <p>Duración del estudio: 20 semanas</p> <p>Parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antropometría - Sexo - Edad <p>Valores medidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peso - Momento de ingesta del alimento 	<ul style="list-style-type: none"> - Ingesta de la comida principal tarde (después de las 15:00 h): menor pérdida de peso - Ingesta de la comida principal pronto (antes de las 15:00): mayor pérdida de peso 	(19) Garaulet M, Ordovás JM. Chronobiology and obesity. 2013;28:1–187.
Social Jetlag (SJL)	<p>-Obesidad</p> <p>-Disrupción del sueño</p> <p>- Enfermedades cardiovasculares</p> <p>-Depresión</p>	<p>N= 447</p> <p>Parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad (40 años) - Estado de salud - Tiempo de trabajo <p>Valores medidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sueño mediante actigrafía - Colesterol - Depresión 	<p>El SJL se relacionó con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel más bajo de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad - Triglicéridos más altos - Insulina plasmática en ayunas más alta - Resistencia a la insulina y adiposidad - Disrupciones en el sueño acompañadas de depresión. 	(27) Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Dec 1 ;100(12):4612–20.

Jet-lag	-Disrupción del sueño	No hay estudios intervencionales en humanos, pero se prevé que funciona de manera similar al social jet-lag		
Desórdenes del sueño	-Obesidad	<p>N= 298</p> <p>Edad: 10-12 años</p> <p>Parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altura - Peso - Edad - Sexo - Actividad física - Sedentarismo - Duración del sueño <p>Valores medidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sueño mediante actigrafía - Peso - Actividad física 	<ul style="list-style-type: none"> - Descanso nocturno adecuado (>10 h/día) → menor probabilidad de tener sobrepeso - Descanso nocturno insuficiente (<10 h/día) → significativamente más probabilidades de tener sobrepeso u obesidad - No se encontró asociación entre el sueño y los niveles de actividad física medidos objetivamente o el tiempo de sedentarismo. 	<p>(30) Morrissey B, Malakellis M, Whelan J, Millar L, Swinburn B, Allender S, et al. Sleep duration and risk of obesity among a sample of Victorian school children. BMC Public Health. 2016 Mar 9.</p>

A continuación, se expone la afectación producida en el sistema de reloj biológico interno, así como los genes alterados dependiendo del tipo de interrupción.

Tabla 2. Cambios en el reloj biológico interno según el tipo de alteración.

Causa	Tipo de alteración	Alteración en reloj biológico interno	Referencia
Trabajo por turnos	-Enfermedades cardiovasculares -Síndrome metabólico	-Desalienación entre el reloj biológico central y los relojes distribuidos en los órganos periféricos. -La exposición nocturna a la luz genera niveles reducidos de melatonina endógena, lo que supone una activación parcial de los órganos periféricos. Durante el periodo diurno de descanso, el SCN dará la señal para activar los órganos periféricos correspondientes a esa franja horaria pero la persona afectada le dará señales erróneas al cuerpo al irse a dormir, provocando una desalineación total de los ritmos.	(18) Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. <i>Int Rev Psychiatry</i> . 2014;26(2):139–54.
Horario de comida	-Obesidad	- Desalienación entre el reloj biológico central y los relojes distribuidos en los órganos periféricos. -Nutrientes específicos como la glucosa, cambian la fase del reloj biológico -Disfuncionalidad de los genes <i>Clock</i> debido a la disminución en el reclutamiento de los promotores de los genes <i>Bmal</i> y <i>Clock</i>	(10) Eleonora Poggiogalle, MDa, Humaira Jamshed, PhDb and CMP. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. <i>Physiol Behav</i> . 2019;176(3):139–48.

