



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**CRONONUTRICIÓN EN RELACIÓN CON  
EL ESTADO DE SALUD.  
ESTRATEGIAS DEL FARMACÉUTICO**

**Autor: Marta Corbera Moreno**

**Tutor: Carmen Cuadrado Vives**

**Convocatoria: Febrero**

## RESUMEN

La Crononutrición es una disciplina emergente que se basa en la estrecha relación que existe entre nuestro metabolismo y el reloj circadiano interno, pudiendo usar su estudio en beneficio de la salud, para revertir o prevenir enfermedades.<sup>(30)</sup> El sistema de reloj circadiano está controlado por muchos procesos fisiológicos incluyendo ritmos del ciclo sueño/vigilia, la secreción hormonal y el metabolismo. Además, este sistema responde a cambios diarios ambientales, como el ciclo de luz/oscuridad y el consumo de alimentos.

Una de las enfermedades metabólicas más prevalentes como es la obesidad, está comenzando a ser considerada una enfermedad cronobiológica, en donde la Crononutrición podría ser una herramienta importante para mejorar la salud de la población.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Una de las características más evidentes de los seres vivos es la existencia de cambios rítmicos en su fisiología. En general, todos ellos presentan un gran número de procesos que se producen de una manera periódica y previsible y que se pueden denominar “ritmos biológicos”.<sup>(1)</sup>

La Cronobiología es una palabra derivada de tres términos griegos: *kronos* de tiempo, *bio* de vida y *logos* de estudio. La función principal de este campo científico es estudiar los procesos de sincronización que se producen en los organismos vivos. Así mismo, los ritmos circadianos se definen como los ritmos biológicos cuya frecuencia está “alrededor” (*circa*) de un día (24 horas). Las secreciones de hormonas como el cortisol o la melatonina constituyen un ejemplo de estos ritmos circadianos.<sup>(2)</sup>

El sistema circadiano de mamíferos está compuesto por una red de estructuras jerárquicamente organizadas responsables de la generación de ritmos circadianos y de su sincronización con el entorno. Este sistema está formado principalmente por un marcapasos central, que se localiza en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. En 1972, Moore y Eichler investigaron los efectos de destruir el núcleo supraquiasmático del hipotálamo de ratas. Sus resultados revelaron la pérdida de los ciclos sueño-vigilia y ritmos de cortisona. Desde entonces, el NSQ es considerado como la ubicación central y principal del sistema circadiano en mamíferos.<sup>(2)</sup> Debido a que el periodo de oscilación

endógeno del NSQ no es exactamente de 24 horas, cuando los sujetos de estudio se mantienen artificialmente en condiciones ambientales constantes, los ritmos circadianos discurren en curso libre con un periodo ligeramente diferente a 24 horas. Sin embargo, en condiciones ambientales naturales, el NSQ se “reajusta” cada día mediante una señal periódica de luz/oscuridad gracias a la existencia de una ruta no visual basada en células ganglionares provistas del pigmento melanopsina y en el tracto retinohipotalámico. Aunque la luz (cambios luz/oscuridad) sea la principal señal entrante al NSQ, existen otras entradas periódicas, como son el horario de las comidas (ingesta/ayuno) y el ejercicio programado (actividad/reposo), capaces de poner en hora el sistema circadiano. El marcapasos central, a su vez, sincroniza la actividad de varios relojes periféricos fuera del NSQ mediante la secreción cíclica de hormonas y la actividad del sistema nervioso vegetativo. <sup>(1)</sup>

Actualmente se sabe que el reloj interno funciona gracias a la expresión de varios *genes reloj* que pueden activarlo y desactivarlo, mostrando un patrón general de 24 horas, y que pueden clasificarse en elementos positivos (CLOCK y BMAL1) que activan el reloj, y negativos (PER y CRY) junto con REV-ERB alfa (factor de transcripción). CLOCK y BMAL1 son responsables de la síntesis de factores de transcripción que, después de la dimerización (CLOCK-BMAL1), inducen la expresión de los elementos negativos. <sup>(3)</sup>

