Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: Alteración de los ritmos circadianos y su influencia en el metabolismo glucídico

Autor: Hassibe Kuri Palmeros

Tutor: Ángel Agis Torres

Convocatoria: Julio 2017

ÍNDICE

RESUMEN **3**

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES **3**

FUNCIONAMIENTO DE LOS RITMOS CIRCADIANOS 4

EL "RELOJ MOLECULAR" 6

LOS RITMOS CIRCADIANOS Y EL METABOLISMO GLUCÍDICO 7

MELATONINA EN LOS RITMOS CIRCADIANOS 7

PAPEL DE LA MELATONINA EN EL METABOLISMO GLUCÍDICO 8

ALTERACIÓN DE LOS RITMOS CIRCADIANOS 9

TRABAJO A TURNOS (CONOCIDO EN INGLÉS COMO "SHIFT-WORK) 9

"JET-LAG" 10

"JET-LAG SOCIAL" 10

OBJETIVOS **10**

METODOLOGÍA **11**

RESULTADOS Y DISCUSIÓN **11**

SECRECIÓN DE GLUCOSA REGULADA POR EL RELOJ BIOLÓGICO 11

TRABAJO A TURNOS Y DIABETES. 12

SOCIAL "JET-LAG" Y DIABETES 14

CÓMO EVITAR LA DESINCRONIZACIÓN CIRCADIANA EN EL TRABAJO A TURNOS 14

TRATAMIENTO DE LA DISRUPCIÓN CIRCADIANA 14

EXPOSICIÓN CONTROLADA A LA LUZ 14

MELATONINA Y AGONISTAS DE LA MELATONINA 15

CONCLUSIÓN **15**

BIBLIOGRAFÍA **16**

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Resumen

En los últimos años se ha dado una modificación de los ritmos de vida. Los horarios a turnos en la vida laboral, los viajes a través de diferentes husos horarios y la tendencia a tener rutinas distintas entre los días laborales y los días libres, son cada vez más comunes en la sociedad. La población expuesta a este tipo de ritmo de vida sufre de una alteración de sus ritmos circadianos, causada por la desincronización entre su reloj biológico principal localizado en el núcleo supraquiasmático, y los ciclos conductuales y ambientales. Esta desincronización, provoca una alteración en la secreción de melatonina y una consecuente alteración en la regulación del sistema endocrino, dando lugar a distintas enfermedades metabólicas.

El análisis de poblaciones que siguen estos horarios, confirma que su efecto en la alteración de los ritmos circadianos produce cambio en los patrones de secreción de glucosa e insulina, estableciendo así la disrupción circadiana como un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

En esta revisión bibliográfica se analizarán el trabajo a turnos, jet-lag y el jet-lag social como factores de riesgo en el desarrollo de diabetes mellitus.

Palabras clave: *Reloj biológico, ritmos circadianos, melatonina, zeitgbers, trabajo a turnos, shift-work, social jet-lag, jet-lag, melatonina, nucleo supraquiasmático.*

Introducción y Antecedentes

Según la Sexta Encuesta Europea (2016) sobre condiciones de trabajo (EWCS), dos de cada diez trabajadores reportaron trabajar por la noche (definido como trabajar dos horas o más entre las 10 pm y las 5 am) al menos una vez al mes. Por otro lado, alrededor de 21% de todos los trabajadores de la Unión Europea reportaron trabajar a turnos, lo cual representa un aumento en lo obtenido en 2010. Por sector, el trabajo a turnos rotatorio es más común en el sector sanitario (41%), transporte (33%), industria, y comercio y hostelería (28% en ambos sectores). (1)

En Estados Unidos, según datos de la Oficina de Estadísticas Laborales (*Bureau of Labor Statistics* en inglés), alrededor de 15 millones de personas trabajan a tiempo completo en turnos de noche, turnos rotatorios u otros horarios considerados como irregulares. (3)

En España, según la VII Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo, el 25% de trabajadores de edad superior a los 54 años afirma que trabaja en un turno nocturno diariamente o más de la mitad de los días de la semana, y el 9,9% del total de trabajadores manifiesta que su horario habitual de trabajo supone además un horario nocturno.(2)

En los próximos años, las previsiones realizadas indican que aproximadamente un 50% de la población activa mundial trabajará en turnos rotatorios (4).

Este cambio constante en el ritmo de vida, ocasionado por el sometimiento de la población a distintos horarios tanto en su tiempo de trabajo como en el tiempo de ocio, produce una alteración del correcto funcionamiento de los ritmos circadianos (5–7), factor de riesgo en el desarrollo de obesidad, envejecimiento (8), fatiga crónica, depresión (9–11), síndrome metabólico (12), enfermedades cardiovasculares (13–18) y diabetes (17,19,20).

En el presente trabajo, nos centraremos en estudiar la relación existente entre la alteración de los ritmos circadianos y el desarrollo de diabetes, debido al gran impacto global de ésta patología. La diabetes mellitus es una alteración metabólica caracterizada por una hiperglicemia crónica debida a una deficiencia en insulina, una resistencia a ésta, o ambas. Esta alteración metabólica causa complicaciones microvasculares y macrovasculares. La medida de la fracción de hemoglobina glicosilada (HbA1c), cuyos valores normales deben ser inferiores a 6,5%, y la concentración plasmática de glucosa en ayuno (≤ 126 mg/dL), suelen ser los criterios utilizados para diagnosticar esta patología. (21)

En el mundo, 3.4 millones de personas mueren cada año como consecuencia de presentar altos niveles de glicemia, de las cuales un 50% es menor de 70 años. En la Unión Europea, 60 millones de personas padecen de diabetes. Se estima que en el 2030 las cifras de mortalidad como consecuencia de diabetes se verán duplicadas (22,23).

El principal factor de riesgo en la diabetes es la obesidad (17), cuya tasa ha aumentado como respuesta a los cambios en el estilo de vida de la población, en los cuales prevalece el sedentarismo y la mala alimentación, ambos considerados fruto de la globalización y la creciente necesidad de industrialización en la región europea (10,22,24).