		-Las personas que padecen obesidad tienen mutados los genes <i>Clock</i>	(16) Maury E. Off the clock: From circadian disruption to metabolic disease. <i>Int J Mol Sci.</i> 2019;20(7):1–25. (17) Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the Circadian System Europe PMC Funders Group. <i>Br J Nutr</i> 2016;116(3):434–42.
Social Jet-lag (SJL)	-Obesidad -Disrupción del sueño - Enfermedades cardiovasculares -Depresión	-La melatonina secretada en presencia de luz nocturna, altera y activa los relojes periféricos en horario inadecuado -Influencia del cronotipo	(18) Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. <i>Int Rev Psychiatry.</i> 2014;26(2):139–54. (27) Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2015 Dec 1;100(12):4612–20.
Jet lag	-Disrupción del sueño	-Desalineación entre el reloj biológico central y relojes distribuidos en los órganos periféricos	(18) Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. <i>Int Rev Psychiatry.</i> 2014;26(2):139–54.

Sueño	-Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> - Secreción de hormonas y señales bioquímicas no correspondientes a la hora del día - Influencia del cronotipo - Disrupción en los genes <i>Clock</i> 	<p>(23) Grundy A, Richardson H, Burstyn I, Lohrisch C, SenGupta SK, Lai AS, et al. Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. <i>Occup Environ Med.</i> 2013 Dec;70(12):831–8</p> <p>(28) Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. <i>Ann Nutr Metab.</i> 2019 May 1; 74(4):322–30</p>
--------------	-----------	---	---

La sincronización y la alineación de los ritmos circadianos son parte integral de la salud y el bienestar de todos los organismos, incluidos los humanos. La desalineación de los ritmos circadianos puede ocurrir cuando el ciclo de sueño-vigilia del individuo se sincroniza de manera inapropiada en relación con la noche biológica, cuando la alimentación está desalineada con otros ritmos biológicos o incluso puede haber una desalineación entre el ritmo biológico central y los periférico. Las hormonas son las encargadas de regular los diferentes procesos del cuerpo y su secreción o inhibición en momentos inadecuados, genera desalineación. Las consecuencias de la desalineación circadiana incluyen cambios en el comportamiento dietético, la regulación del apetito, la regulación de la glucosa y el estado de ánimo, entre otros (18).

La literatura experimental sugiere que la desalineación tiene efectos evidentes en los procesos que afectan en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad. Sin embargo, todavía no se comprende mucho acerca de cómo la desalineación contribuye a generar este riesgo (18). Además, no se comprende bien la etiología de cómo los individuos se desalinean. Por ejemplo, en DSPD, se ha demostrado una desalineación entre el horario del sueño y los marcadores circadianos incluso cuando los participantes duermen en su horario preferido de sueño y vigilia, lo que sugiere que no se debe solo a factores externos como el trabajo y los horarios sociales.

Los tratamientos para cambiar y alinear la fase circadiana, como la luz brillante y la melatonina, se han mostrado prometedores en el tratamiento de algunas afecciones, como la depresión y el trastorno afectivo estacional. La aplicación de la alineación de la fase circadiana a otras afecciones como las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y la diabetes todavía no tienen una solución. Los estudios experimentales en modelos animales sugieren que alterar el horario de las comidas puede ser una intervención prometedora para la regulación del peso, pero se está todavía se está comenzando a explorar esta potencial terapia.

Se necesitan más investigaciones para comprender los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la desalineación circadiana, los vínculos entre la desalineación y el desarrollo de la enfermedad y, finalmente, el papel de mejorar la alineación circadiana en el tratamiento de enfermedades crónicas (18).