Los relojes circadianos intracelulares no solamente residen en el NSQ, sino también en otros tejidos periféricos, incluyendo aquellos implicados en la homeostasis de nutrientes, tales como hígado, músculo y páncreas. <sup>(5)</sup> El reloj central sincroniza la actividad de varios relojes periféricos presentes en los órganos y tejidos, como el corazón, el pulmón, el hígado, la mucosa oral, el páncreas y el tejido adiposo, entre otros, mediante la secreción cíclica de hormonas y la activación del sistema nervioso autónomo. <sup>(3)</sup>

Otro término de gran importancia es el de “Cronodisrupción” (CD) o interrupción circadiana que puede ser definida como una importante perturbación del orden temporal interno de los ritmos circadianos fisiológicos, bioquímicos y comportamentales. También podría definirse como la ruptura de la sincronización entre los ritmos circadianos internos y los ciclos de 24 horas medioambientales. Varios autores han indicado que la cronodisrupción puede ser un indicador de salud en adultos. De hecho, una alta fragmentación de los ritmos circadianos se ha relacionado con el riesgo de mortalidad, alteraciones cerebrales, enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo, depresión,

somnolencia, envejecimiento y obesidad. <sup>(6)</sup> Además, existen otros procesos fisiológicos como la digestión, absorción y metabolismo de alimentos, íntimamente relacionados con la ingesta de energía y con los efectos de la dieta sobre el organismo, cuyo carácter circadiano es bien conocido. <sup>(1)</sup> La coordinación de todos los relojes de tejidos contribuye a un estado saludable, a pesar de que cada reloj periférico tiene sus propias funciones fisiológicas (por ejemplo, el reloj cerebral para el sueño o el reloj del hígado para el metabolismo). <sup>(4)</sup>

Teniendo en cuenta que la degradación de patrones circadianos en el organismo provoca alteraciones en el estado de salud, este trabajo se propone abordar el estudio cronobiológico de todos los ritmos circadianos con el fin de comprender qué patrones se pueden seguir para conseguir un beneficio en la salud.

Así, desde la perspectiva de la Crononutrición, es importante hablar de los hábitos alimentarios (calidad de la dieta) y entender cómo funcionan los relojes biológicos, para saber que lo que comemos es tan importante como el horario de las comidas (cuándo comemos). <sup>(4)</sup>

## **OBJETIVOS**

Los objetivos de investigación de este trabajo fin de grado son revisar la bibliografía sobre los avances en el estudio de la Crononutrición y su importancia como herramienta para mantener un buen estado de salud, así como describir las estrategias relacionadas para combatir entre otras, algunas enfermedades.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica clásica de un total de 30 artículos científicos a través de distintas plataformas de bases de datos como *Pubmed*. La búsqueda de artículos se centró en estudios y revisiones, en su mayoría, en inglés. También se consultaron revistas científicas como: “*The American Journal of Clinical Nutrition*”, “*Elsevier*”, “*Current Biology*”, “*Nutrición Hospitalaria*”. Las palabras claves utilizadas han sido: “*Chrononutrition*”, “*Chrononutrition review*”, “*Circadian rhythms*”, “*Daily rhythms*”, “*Nutrition and circadian system*”, “*circadian clocks*”.

Se revisaron fuentes en formato papel de libros académicos y enciclopedias del Departamento de Nutrición de la Facultad de Farmacia UCM. Se ha recurrido también a la página de la Web *Innovadieta de la UCM* de recursos en internet para prácticas de Nutrición y Dietética. <sup>(31)</sup> Las búsquedas realizadas incluyeron:

TEMA	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Cronobiología y Nutrición	7
Desayuno	3
Horario de las comidas ( <i>meal timing</i> )	8
Nutrientes y dieta	3
Estrés oxidativo	2
Obesidad	5
Síndrome metabólico	2

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

El sistema de reloj circadiano está controlado por muchos procesos fisiológicos incluyendo ritmos del ciclo sueño/vigilia, la secreción hormonal y el metabolismo. Además, este sistema responde a cambios diarios ambientales, como el ciclo de luz/oscuridad, el consumo de alimentos y la administración de medicamentos.