Los cambios en la alimentación y la actividad física de la sociedad moderna no son los únicos factores influyentes en la alteración metabólica. Los turnos de trabajo rotatorios, las jornadas laborales nocturnas, los viajes a través de distintos husos horarios, así como las drásticas diferencias entre el horario laboral y el tiempo libre, forman parte de los nuevos estilos de vida de la población que se comportan como factores de riesgo en el desarrollo de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2. (25)

Funcionamiento de los ritmos circadianos

Los ritmos circadianos los encontramos en cualquier proceso biológico que presente una oscilación endógena de alrededor de 24 horas, como es el caso tanto de procesos fisiológicos

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

como de ciclos conductuales y celulares (26). La función primordial de los ritmos circadianos es la regulación del ciclo de sueño/vigilia. Además de ésta, también participan en otros procesos tales como la regulación de la temperatura corporal, la conducta de alimentación, la secreción de hormonas (melatonina y cortisol) (27), la homeostasis de glucosa y el progreso del ciclo celular. (28)

La sincronización de los ritmos circadianos de mamíferos tiene lugar por ciclos ambientales de luz-oscuridad que actúan vía retina y el tracto retino-hipotalámico, de manera que estarán regulados por señales externas denominadas "zeitgebers" , cuyo significado en alemán proviene de *"zeit"* (tiempo) y *"geber"* (dador) (29). El *zeitgeber* más potente es la luz ambiental, la cual es considerada como el sincronizador principal de los ritmos circadianos. Además de las señales "fóticas" sincronizadoras, encontramos otras señales (actividad física, alimentación y relaciones sociales) que, por su influencia en el ritmo circadiano, son consideradas como reguladoras secundarias (27,30). Estas señales, si están ausentes, como ocurre en el caso de individuos y roedores que permanecen en cámaras de aislamiento y en individuos ciegos, se produce una pérdida de la oscilación endógena de 24 horas de los ritmos circadianos (30).

Los ritmos circadianos dependen de un reloj interno localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior de los mamíferos. Estos núcleos bilaterales, son el reloj biológico principal y cada uno contiene un grupo heterogéneo de 10,000 neuronas interconectadas que producen ritmos circadianos mediante la expresión de patrones específicos de genes neuronales. (10,28)

La importancia del núcleo supraquiasmático (NSQ) en los ritmos circadianos de los mamíferos ha sido observada mediante la experimentación en roedores, en cuya ablación o lesión del NSQ daban como resultado una pérdida de los ritmos de 24 horas, mientras que los transplantes conteniendo este último invertían este efecto (31,32). Además de esto, los patrones de sueño/vigilia se veían alterados independientemente de la cantidad total de sueño diaria. (33)

Los relojes circadianos se pueden dividir en dos clases: El reloj central en el NSQ y los relojes periféricos en diferentes tejidos (34). La red circadiana es un sistema oscilador múltiple, en el cual distintos tejidos y células son capaces de demostrar una oscilación propia si se encuentran en aislamiento. Esto ocurre tanto en el caso del NSQ, como en el de los relojes de tejidos periféricos, con la diferencia de que la oscilación en cultivos celulares de tejidos periféricos aislados permanece durante un número menor de ciclos que en cultivos de

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

NSQ aislados. Esto explica que aunque ambos tipos de relojes pueden generar su propia oscilación de manera independiente, el NSQ es el "marcapasos" de todos los relojes periféricos. Ejemplos de estos tejidos son el páncreas y la médula adrenal, cuya actividad no dependerá exclusivamente del NSQ, sino que también dependerán de un reloj intrínseco con una oscilación local. (35)

El "reloj molecular"

El mecanismo por el cual el NSQ genera ritmos circadianos se denomina reloj molecular, el cual funciona mediante asas de retroalimentación de transcripción-traducción de genes y proteínas. (10). *Clock* y *Bmal-1* son "genes reloj" esenciales para el correcto funcionamiento del reloj biológico de los mamíferos, de manera que su aumento transcripcional es imprescindible. Las proteínas que codifican para estos genes, CLOCK (por sus siglas en inglés *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) y BMAL-1 (por sus siglas en inglés *Brain and Muscle ARNT-Like 1*) son factores de transcripción que forman un heterodímero que se une a elementos de la región promotora de la E-box. Tras esta unión, se activa la transcripción de genes relacionados con los ritmos circadianos, *Per (Per 1,2,3)* y *Cry (1,2,3*) y otros no relacionados (*Dec, Dbp, Rev-ERBα/β, RORα*). De esa manera, se produce la síntesis de PER (PER1, PER2, PER3) y CRY (CRY1, CRY2) y de otras familias de proteínas no relacionadas con los ritmos circadianos. En el citoplasma, PER (periodo) y CRY (criptocromo) forman un heterodímero que es translocado al núcleo, donde inhibe la transcripción dependiente de CLOCK-BMAL-1, resultando en la disminución de su propia transcripción (36). Para empezar un nuevo ciclo transcripcional, el complejo CLOCK-BMAL-1 vuelve a activarse mediante la degradación proteolítica de PER y CRY. De esta manera, CLOCK y BMAL-1 actuarán como reguladores positivos de la expresión de genes circadianos, mientras que PER y CRY actuarán como reguladores negativos (37,38).