9. Conclusiones

- La búsqueda bibliográfica evidencia que existe una relación clara causa-efecto entre la alteración de los ritmos y la aparición de obesidad.
- La regulación del reloj biológico interno, así como las hormonas y genes implicados, juegan un papel fundamental en la prevención de aparición de enfermedades.
- Estudios realizados en animales demuestran que factores tales como el jet-lag, alimentación, ciclos de sueño (entre otros) influyen de manera directa en el organismo alterando los diferentes órganos con sus respectivos ritmos biológicos y, por lo tanto, su funcionalidad.
- La obesidad es una de las enfermedades comunes desarrolladas como consecuencia de dichas alteraciones, teniendo como punto común una disfunción en los genes *Clock* o en los factores de transcripción *Per* y *Cry*.
- Las hormonas juegan un papel clave en la activación y desactivación de los ritmos biológicos del cuerpo y a través de ellas se explica cómo dependiendo de la franja horaria, el sistema interno realiza ciertas acciones que no concuerdan con las señales que recibe del exterior.
- Aunque faltan estudios intervencionales en humanos que demuestren de una forma más directa las causas y consecuencias de la crono-disrupción, los estudios en animales pueden servir de avance a lo que se descubra en un futuro.

10. Referencias bibliográficas

1. Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. Introduction to chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(9):1–10.
2. Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Med.* 2019;11(1):1–16.
3. Orihara K, Haraguchi A, Shibata S. Crosstalk among circadian rhythm, obesity and allergy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1–13.
4. Gómez-abellán P, Bandín C, López-mínguez J, Garaulet M, Fisiología D De, Biología F De, et al. Cronobiología y obesidad. 2015;53–60.
5. Arola-Arnal A, Cruz-Carrión Á, Torres-Fuentes C, Ávila-Román J, Aragonès G, Mulero M, et al. Chrononutrition and polyphenols: Roles and diseases. *Nutrients.* 2019;11(11):1–18.
6. Refinetti R, Earle G, Kenagy GJ. Exploring determinants of behavioral chronotype in a diurnal-rodent model of human physiology. *Physiol Behav.* 2019 Feb 1;199:146–53.
7. Hut RA, Beersma DGM. Evolution of time-keeping mechanisms: Early emergence and adaptation to photoperiod. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2011 Jul 27;366(1574):2141–54.
8. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 1972 Jul 13;42(1):201–6.
9. Tahara Y, Shibata S. Chrono-biology, chrono-pharmacology, and chrono-nutrition. *J Pharmacol Sci.* 2014;124(3):320–35.
10. Eleonora Poggiogalle, MDa, Humaira Jamshed, PhDb and CMP. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. *Physiol Behav.* 2019;176(3):139–48.
11. Describiendo el reloj biológico | Antroporama. Available from: <https://antroporama.net/describiendo-el-reloj-biologico/>
12. Ma MA, Morrison EH. Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019.

13. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. Vol. 19, *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group; 2018. p. 453–69.
14. Herzog ED, Hermansteyne T, Smyllie NJ, Hastings MH. Regulating the Suprachiasmatic Nucleus (SCN) Circadian Clockwork: Interplay between Cell-Autonomous and Circuit-Level Mechanisms A BRIEF TIMELINE OF THE SCN CLOCK. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9.
15. Rácz B, Dušková M, Stárka L, Hainer V, Kunešová M. Links between the circadian rhythm, obesity and the microbiome. Vol. 67, *Physiological Research*. Czech Academy of Sciences; 2018. p. S409–20.
16. Maury E. Off the clock: From circadian disruption to metabolic disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1–25.
17. Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the Circadian System Europe PMC Funders Group. *Br J Nutr*. 2016;116(3):434–42.
18. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(2):139–54.
19. Garaulet M, Ordovás JM. Chronobiology and obesity. 2013;28:1–187.
20. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* (80-). 2005 May 13;308(5724):1043–5.
21. Flanagan A, Bechtold DA, Pot GK, Johnston JD. Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns. *J Neurochem*. 2020;(October):1–20.
22. Pot GK. Sleep and dietary habits in the urban environment: The role of chrono-nutrition. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(3):189–98.
23. Grundy A, Richardson H, Burstyn I, Lohrisch C, SenGupta SK, Lai AS, et al. Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occup Environ Med*. 2013 Dec;70(12):831–8.
24. Qian Xiao, Marta Garaulet FAJLS. Meal timing and obesity; interactions with macronutrient intake and chronotype. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139–48.