En esta revisión se comentan a continuación los aspectos más importantes encontrados en torno a lo anteriormente descrito.

### **1. LA INGESTA DE ENERGÍA ES UNA VARIABLE CONTROLADA POR EL SISTEMA CIRCADIANO**

#### **Ritmos de nutrientes, digestión, absorción y enzimas**

La digestión y absorción en el estómago e intestino sigue ritmos circadianos en mamíferos, y estos ritmos están regulados por genes reloj expresados rítmicamente en el aparato digestivo, así como por la ingesta diaria de comida. El análisis del colon distal reveló que un 3,7 % de todos los genes tienen un patrón circadiano de la expresión génica y que estos genes están relacionados con la señalización celular, diferenciación, proliferación y muerte en ratones. <sup>(2)</sup> Un estudio mostró movimiento frecuente del colon durante el día en humanos y un movimiento mínimo durante la noche. La sacarasa, una enzima digestiva intestinal también sigue un cambio circadiano de la actividad,

alcanzando un máximo alrededor de una hora antes de la comida y desciende tres horas después. <sup>(2)</sup>

Un ejemplo de ritmo circadiano de absorción es el que ocurre con la glucosa en el caso de ratas: tanto el transportador SGLT-1 en las microvellosidades de los enterocitos como el GLUT-2 localizado en la membrana basolateral, presentan ritmos circadianos. Además, varios autores han puesto de manifiesto que en ratas alimentadas *ad libitum*, la absorción de glucosa disminuye durante el día y es elevada durante la noche. Este patrón rítmico es independiente del ciclo de luz-oscuridad y se sincroniza con la hora de la comida, con un componente anticipatorio. <sup>(1)</sup>

Los mamíferos muestran ciclos alternos de lipogénesis y lipólisis. Durante el día en ratas y durante la noche en los seres humanos (periodo de inactividad de ambas especies), predomina la actividad lipolítica donde se utiliza la grasa corporal, lo que reduce la frecuencia de señales de hambre y, por tanto, reduce la necesidad de consumir alimentos. En contraposición, durante la noche (ratas) y durante el día (humanos), predomina la lipogénesis. <sup>(2)</sup> La lipogénesis muestra ritmos circadianos en el hígado de ratas en ayuno durante 24 horas. La Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) muestra un máximo de actividad durante la noche, favoreciendo el suministro de NADPH necesario para la lipogénesis. <sup>(7)</sup>

En ratas, al comienzo de la alimentación los valores de glucosa aumentan, acompañados por un aumento en la secreción de insulina, lo que conduce a un aumento de la actividad de la lipoproteín lipasa (LPL) en el tejido adiposo blanco y a la absorción y el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno en el músculo esquelético. En humanos se ha demostrado que, si una comida se produce fuera de fase de expresión de la LPL, el individuo puede ser propenso a almacenar ácidos grasos libres en tejidos ectópicos, produciendo lipotoxicidad y, como consecuencia comorbilidades hepáticas, musculares o pancreáticas, así como síndrome metabólico. <sup>(7)</sup>

### **El tejido adiposo tiene un reloj periférico**

Según estudios, muchos de los genes en el tejido adiposo muestran ritmicidad circadiana. Aproximadamente el 25% en los seres humanos y el 50% en modelos animales de genes activos expresados en el tejido adiposo sigue un patrón diario rítmico y dependiendo del tejido, entre el 10-30% del total de genes, está controlado por el reloj circadiano molecular <sup>(12)</sup>