Este ciclo de retroalimentación negativo es una parte importante del ritmo circadiano de los mamíferos, ya que este mecanismo molecular es capaz de generar patrones rítmicos de expresión génica con una periodicidad de 24 h. Adicionalmente, los receptores nucleares REV-ERBα y RORα compiten por unirse a los elementos de respuesta de RORE (por sus siglas en inglés *Retinoic acid-related Orphan receptor*) en el promotor de *Bmal1*, donde ROR activa la transcripción de *Bmal1* y las proteínas REV-ERB la inhiben. De esta manera, REV-ERBα y RORα controlan de manera sinérgica la amplitud y el ritmo de la expresión de Bmal1, dando una estabilidad adicional a las oscilaciones circadianas. (37,39,40)

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

CLOCK y BMAL-1 regulan ciclos circadianos en el hipotálamo y en tejidos periféricos. Sus funciones son controlar el ciclo del sueño y otras funciones fisiológicas como la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y la secreción hormonal. (38)

Disponer de un sistema circadiano funcional, en el que haya una interrelación sincronizada entre osciladores periféricos y centrales, es esencial para mantener una funcion homeostática apropiada. (32)

Los ritmos circadianos y el metabolismo glucídico

Melatonina en los ritmos circadianos

Controlada rigurosamente por las señales del reloj interno localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) (32), la glándula pineal produce la liberación de un neuropéptido denominado melatonina (5-metoxi-*N*-acetiltriptamina). La síntesis de melatonina también tiene lugar en sitios extra-pineales como la retina, el tracto gastrointestinal y el sistema inmune. (41)

Una de las funciones principales de este neuropéptido es trasmitir la información referente al ciclo ambiental de luz-oscuridad, desencadenando cambios endocrinos especialmente en respuesta a cambios en la duración del día.

La percepción de la luz ocurre en la retina, donde hay tres tipos de fotorreceptores presentes: conos, bastones y las células fotosensibles ganglionares de la retina (*ipRGC*). Estas *ipRGC* expresan una melatonina llamada melanopsina, y proyectan sus axones hacia el NSQ vía tracto hipotalámico, que inhibirá la actividad de la glándula pineal en presencia de luz (42,43). De esta manera, se produce una secreción mayor de melatonina por la glándula pineal durante la noche y reducida durante el día (27,44). Por otro lado, ya que la melatonina secretada por la retina no contribuye a los niveles circulantes de ésta, al unirse a los receptores melatoninérgicos en este tejido, esta podría actuar como neuromodulador.(45)

En el ser humano, la melatonina juega un rol importante en la regulación de los ritmos circadianos, principalmente en el ciclo de sueño/vigilia (32). La melatonina liberada desde la glándula pineal envía señales de retroalimentación al NSQ y activa dos receptores de membrana acoplados a proteínas G (46) a los que se une con gran afinidad, MT1 y MT2 (41,47–49). Tanto MT1 como MT2 están acoplados a una proteína Gi y adicionalmente, MT1 podrá acoplarse a una Gq. Mediante la activación de estos receptores presentes en numerosos órganos y tipos celulares (50), la melatonina será capaz de controlar diferentes procesos fisiológicos y neuroendocrinos. (41)

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Si los receptores de melatonina se acoplan a una proteína Gi , su activación producirá la inhibición de la actividad de la adenilatociclasa, impidiendo la síntesis de AMPc. En cambio, si el receptor se acopla a una proteína Gq, se activará la vía de la fosfolipasa C/IP3 (51). La inhibición de la producción de AMPc por la activación proteínas Gi/Go es una de las principales vías de señalización de los receptores MT1 y MT2, pero hay otras vías de transducción que entran en juego según el tipo de célula estudiado (PKC, Ca^{2+}, canales de K^{+} o GMPc en el caso de MT2). (52)

En estudios cronobiológicos, la melatonina es considerada como el marcador de fase clásico para valorar la el estado del reloj biológico de los mamíferos (30), tanto en términos de fase como de amplitud (19,32).

Papel de la melatonina en el metabolismo glucídico

En la mayoría de organismos, cada día está organizado en dos fases principales: una caracterizada por actividad y alimentación, y otra por inactividad y ayuno. Durante el periodo de actividad, los nutrientes ingeridos proveen de sustratos de vías metabólicas, tales como glucosa, lípidos y aminoácidos, mientras que en el periodo de inactividad, la energía y sustratos almacenados son movilizados con el fin de mantener la homeostasis metabólica. El ciclo de actividad/alimentación no sólo es un ciclo influenciado por factores conductuales, sino que además está sincronizado por el NSQ y oscila en ritmos de 24 h. (37)
El sistema circadiano regula la homeostasis de glucosa (tolerancia a la glucosa, secreción de insulina y sensibilidad a la insulina) en ritmos de 24 horas (53).

La secreción de insulina se produce en las células β-pancreáticas como respuesta a un aumento de glucosa. La melatonina interfiere en este proceso inhibiendo la secreción de insulina y transmitiendo información de los ritmos circadianos a los islotes de Langerhans. La secreción circadiana de insulina está adaptada a los cambios de luz/oscuridad a través de sincronización melatonina-dependiente. (54)

La regulación mediada por la melatonina de la secreción de insulina por las células β y de glucagón por las células α, es posible gracias a la expresión de receptores MT1 y MT2 en los islotes de Langerhans. (55)

Los receptores de melatonina en las células β pancreáticas están acoplados a tres vías paralelas de señalización celular: la vía de la adenilatociclasa en la que mediarán la inhibición de la producción AMPc, la vía de la fosfolipasa C en la que se producirá IP3, y la vía de la

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

guanilatociclasa, en la que se inhibirá la producción de GMPc. Mediante estos segundos mensajeros, se regulará la secreción de la insulina. La inhibición de la producción de AMPc y GMPc impedirá la secreción de insulina y la producción de IP3 la activará. Sin embargo, la vía que predomina es la de la adenilatociclasa, de manera que la melatonina mediará principalmente la inhibición de la secreción de insulina. (56,57)

De acuerdo con estudios realizados en células INS-1 de insulinomas de rata, la melatonina reduce la producción de AMPc. Al final de la cascada de señalización de AMPc, la melatonina también modulará negativamente la fosforilación del factor de transcripción CREB (de sus siglas en inglés *cAMP response element-binding protein*). La activación de CREB tiene un impacto en una variedad de genes regulados por CRE (por sus siglas en inglés *cAMP response element*), entre ellos la proteína quinasa dependiente calcio/calmodulina tipo II (CamK2d), y en la expresión de glucagón e insulina. (55)

Además, la melatonina induce la producción del factor de crecimiento insulínico, IGF (por sus siglas en inglés *Insulin Growth Factor*) y promueve la fosforilación del residuo de tirosina de los sustratos 1 y 2 del receptor de insulina (IRS), lo cual activa la vía de fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3K/AKT) y la vía de proteína quinasas activadas por mitógenos (MEK/ERK)(55).