25. Mukherji A, Bailey SM, Staels B, Baumert TF. The circadian clock and liver function in health and disease. *J Hepatol.* 2019;71(1):200–11.
26. Roenneberg T, Allebrandt K V., Meroo M, Vetter C. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012 May 22;22(10):939–43.
27. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec 1;100(12):4612–20.
28. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Ann Nutr Metab.* 2019 May 1;74(4):322–30.
29. Farha RA, Alefishat E. Shift work and the risk of cardiovascular diseases and metabolic syndrome among jordanian employees. *Oman Med J.* 2018 May 1;33(3):235–42.
30. Morrissey B, Malakellis M, Whelan J, Millar L, Swinburn B, Allender S, et al. Sleep duration and risk of obesity among a sample of Victorian school children. *BMC Public Health.* 2016 Mar 9;16(1).

11. Autoevaluación

A través del trabajo he aprendido a realizar búsquedas bibliográficas extensas, así como a saber filtrar la información consultada. Además, resulta de gran importancia contrastar la información encontrada, de esta manera te aseguras de que las referencias presentadas son veraces y han sido reportadas por diversos autores de diferentes revistas.

A nivel académico he descubierto como el estilo de vida actual interfiere en la salud humana. La revolución tecnológica conlleva una adaptación rápida a los nuevos estilos de vida. La problemática surge cuando la biología no puede adaptarse tan rápidamente como se le exige. Se necesitan muchos años para sincronizar los relojes biológicos de todos los organismos presentes en el planeta y tal como se ha descrito a lo largo de la revisión bibliográfica, los ritmos circanuales, estacionales y circadianos, trabajan a una ritmicidad establecida durante miles de años, optimizando las funciones de los organismos al horario habitual de alimentación, sueño, apareamiento, fotosíntesis o migración.

Todavía queda mucho por descubrir en este ámbito. Comprender la cronobiología es una tarea complicada que incluye conocer factores genéticos, ambientales y alimentarios. La crono-nutrición sin duda, será uno de los puntos claves que ayudarán a comprender la elevada complejidad de los organismos que habitan en la tierra.

Anexos

*Normativa de Treball Fi de Grau Facultat d'Enologia
Aprovada per Junta de Facultat d'Enologia del dia 30 d'octubre de 2014*

ANNEX 2

FITXA DE SEGUIMENT DEL TUTOR del TFG

Nom i Cognoms de l'Alumna: Livia Balaguer Bañeras

Nom i Cognoms del Tutor: Manuel Suárez Recio

Data de l'entrevista amb l'alumna: 25/01/2021 (primera reunió)

Recomanacions durant el seguiment: En la primera reunió de TFG Livia exposa la seva idea de treball, fer una revisió científica sobre crononutrició. Concretament, decideix centrar el treball en l'impacte de la disrupció dels ritmes biològics i el desenvolupament d'obesitat i patologies associades. En base a aquesta idea, i a la seva proposta inicial, li dono alguns suggeriments sobre l'estructura i orientació del treball i establim un calendari de reunions per a fer un seguiment.

Observacions: En les reunions de seguiment successives Livia va presentant-me els diferents apartats que conformen el seu treball i accepta i aplica de forma adequada les crítiques i comentaris que van sorgint. Donat que inicia les pràctiques externes a inicis d'abril s'organitza el treball amb l'objectiu de tenir-lo finalitzat (al menys una primera versió completa) abans d'aquesta data (fet que compleix).

Observacions Darrera revisió: Una parell de setmanes abans de l'última revisió Livia m'entrega la versió final del treball. En aquesta última reunió (amb data 19/05/2021) revisem el treball i em comenta la seva idea de l'estructura de la presentació oral. La valoració final és que Livia és molt satisfactòria ja que és capaç d'organitzar-se molt bé el treball, té una gran capacitat de treball autònom, aplica de forma adequada els comentaris que se li fan i, a més, compleix les dates d'entrega que es defineixen.

Signatura del Tutor



Signatura de l'Alumna



Tarragona a 22 de maig de 2021