En lo que se refiere a la obesidad es de crucial importancia la existencia de un reloj periférico en el tejido adiposo humano. En este sentido, un grupo de investigación ha descubierto que los genes reloj se expresan en diferentes localizaciones (adiposa, visceral y subcutánea) en un momento determinado del día <sup>(13)</sup> y también es dependiente del sexo. <sup>(14)</sup> Además se ha demostrado que tanto los elementos negativos (PER2 y CRY1) como los positivos (CLOCK y BMAL1) del reloj, muestran ritmicidad circadiana en su expresión y oscilan independientemente del NSQ en explantes del tejido adiposo *ex vivo* al menos durante dos ciclos circadianos después de la cirugía. <sup>(15)</sup>

### **Los horarios de las comidas sincronizan el reloj circadiano**

Es de destacar que el patrón básico de tres comidas al día (desayuno, comida y cena) se ha observado incluso en humanos completamente aislados temporalmente de fuentes externas, a los que se les permitía comer cuánto y cuándo quisieran. <sup>(8)</sup> A pesar del aislamiento, prácticamente todos los sujetos estudiados eligieron comer tres veces al día a intervalos comparables a los que siguen en su vida cotidiana. Un horario regular de comidas ayuda a mantener el orden temporal interno del sistema circadiano, pero la sociedad actual de 24 horas en el que vivimos hace que con frecuencia abandonemos estos patrones debido al trabajo por turnos y el jet-lag, por ejemplo.

En el comportamiento alimentario, una de las principales señales de apetito es el horario de la comida. Muchas veces comemos en momentos precisos simplemente porque es la hora de comer, sin sentir verdaderamente apetito. Además, ciertas obesidades se relacionan con ingestas específicas a ciertas horas del día. De este modo, un grupo de investigación ha demostrado una asociación entre el acúmulo de grasa, en especial en el abdomen, y la ingesta de grasas saturadas y azúcares simples, específicamente por la noche. <sup>(9)</sup>

Podría haber una relación causal entre el horario de la comida y la obesidad, según estudios que indican que la proporción en los últimos años de adultos que se salta el desayuno ha aumentado de un 14% a un 25%. Saltarse el desayuno y trasladar la ingesta energética hacia la tarde-noche, supone un aumento del riesgo de obesidad y de diabetes tipo II. Sin embargo, no ha sido hasta los últimos años cuando se ha empezado a demostrar que el momento de la ingesta, es un factor clave en la obesidad que puede ser independiente de la ingesta calórica diaria. <sup>(10)</sup>

También en otro estudio se demuestra que una inversión de 12-horas del ciclo sueño/vigilia (comer durante la noche y ayunar durante el día) se acompaña de una alteración de la tolerancia a la glucosa y una disminución de leptina (hormona de la saciedad). También otros cambios en el horario de las comidas, es decir, en la distribución de la ingesta calórica durante un periodo normal de vigilia, parece influir en el éxito de la terapia de la pérdida de peso. Un estudio experimental de 12 semanas de duración ha mostrado que los sujetos a los que se les asignaba una alta ingesta de calorías durante el desayuno (aprox. 700 kcal) perdían significativamente más peso que aquellos a los que se les asignaba el mismo consumo de kcal durante la cena. <sup>(11)</sup>

El hecho de estar demostrada la existencia de un reloj periférico en el tejido adiposo (órgano a partir del cual se moviliza la grasa corporal en la pérdida de peso), en el que el horario de máxima expresión de los genes más relevantes difiere en los distintos momentos del día <sup>(12)</sup> hace pensar que el horario de comida pueda afectar a la diferente movilización o acúmulo de grasa en el tejido adiposo, y como consecuencia a la pérdida de peso.