Alteración de los ritmos circadianos

La alteración de ritmos circadianos dada por la desincronización entre el sistema circadiano endógeno y los ciclos conductuales/ambientales de 24 horas (ciclo luz/oscuridad, ciclo del sueño/vigilia, ciclo de alimentación/ayuno, ciclo de actividad/inactividad) viene dada por diferentes factores (63). Entre ellos, los más comunes en la sociedad actual son las jornadas laborales a turnos (conocido como *shift-work* en inglés), el "jet-lag" inducido por viajes y el "jet-lag" social.

Trabajo a turnos (conocido en inglés como "shift-work)

El trabajo a turnos, conocido como "shift-work" en inglés, viene definido como aquel realizado fuera de los horarios convencionales comprendidos generalmente entre 9:00 y 17:00 h. Los distintos turnos se realizan a lo largo de la mañana, la tarde y la noche. El turno de tarde está definido entre 14:00 y 00:00, y el de noche entre 21:00 y 8:00 h. Los turnos rotatorios incluyen un cambio periódico de horario, así como horas de trabajo regulares que varían según las necesidades del contratante (64). Así, comienzos de jornada anterior al convencional, semanas de trabajo con turnos de 12 horas y jornadas nocturnas pueden estar presentes en este tipo de trabajo. (65)

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

A causa de los turnos rotatorios, los trabajadores están despiertos durante la noche y duermen durante el día, lo que provoca una desincronización circadiana similar a la que se produce en personas que viajan a través de distintos husos horarios. Este cambio en los horarios de trabajo obliga a los trabajadores a adaptar sus horarios de sueño a su jornada laboral, cuyo comienzo y fin es variable. De esta manera, tanto la duración, como la calidad del sueño de estos se ve afectada (66). La falta de sueño debida al trabajo a turnos está relacionada con la alteración del ciclo de sueño/vigilia, la cual provoca una modificación del patrón de actividad/inactividad. Esto puede ocasionar una alteración en los ciclos circadianos, los cuales están regulados por el NSQ y están presentes en distintas funciones biológicas. (67)

"Jet-lag"

Cada día, millones de viajeros sufren las consecuencias de uno de los problemas de sueño más comunes: jet-lag. Durante años, el "jet-lag" fue considerado como un estado mental. Hoy en día, se ha demostrado que esta condición es resultado de un desequilibrio en nuestro "reloj biológico" causado por viajar a través de diferentes husos horarios. Entre los síntomas de "jet-lag" encontramos problemas para conciliar el sueño, otros de naturaleza gastrointestinal, así como un bajo rendimiento intelectual. La magnitud de esta condición se ve influida por factores como los distintos husos horarios atravesados durante el viaje, la dirección de éste, así como las variaciones interindividuales existentes. (32)

"Jet-lag social"

El "jet-lag" social es una forma común de desincronización circadiana dada cuando las horas de sueño no tienen lugar en el momento del sueño circadiano normal como consecuencia a horarios impuestos por la jornada laboral o académica, y los eventos sociales. (68)

En el jet-lag social encontramos los mismos síntomas que en el "jet-lag" inducido por viajes a través de distintos husos horarios. Sin embargo, a diferencia del "jet-lag", cuyos síntomas son transitorios hasta la resincronización del reloj biológico, el "jet-lag" social se convierte en una situación crónica a lo largo de una trayectoria de trabajo. (69)

Objetivos

Objetivo general: Evaluar literatura disponible sobre ritmos circadianos y su influencia en el metabolismo glucidico.

Objetivo específicos:

1. Describir la relación entre el funcionamiento del metabolismo glucídico y los ritmos circadianos a nivel molecular.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

2. Enumerar los mecanismos mediante los cuales se puede producir una desincronización de los ritmos circadianos.
3. Describir la relación entre la alteración de los ritmos circadianos y el padecimiento de diabetes mellitus tipo 2.
4. Describir las alternativas que existen en la prevención de esta desincronización en las poblaciones que están a mayor riesgo.
5. Enumerar las terapias disponibles para tratar la desincronización circadiana

Metodología

Se realizó una revisión de documentos de sociedades científicas como la Asociación Americana de Diabetes, así como de Autoridades sanitarias, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, cuyas siglas en inglés *Centers for Disease Control and Prevention*). Por otro lado, se recurrió a bases de datos como PubMed y la plataforma de bibliográfica de la UCM, donde seleccionaron artículos específicos del tema, revisiones bibliográficas y metaanálisis principalmente publicados en años no anteriores al 1998 con la finalidad de hacer un análisis de bibliografía más reciente.

Como metodología de búsqueda, utilizaron términos como "shift-work", "chronobiology", "metabolism", "circadian disruption", "jet-lag", "social jet-lag", "diabetes" tanto de manera individual como en combinación entre ellas y se seleccionaron aquellas que estuviesen disponibles en inglés, español y francés.

Se descartaron estudios, tanto experimentales como bibliográficos, cuyo tema principal fuese el metabolismo de lípidos y su alteración como consecuencia de la disrupción circadiana, poniendo especial interés en artículos que se centrasen en la disrupción circadiana y la relación de ésta con el padecimiento de diabetes.

Resultados y Discusión

Secreción de glucosa regulada por el reloj biológico

Numerosos estudios realizados (25,53,58–62) tanto en humanos como en animales, confirman que el reloj biológico juega un papel importante en la regulación de la homeostasis de glucosa.

Rudic y col. (60), confirmaron el control que ejerce el NSQ en la homeostasis de glucosa mediante la experimentación con ratones cuyos genes reloj estaban alterados. En ratones de tipo silvestre, las concentraciones de glucosa plasmática y los niveles de consumo de ésta,

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

estaban sujetos a variación circadiana, siendo éstas máximas en el comienzo del periodo de actividad. Por el contrario, en ratones que presentaban mutaciones en los genes *Clock* y *Bmal1*, la variación diurna de las concentraciones de glucosa se veía alterada. En humanos, las concentraciones máximas se dan próximas a la hora de despertar.

Marcheva y col. (53), con el fin de encontrar si el páncreas presentaba un reloj autónomo propio, utilizaron ratones KO (por sus siglas en inglés *knock-out*) específicos de $Per2^{Luciferasa}$ de islotes pancreáticos aislados. La constante monitorización de la luz emitida través de los islotes individuales confirmó que la expresión de PER2:LUC seguía un ritmo autónomo de gran amplitud con una periodicidad próxima a las 24 horas. Sin embargo, a pesar de que la oscilación se veía disminuida después de tres días en aislamiento, esta podía reiniciarse tras la administración de forskolina. Por otro lado, la bioluminiscencia en islotes de ratones KO de $Clock^{\Delta 19/\Delta 19}$ no presentaba ningún ritmo circadiano, incluso después de una administración de forskolina. Mediante la técnica de PCR-cuantitativa se reveló que en islotes de ratones KO de $Clock^{\Delta 19}$, la expresión de *Per2* estaba reducida, y que el ritmo en su RNA era nulo. De esta manera, la oscilación del mRNA de la proteína PER2 en islotes de tipo silvestre, y la ausencia del ritmo de *Per2* en ratones KO de $Clock^{\Delta 19/\Delta 1}$, demostraban la existencia de un reloj autónomo en el páncreas. A esta misma conclusión llegaron Sadacca y col. (62), quienes confirmaron la existencia de un robusto ritmo circadiano en el páncreas.

Peschke y col. (61), mediante la observación *in vitro* de islotes pancreáticos de rata aislados, determinaron que la secreción de insulina tenía lugar de manera rítmica, con una periodicidad de 21.8 a 26.2 horas, y que era máxima durante la mañana. Además, demostraron que por efecto de la melatonina, el ritmo de la secreción de insulina sufría un adelanto de fase.

De esta manera, la presencia de defectos en el reloj intrínseco pancreático, así como en el reloj del NSQ, y sus consecuentes defectos en el ciclo de actividad/alimentación, son factores que afectan la secreción rítmica de insulina, la sensibilidad de los órganos a ésta y la regulación de las concentraciones plasmáticas de glucosa. La alteración de estos tres mecanismos dará lugar al desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2. (5,62)

Trabajo a turnos y diabetes.

Numerosos estudios (7,70,71) son los que relacionan el trabajar a turnos rotatorios o durante la noche con el riesgo de padecer diabetes mellitus.

Morris y col., (71) Valoraron los efectos que tienen los ciclos conductuales y ambientales de manera independiente a los efectos de la fase circadiana, y la disrupción circadiana en la tolerancia a la glucosa en trabajadores que realizaban trabajo a turnos. Observaron que

independientemente de los efectos de los ciclos conductuales, la tolerancia a la glucosa era menor durante la noche biológica que por la mañana. Esta menor tolerancia durante el periodo nocturno, podía ser explicado por una menor actividad de las células β pancreáticas en este mismo periodo. En los individuos que presentaban una disrupción circadiana como consecuencia del trabajo a turnos, encontraron que estos tenían una menor tolerancia a la glucosa, independientemente de los efectos conductuales. La explicación a esta disminución de la tolerancia podía ser una disminución de la sensibilidad a insulina provocada por la disrupción circadiana dada por el trabajo a turnos.

Sheer y col., (7) midieron los niveles de glicemia y otros parámetros en 10 individuos que dormían y eran alimentados durante todas las fases del ritmo circadiano. En este estudio, también se valoraban los efectos de ciclos conductuales y del ciclo circadiano de manera independiente. Tanto los niveles de glicemia como de insulinemia variaban a lo largo del ciclo conductual, posiblemente como resultado de los distintos horarios en las comidas. Se encontró la existencia de un ciclo circadiano endógeno de glucosa, cuyos niveles máximos tenían lugar durante la noche biológica. Sin embargo, no se encontraron ritmos endógenos para la insulina. Por otro lado, se encontró una gran diferencia en los niveles de glucosa y de insulina según el estado de los ritmos circadianos. Cuando estos estaban desincronizados, tanto los niveles glucosa como de insulina presentaban un aumento, un 6% en el caso de la glucosa y un 22% en el caso de la insulina. El resultado de un aumento de glucosa podía explicarse por una respuesta exagerada de la glucosa postprandial y no como resultado a un gran periodo de ayuno. Los niveles de glucosa llegaban a concentraciones de estado prediabético o diabético (>199 mg/dl). Este aumento de glucosa tenía lugar a pesar de un aumento en el nivel de insulina, de manera que esto era explicado por una pérdida de la sensibilidad a la insulina y una compensación insuficiente por parte de las células β-pancreáticas durante la desincronización.

Otro estudio realizado en individuos que realizaban horario a turnos fue hecho por Lund y col. (70). En él, la poblacion estudiada seguía una jornada laboral de 9:00 a 17:00 h y cambiaba buscamente a turnos de noches de 00:00 a 8:00 h. Según los días que trabajaban por la noche, la tolerancia a la glucosa empeoraba según avanzaban los días de trabajo por la noche, y volvía a valores normales cuando los individuos se incorporaban de nuevo a los horarios normales de trabajo. Además, los niveles de insulina plasmáticos aumentaban a partir del segundo día de trabajo nocturno, de manera que tanto la glucosa como la insulina volvían a verse afectadas en horarios de trabajo a turnos.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Social "jet-lag" y diabetes

Wong y col. (72) valoraron la relación entre el "jet-lag" social y el padecimiento de distintas enfermedades en 490 individuos de entre 30 y 54 años de edad. Según el cronotipo de cada individuo, calculado mediante la escala CSM (por sus siglas en inglés *Composite Morningness Scale*), se comparó la diferencia entre el horario de estos en horarios de trabajo y durante su tiempo libre. La mayoría de los individuos (84.8 %) presentaba un avance de fase circadiana en sus horarios de sueño al pasar de días libres a días laborales. Se demostró que el "jet-lag" social estaba asociado con una resistencia a la insulina, así como a la presencia de niveles más altos de ésta en ayuno. De esta manera, se concluyó que una desincronización entre el reloj biológico y los horarios sociales podía ser un factor contribuyente al desarrollo de diabetes tipo 2. (72).