### **Los ritmos de factores neuroendocrinos regulan las calorías y la ingesta de macronutrientes**

Desde el punto de vista cronobiológico son interesantes las neuronas POMC/CART y NPY/AgRP las cuales proyectan sus axones en múltiples núcleos que, a su vez, reciben impulsos desde el NSQ y dan lugar a ritmos circadianos en la expresión de genes. Además, se han descrito los ritmos circadianos de otros neuropéptidos, como las orexinas A y B, estimuladoras del apetito y cuya producción es estimulada por el ayuno. La ghrelina, un péptido digestivo producido también de manera circadiana y acorde a las comidas, es capaz de estimular al NPY en el hipotálamo lateral. <sup>(1)</sup>

Varios estudios han demostrado que la leptina, es secretada por el adipocito de manera circadiana. En ellos se muestra cómo los valores plasmáticos de leptina se elevan durante la noche, cuando disminuye el apetito y disminuyen durante el día, cuando el hambre aumenta. Tales pulsos están inversamente correlacionados con los de ACTH (corticotropina y hormona estimulante de la corteza suprarrenal) y cortisol, y en cambio se correlacionan positivamente con los de las gonadotropinas, estradiol y TRH (hormona liberadora de tirotrópina). Este aumento en los valores de leptina durante la noche puede justificar que la leptina sea una hormona saciante, favoreciendo el ayuno y el descanso



nocturno. La obesidad se correlaciona no sólo con altos valores de leptina, sino también con la reducción de la amplitud del ritmo y la atenuación de la ritmicidad ultradiana. Además, pacientes con obesidad abdominal muestran valores más bajos de leptina que aquellos que presentan obesidad ginoide. <sup>(1)</sup>

### **Los ritmos influyen en la selección de macronutrientes**

Una dieta saludable es la que posee hasta un 50-55% de hidratos de carbono, un 30-35% de grasa y un 10-15% de proteína. <sup>(31)</sup> Sin embargo, se tiende a ingerir diferentes proporciones de nutrientes según la hora del día, por ejemplo, eligiendo los hidratos de carbono con el desayuno y las grasas con la cena. Debido a que la tolerancia a la glucosa empeora cuando se aproxima la hora de dormir y el tránsito gastrointestinal se ralentiza, la cena no debería contener una gran cantidad de hidratos de carbono. Además se sabe que éstos se metabolizan mejor en el desayuno, durante el que es conveniente ingerir una cantidad suficiente de energía en forma de proteína que permita estar alerta rápidamente y romper la inercia del sueño. <sup>(3)</sup>

## **2. LA ALIMENTACIÓN COMO SINCRONIZADOR DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS**

Una alimentación restringida, además de influir en la estructura temporal interna del organismo, puede actuar como sincronizador de muchos osciladores periféricos. En tal situación, puede surgir una desincronización entre los ritmos controlados por la luz a través del NSQ y los ritmos que están bajo el control de un *oscilador sincronizado por los alimentos* (FEO: del inglés *food-entrainable oscillator*). <sup>(16)</sup>

Cuando a los animales de estudio se les da una comida con un contenido calórico demasiado bajo para cubrir sus necesidades, poco a poco van desplazando alguno de sus ritmos hacia la hora de la comida. De hecho, muestran un incremento de la actividad locomotora, de la motilidad gastrointestinal, de la actividad de las enzimas digestivas, y un aumento del cortisol plasmático a la espera de la hora de la comida. <sup>(17)</sup> Esta *Actividad-Anticipatoria a la Alimentación* (FAA: del inglés *Feeding Anticipatory Activity*) está controlada por un oscilador o red de osciladores que es independiente del NSQ, ya que se mantiene en animales con el NSQ lesionado. <sup>(16)</sup>

Desde el punto de vista adaptativo, la FAA ayuda al organismo a activar el apetito, las secreciones digestivas y el metabolismo antes de recibir alimentos, lo que le permite

hacer frente a la disponibilidad predecible de alimentos. Cuando la comida es abundante, el oscilador controlado por la luz es el responsable de impulsar el conjunto de ritmos circadianos, pero cuando la comida escasea y es limitada en el tiempo los FEO ponen en marcha un subconjunto de ritmos, mejorando así el acceso a los alimentos, pero sin interrumpir otros procesos rítmicos que se rigen por el NSQ controlado por la luz. <sup>(2)</sup>

### **Los nutrientes modulan ritmos circadianos**

Además de las proporciones de energía procedentes de los macronutrientes que influyen en relojes periféricos, la composición de los alimentos y por tanto, los nutrientes individuales, pueden influir en el sistema circadiano. Un ejemplo claro son el palmitato (ácido graso saturado de cadena larga) y el ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso esencial poliinsaturado de la serie omega-3 que se encuentra en abundancia en el pescado. Ambos afectan la expresión de BMAL1 además de desplazar el reloj del hígado. <sup>(16)</sup>

También hay compuestos no esenciales de la dieta que han mostrado influir en el sistema circadiano. El alcohol, consumido ampliamente en muchas sociedades, parece ser particularmente perjudicial para los ritmos circadianos moleculares, endocrinos y comportamentales. La cafeína, el compuesto psicoactivo más utilizado en todo el mundo, influye en las amplitudes y fases de expresión de relojes periféricos. El consumo de cafeína por la noche retrasa el sistema circadiano humano y alarga los periodos de expresión génica de relojes. <sup>(32)</sup> El resveratrol, un polifenol que se encuentra en las uvas, también cambia relojes circadianos retrasando su fase de expresión. <sup>(16)</sup>

## **3. CRONONUTRICIÓN FRENTE AL ESTRÉS OXIDATIVO**

### **Envejecimiento**

Algunos componentes de los alimentos poseen actividades biológicas que influyen en los ritmos circadianos de los seres humanos. Pero también “cuando” se consume el alimento influye en el buen funcionamiento normal de los ritmos biológicos. Un objetivo principal de la investigación actual cronobiológica es cómo los nutrientes pueden aliviar o incluso prevenir enfermedades. Es interesante el uso potencial de la Crononutrición como una estrategia interesante para contrarrestar las acciones perjudiciales de los radicales libres y especies reactivas en sistemas biológicos durante el envejecimiento.

La edad cronológica es el predictor más fuerte de las enfermedades crónicas, y la comunidad científica está en la búsqueda de agentes protectores que pueden contribuir a prevenir o retrasar la aparición de muchas enfermedades relacionadas con la edad. <sup>(18)</sup>

El envejecimiento no es un proceso genéticamente controlado, pero si una interacción entre el medio ambiente y los genes. El estrés y el estilo de vida son factores psicológicos que parecen tener un impacto en el nivel de oxidación. En contraste, los factores ambientales positivos, tales como una dieta saludable pueden conducir a mejoras en el envejecimiento. <sup>(18)</sup>

El proceso de envejecimiento conduce a una situación de desequilibrio cronobiológico que resulta en un acortamiento del periodo y una reducción de la amplitud del oscilador, con la consiguiente pérdida del ritmo circadiano, la aparición de un patrón ultradiano y en última instancia, la desincronización interna. Durante el envejecimiento, cualquier perturbación o desequilibrio en la relación entre los sistemas circadianos y homeostáticos pueden conducir al deterioro de numerosos procesos fisiológicos. <sup>(19)</sup>

En este sentido, todos los procesos relacionados con el estrés oxidativo pueden requerir un aporte extra de antioxidantes en la dieta para combatir los radicales libres. Estudios realizados han demostrado que trastornos del sistema inmune y trastornos neuroendocrinos pueden mejorar con la suplementación con melatonina, serotonina, y/o su precursor, el aminoácido triptófano. La melatonina, sigue un ritmo donde su máxima secreción es por la noche, por lo que posee propiedades cronobióticas. La administración de triptófano y melatonina puede contribuir al reajuste de las perturbaciones que tienen personas de edad avanzada en sus ritmos circadianos. <sup>(20)</sup>