La disrupción circadiana dada en el "jet-lag" social y el "shift-work" resulta en un aumento de glucosa postprandial e insulina plasmática. (7)

Como limitación en nuestro estudio, encontramos la falta de acceso a la bibliografía de estudios realizados sobre los efectos del" jet-lag" en el desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2.

Cómo evitar la desincronización circadiana en el trabajo a turnos

El Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) describe qué es el trabajo a turnos, cuáles son sus efectos perjudiciales en la salud y cómo reducir estos mediante una serie de recomendaciones. Dentro de estas encontramos el planear bien el calendario de trabajo, evitar los cambios bruscos de turnos, no realizar turnos de noche consecutivos y tener una rutina de sueño bien establecida. (73)

Tratamiento de la disrupción circadiana

Exposición controlada a la luz

Una de las terapias desarrolladas para tratar las disrupción circadiana relacionada con el" jet-lag", y el trabajo a turnos es el control de exposición a la luz. (74)

Albreiki y col. (19), mediante el estudio de 17 estudiantes, concluyeron que la secreción de melatonina se veía reducida por exposición a luz brillante durante la noche biológica, lo cual alteraba los ritmos circadianos. Dependiendo de la exposición a un tipo de luz u otro, se daban cambios en la secreción de insulina y los niveles plasmáticos de glucosa tras las comidas. Comidas realizadas durante la exposición a luz brillante tenían como resultado niveles de insulina y de glucosa mayores que en aquellas realizadas en luz tenue. Esto podía ser explicado por un cambio en la sensibilidad a la insulina y a la tolerancia a la glucosa. (19)

Regente y col. (75) realizaron un estudio de individuos sometidos a una simulación de trabajo en turno de noche. Se constató que mediante la filtración del espectro de longitud de onda corta de una fuente de luz brillante, la secreción de melatonina se conservaba. Además de esto, la luz filtrada no tenía ningún efecto negativo en la fase de los ritmos circadianos.

Melatonina y agonistas de la melatonina

La administración de melatonina se utiliza en el tratamiento de la alteración de los ritmos circadianos. Sin embargo, ésta presenta una semivida muy corta, por lo que es necesario utilizar agonistas de sus receptores, con mayores tiempos de semivida, como es el caso de Ramelteon. Además de ello, este último se une con mayor afinidad a los receptores MT1 y MT2 del NSQ (32). El tratamiento con Ramelteon es considerado seguro únicamente los tratamientos de corta duración, ya que a largo plazo se pueden dar efectos secundarios no deseados como consecuencia de sus metabolitos en el metabolismo redox. (76)

La administración de fármacos agonistas de receptores de melatonina tiene como objetivo el restablecimiento de la sincronización de los ritmos circadianos tras un avance de fase en el ciclo de sueño/vigilia. Sin embargo, antes de la administración de estos fármacos, es necesario intentar reiniciar los ciclos circadianos mediante la adaptación a un ciclo de sueño/vigilia de manera natural. (77)

Conclusión

A través del análisis bibliográfico realizado, se ha podido observar la importancia de los ritmos circadianos en la regulación del metabolismo glucídico. Cualquier alteración ocasionada tanto a nivel del reloj central como en su sincronización con los relojes periféricos, tiene un efecto tanto en la secreción de glucosa como en el control de ésta por la insulina.

Por otro lado, existe la necesidad de incluir la evaluación de los ritmos circadianos en los exámenes médicos rutinarios. El asesoramiento en la calidad y cantidad de sueño, el acceso a la información sobre los efectos perjudiciales que tienen el trabajo a turnos y el "jet-lag" social, y las alternativas para paliar sus efectos, puede tener un papel importante en la disminución de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Bibliografía

1. Fondation européenne pour l'amélioration des conditions de vie et de travail. Sixth European working conditions survey: overview report. Luxembourg: Publications Office of the European union; 2016.

2. Nogareda Cuixart C., Nogareda Cuixart S., Solórzano Fàbrega M. Jornada y Horarios de Trabajo. Instituto Nacional De Seguridad e Higiene en el Trabajo (ISHT); 2013.

3. CDC - Work Schedules: Shift Work and Long Hours - NIOSH Workplace Safety and Health Topic [Internet]. [citado 25 de junio de 2017]. Disponible en: https://www.cdc.gov/niosh/topics/workschedules/default.html

4. Ya son más de 3 millones y medio las personas que trabajan en domingos y días festivos [Internet]. [citado 25 de junio de 2017]. Disponible en: http://www.porexperiencia.com/articulo.asp?num=16&pag=10&titulo=Ya-son-mas-de-3-millones-y-medio-las-personas-que-trabajan-en-domingos-y-dias-festivos

5. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. Life Sci [Internet]. 15 de marzo de 2017;173:94-106. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320517300450

6. Lund J, Arendt J, Hampton SM, English J, Morgan LM. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. J Endocrinol [Internet]. 1 de diciembre de 2001 [citado 27 de junio de 2017];171(3):557-64. Disponible en: http://joe.endocrinology-journals.org/content/171/3/557

7. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proc Natl Acad Sci U S A. 17 de marzo de 2009;106(11):4453-8.