Evitar la formación de radicales libres y reducir el estrés oxidativo, fortaleciendo así las defensas antioxidantes del organismo, puede reducir la tasa de envejecimiento y el riesgo de enfermedades asociadas a la edad. En este sentido, la prevención primaria de las enfermedades crónicas a través de la modificación de la dieta puede ser tan eficaz como los tratamientos secundarios comúnmente empleados y además menos costosos. <sup>(19)</sup>

El envejecimiento es un proceso complejo y se relaciona con la interrupción del ritmo circadiano, cuyos cambios incluyen la alteración de la absorción de nutrientes, disminución en los niveles de hormonas y muerte neuronal. La interrupción asociada a la edad en el ritmo sueño/vigilia se ha relacionado con la disminución convencional en los niveles de melatonina a medida que avanza la edad. Esta situación se puede corregir

mediante la suplementación con melatonina o con alimentos ricos en melatonina (o precursores de melatonina).<sup>(20)</sup>

Un estudio ha demostrado que el consumo de cereales enriquecidos con triptófano consigue mejorar la calidad del estado de ánimo y del sueño en sujetos con edad avanzada. Esto ha tenido un impacto directo en la industria en la que el procesamiento de alimentos ha comenzado a centrar su atención en el desarrollo de productos nutracéuticos.<sup>(21)</sup>

La comercialización de la primera fórmula de leche para lactantes que tuvo en cuenta variaciones circadianas de los diferentes componentes presentes en la leche materna contribuyó claramente a acercar la ciencia y la industria en conjunto. Esta leche artificial infantil (Blemil Plus ®), es una fórmula que consiste en diferentes componentes nutricionales que promueven la vigilia, tales como vitaminas A, C, E y B12. Por otro lado, existe otra fórmula (Blemil 1 Plus Noche ®), la cual contiene otros componentes que ayudan a mejorar la eficacia y la calidad del sueño, tales como triglicéridos de cadena media, triptófano y nucleótidos como uridina y adenosina, entre otros. Un estudio clínico en el campo de la nutrición fue la demostración de que la aplicación de estas fórmulas cronobiológicamente adaptadas en la dieta contribuye a la consolidación del ciclo sueño/vigilia del recién nacido.<sup>(22)</sup>

En general, las intervenciones dietéticas con alimentos enriquecidos en antioxidantes basados en los principios de la Crononutrición son particularmente relevantes en personas mayores, ya que esta población comúnmente experimenta un deterioro progresivo de las funciones fisiológicas y procesos metabólicos. Los cereales enriquecidos con triptófano antes mencionados han demostrado que tienen efectos especialmente beneficiosos sobre la calidad del sueño y el estado antioxidante en los ancianos. Estas estrategias nutricionales pueden contribuir a aprovechar al máximo los beneficios potenciales de fitoquímicos como instrumentos naturales con los que impedir o retrasar la aparición de enfermedades comunes relacionadas con la edad.<sup>(21)</sup>

La mayoría de los estudios clínicos llevados a cabo en el campo de la Crononutrición pueden ayudar a adaptar la elaboración de dietas y alimentos a las necesidades de poblaciones específicas según la edad, el sexo, los objetivos de salud, estilo de vida, y la predisposición genética a ciertas enfermedades.