8. Froy O. Circadian Rhythms, Aging, and Life Span in Mammals. Physiology [Internet]. 1 de agosto de 2011 [citado 26 de junio de 2017];26(4):225-35. Disponible en: http://physiologyonline.physiology.org/content/26/4/225

9. Lee A, Myung S-K, Cho JJ, Jung Y-J, Yoon JL, Kim MY. Night Shift Work and Risk of Depression: Meta-analysis of Observational Studies. J Korean Med Sci [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 26 de junio de 2017];32(7):1091-6. Disponible en: https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.7.1091

10. Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: Linking metabolism to neuronal responses. Neuroscience [Internet]. 4 de abril de 2014;264:76-87. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452214000645

11. Vargas D de, Dias APV. Depression prevalence in Intensive Care Unit nursing workers: a study at hospitals in a northwestern city of São Paulo State. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. octubre de 2011 [citado 26 de junio de 2017];19(5):1114-21. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-11692011000500008&lng=en&nrm=iso&tlng=en

12. Persistent Rotating Shift-Work Exposure Accelerates Development of Metabolic Syndrome among Middle-Aged Female Employees: A Five-Year Follow-Up: Chronobiology International: Vol 26, No 4 [Internet]. [citado 26 de junio de 2017]. Disponible en: http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07420520902929029?journalCode=icbi20

13. Puttonen S, Kivimäki M, Elovainio M, Pulkki-Råback L, Hintsanen M, Vahtera J, et al. Shift work in young adults and carotid artery intima–media thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. Atherosclerosis [Internet]. 1 de agosto de 2009;205(2):608-13. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915009000586

14. Chen C-C, Shiu L-J, Li Y-L, Tung K-Y, Chan K-Y, Yeh C-J, et al. Shift Work and Arteriosclerosis Risk in Professional Bus Drivers. Ann Epidemiol [Internet]. 1 de enero de 2010;20(1):60-6. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279709002877

15. Haupt CM, Alte D, Dörr M, Robinson DM, Felix SB, John U, et al. The relation of exposure to shift work with atherosclerosis and myocardial infarction in a general population. Atherosclerosis [Internet]. 1 de noviembre de 2008;201(1):205-11. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002191500800021X

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

16. Costa G. The impact of shift and night work on health. Appl Ergon [Internet]. 1 de febrero de 1996;27(1):9-16. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000368709500047X

17. Liu Y, Croft JB, Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, Strine TW, et al. Association between perceived insufficient sleep, frequent mental distress, obesity and chronic diseases among US adults, 2009 behavioral risk factor surveillance system. BMC Public Health [Internet]. 2013;13:84. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-84

18. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, et al. Prospective Study of Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease in Women. Circulation [Internet]. 1 de diciembre de 1995 [citado 30 de junio de 2017];92(11):3178-82. Disponible en: http://circ.ahajournals.org/content/92/11/3178

19. Albreiki MS, Middleton B, Hampton SM. A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants. Endocr Connect [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 24 de junio de 2017];6(2):100-10. Disponible en: http://www.endocrineconnections.com/content/6/2/100

20. Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 20 de junio de 2017]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26771705

21. Ulhôa MA, Marqueze EC, Burgos LGA, Moreno CRC. Shift Work and Endocrine Disorders. Int J Endocrinol [Internet]. 2015;2015. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393906/

22. Data and statistics [Internet]. 2017 [citado 24 de junio de 2017]. Disponible en: http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics

23. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 1 de mayo de 2004 [citado 26 de junio de 2017];27(5):1047-53. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/27/5/1047

24. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature [Internet]. 13 de diciembre de 2001 [citado 25 de junio de 2017];414(6865):782-7. Disponible en: http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6865/full/414782a.html#B1

25. Rakshit K, Thomas AP, Matveyenko AV. Does Disruption of Circadian Rhythms Contribute to Beta-Cell Failure in Type 2 Diabetes? Curr Diab Rep [Internet]. abril de 2014;14(4):474. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988110/

26. Rakshit K, Qian J, Colwell CS, Matveyenko AV. The Islet Circadian Clock: Entrainment Mechanisms, Function and Role in Glucose Homeostasis. Diabetes Obes Metab [Internet]. septiembre de 2015;17(0 1):115-22. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562066/

27. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care [Internet]. febrero de 2017;47(2):29-42. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538544216301225

28. Takahashi JS, Hong H-K, Ko CH, McDearmon EL. The Genetics of Mammalian Circadian Order and Disorder: Implications for Physiology and Disease. Nat Rev Genet [Internet]. octubre de 2008;9(10):764-75. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3758473/

29. Hut RA, Beersma DGM. Evolution of time-keeping mechanisms: early emergence and adaptation to photoperiod. Philos Trans R Soc B Biol Sci [Internet]. 27 de julio de 2011;366(1574):2141-54. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130368/

30. Aubin S, Kupers R, Ptito M, Jennum P. Melatonin and cortisol profiles in the absence of light perception. Behav Brain Res [Internet]. 15 de enero de 2017;317:515-21. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432816306982

31. Meyer-Bernstein EL, Jetton AE, Matsumoto SI, Markuns JF, Lehman MN, Bittman EL. Effects of suprachiasmatic transplants on circadian rhythms of neuroendocrine function in golden hamsters. Endocrinology. enero de 1999;140(1):207-18.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

32. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. Travel Med Infect Dis. marzo de 2008;6(1-2):17-28.

33. Oike H. Modulation of circadian clocks by nutrients and food factors. Biosci Biotechnol Biochem [Internet]. 4 de mayo de 2017;81(5):863-70. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/09168451.2017.1281722

34. Allaman-Pillet N, Roduit R, Oberson A, Abdelli S, Ruiz J, Beckmann JS, et al. Circadian regulation of islet genes involved in insulin production and secretion. Mol Cell Endocrinol. 29 de octubre de 2004;226(1-2):59-66.

35. Yoo S-H, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 13 de abril de 2004;101(15):5339-46. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC397382/

36. Hirota T, Fukada Y. Resetting Mechanism of Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. Zoolog Sci [Internet]. 1 de abril de 2004;21(4):359-68. Disponible en: http://www.bioone.org/doi/10.2108/zsj.21.359

37. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. Mol Metab [Internet]. 19 de marzo de 2014;3(4):372-83. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4060304/

38. Harada N, Inagaki N. Role of clock genes in insulin secretion. J Diabetes Investig [Internet]. noviembre de 2016;7(6):822-3. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5089943/

39. Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. Handb Exp Pharmacol [Internet]. 2013;(217):3-27. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3762864/

40. Peek CB, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Nutrient Sensing and the Circadian Clock. Trends Endocrinol Metab [Internet]. julio de 2012;23(7):312-8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3389335/

41. Jockers R, Delagrange P, Dubocovich ML, Markus RP, Renault N, Tosini G, et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. Br J Pharmacol [Internet]. 1 de septiembre de 2016;173(18):2702-25. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13536/abstract

42. Aubin S, Kupers R, Ptito M, Jennum P. Melatonin and cortisol profiles in the absence of light perception. Behav Brain Res [Internet]. 15 de enero de 2017;317:515-21. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432816306982

43. Domínguez-Solís CA, Pérez-León JA. [Phototransduction mediated by melanopsin in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells]. Gac Med Mex. diciembre de 2015;151(6):764-76.

44. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian Clock Control of Endocrine Factors. Nat Rev Endocrinol [Internet]. agosto de 2014 [citado 23 de junio de 2017];10(8):466-75. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304769/

45. Tosini G. Melatonin circadian rhythm in the retina of mammals. Chronobiol Int. septiembre de 2000;17(5):599-612.

46. Gall C von, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. Cell Tissue Res [Internet]. 1 de julio de 2002 [citado 4 de julio de 2017];309(1):151-62. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-002-0581-4

47. Wu Y-H, Ursinus J, Zhou J-N, Scheer FAJL, Ai-Min B, Jockers R, et al. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. J Affect Disord [Internet]. 1 de junio de 2013;148(2):357-67. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032713000025

48. Dubocovich ML. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. Sleep Med [Internet]. 1 de diciembre de 2007;8:34-42. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945707003589

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

49. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. Annu Rev Pharmacol Toxicol [Internet]. 2016;56:361-83. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5091650/

50. Jockers R, Maurice P, Boutin JA, Delagrange P. Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? Br J Pharmacol [Internet]. julio de 2008;154(6):1182-95. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2483381/

51. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 4 de abril de 2012;351(2):152-66. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720712000081

52. Schuster C. [Sites and mechanisms of action of melatonin in mammals: the MT1 and MT2 receptors]. J Soc Biol. 2007;201(1):85-96.

53. Marcheva B, Moynihan Ramsey K, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the Clock Components CLOCK and BMAL1 Leads to Hypoinsulinemia and Diabetes. Nature [Internet]. 29 de julio de 2010;466(7306):627-31. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920067/

54. Peschke E, Mühlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1 de octubre de 2010;24(5):829-41. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X10001168

55. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. Int J Mol Sci. 27 de marzo de 2013;14(4):6981-7015.

56. Sharma S, Singh H, Ahmad N, Mishra P, Tiwari A, Sharma S, et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. Arch Endocrinol Metab [Internet]. octubre de 2015 [citado 4 de julio de 2017];59(5):391-9. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2359-39972015000500391&lng=en&nrm=iso&tlng=en

57. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. J Pineal Res [Internet]. 1 de enero de 2008;44(1):26-40. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-079X.2007.00519.x/abstract

58. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 28 de abril de 2015;112(17):E2225-34. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418873/

59. Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Matching Meals to Body Clocks—Impact on Weight and Glucose Metabolism. Nutrients [Internet]. 2 de marzo de 2017;9(3). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372885/

60. Rudic RD, McNamara P, Curtis A-M, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, et al. BMAL1 and CLOCK, Two Essential Components of the Circadian Clock, Are Involved in Glucose Homeostasis. PLoS Biol [Internet]. noviembre de 2004;2(11). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC524471/

61. Peschke E, Peschke D. Evidence for a circadian rhythm of insulin release from perifused rat pancreatic islets. Diabetologia [Internet]. 1 de agosto de 1998 [citado 5 de julio de 2017];41(9):1085-92. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s001250051034

62. Sadacca LA, Lamia KA, deLemos AS, Blum B, Weitz CJ. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. Diabetologia [Internet]. enero de 2011;54(1):120-4. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995870/

63. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FAJL. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 8 de marzo de 2016;113(10):E1402-11. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790999/

64. Wright KP, Bogan RK, Wyatt JK. Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). Sleep Med Rev [Internet]. 1 de febrero de 2013;17(1):41-54. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079212000251

65. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. BMJ [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 7 de julio de 2017];355:i5210. Disponible en: http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5210

66. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms - ScienceDirect [Internet]. [citado 7 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0369811414001230?via%3Dihub

67. Costa G. Sleep deprivation due to shift work. Handb Clin Neurol [Internet]. 1 de enero de 2015;131:437-46. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444626271000238

68. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the Circadian Clock Converge. Physiol Rev [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 30 de junio de 2017];93(1):107-35. Disponible en: http://physrev.physiology.org/content/93/1/107

69. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social Jetlag and Obesity. Curr Biol [Internet]. 22 de mayo de 2012 [citado 24 de junio de 2017];22(10):939-43. Disponible en: http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822(12)00325-9

70. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica [Internet]. [citado 27 de junio de 2017]. Disponible en: http://joe.endocrinology-journals.org/content/171/3/557.long

71. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Scheer FAJL. Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers. J Clin Endocrinol Metab. marzo de 2016;101(3):1066-74.

72. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 25 de junio de 2017];100(12):4612-20. Disponible en: https://academic.oup.com/jcem/article/100/12/4612/2536396/Social-Jetlag-Chronotype-and-Cardiometabolic-Risk

73. CDC - Publicaciones de NIOSH - El trabajo por turnos en lenguaje sencillor (97-145) [Internet]. [citado 5 de julio de 2017]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/97-145_sp/default.html

74. Hunter CM, Figueiro MG. Measuring Light at Night and Melatonin Levels in Shift Workers: A Review of the Literature. Biol Res Nurs. julio de 2017;19(4):365-74.

75. Regente J, de Zeeuw J, Bes F, Nowozin C, Appelhoff S, Wahnschaffe A, et al. Can short-wavelength depleted bright light during single simulated night shifts prevent circadian phase shifts? Appl Ergon [Internet]. mayo de 2017;61:22-30. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003687016302745

76. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, Trakht I, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonergic drugs in clinical practice. Arzneimittelforschung. 2008;58(1):1-10.

77. Richardson GS, Zee PC, Wang-Weigand S, Rodriguez L, Peng X. Circadian Phase-Shifting Effects of Repeated Ramelteon Administration in Healthy Adults. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med [Internet]. 15 de octubre de 2008;4(5):456-61. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2576313/

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.