## Menopausia

Otro estudio también demostró que el estrés oxidativo inducido por la menopausia podría estar relacionado con una alteración en los ritmos circadianos en las mujeres. De hecho, los procesos de estrés oxidativo y los ritmos circadianos están íntimamente implicados en una gran variedad de procesos fisiológicos para mantener la homeostasis. <sup>(23)</sup>

Cuando los genes reguladores de las funciones circadianas pierden algo de su orquestación debido al envejecimiento, esto conduce a una alteración de la homeostasis, una situación que es particularmente marcada en las mujeres a medida que avanzan hacia la menopausia. De hecho, la menopausia cambia el perfil de la expresión de los genes reloj en el tejido adiposo, lo que puede estar relacionado con la redistribución de la grasa corporal después de la menopausia, que a su vez se caracteriza por un aumento de la grasa visceral intra-abdominal. <sup>(24)</sup>

Además, mientras que la expresión de PER2 no es diferente entre mujeres pre y post menopáusicas en el tejido adiposo subcutáneo, es mayor en el tejido adiposo visceral de mujeres post menopáusicas. En un estudio, se observó que la expresión de PER2 está disminuida con la menopausia, lo que sugiere que los cambios en la expresión de genes reloj inducidos por la menopausia pueden ser específicos de cada tejido. <sup>(23)</sup> Por otra parte, con la menopausia, las mujeres muestran una pérdida de solidez del sistema circadiano y un aumento en las anomalías del sueño, un proceso que se ejecuta en paralelo con la redistribución del tejido adiposo. A su vez, los cambios hormonales sufridos durante la menopausia han sido relacionados con una alteración de los ritmos circadianos. Lo que sugiere que las diferencias observadas en la expresión de PER2 entre mujeres pre menopáusicas y hombres de la misma edad, pero no entre las mujeres post menopáusicas y hombres de la misma edad, puede contribuir al diferente sistema de sincronización circadiano dependiendo del sexo, que desaparece después de la menopausia. <sup>(23)</sup>

Se ha descrito también que la secreción endógena de melatonina disminuye con el envejecimiento en todos los géneros y, entre las mujeres, la menopausia se asocia con una significativa reducción de los niveles de melatonina, por lo tanto, esto también puede explicar las conocidas alteraciones del sueño asociadas con la menopausia.

Los resultados sugieren que el estrés oxidativo inducido por la menopausia es paralelo a una disrupción en el reloj circadiano de las mujeres. <sup>(23)</sup>

#### 4. CRONONUTRICIÓN FRENTE A LA OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

Estudios realizados muestran que, en cuanto a la maquinaria circadiana, varias variantes genéticas están relacionadas con la obesidad y su conocimiento es esencial para el tratamiento en los programas de pérdida de peso.

Hay muchos factores que pueden afectar el sistema circadiano en los diferentes niveles. En relación con los genes reloj, numerosos estudios realizados en animales de experimentación con mutaciones en estos genes, han demostrado que existe una relación entre estas mutaciones y otros fallos en el sistema circadiano. En este sentido, los animales con mutaciones en los genes reloj muestran un mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades, tales como enfermedades cardiovasculares, cáncer y obesidad.<sup>(26)</sup>

Las variaciones genéticas de los genes reloj se asocian con obesidad en humanos. Las mutaciones son muy poco frecuentes, siendo más común tener variaciones genéticas en una base (una citosina por una guanina, por ejemplo) del genoma y dar lugar a un cambio en la estructura del ARN mensajero y, como consecuencia, cambios en nuestra expresión génica. Estas variaciones genéticas llevan consigo diferencias en nuestra vulnerabilidad a varias enfermedades como la obesidad.<sup>(25)</sup>

Un grupo de investigación ha encontrado asociaciones significativas entre el sistema circadiano y varios comportamientos obesogénicos. En este sentido, una mutación en PER2 se ha relacionado con varias alteraciones psicológicas, tales como las variaciones estacionales del estado de ánimo y el comportamiento, por ejemplo, la depresión en invierno. Aquí adquieren importancia los comportamientos directamente relacionados con el comer emocional. Por ejemplo, hay personas que buscan refugio en los alimentos (especialmente los alimentos más calóricos) como estrategia común para reducir la ansiedad, la tristeza y emociones negativas.<sup>(27)</sup> Los resultados de varios estudios demuestran que los participantes portadores del alelo de riesgo C (CLOCK 3111T>C), muestran comportamientos emocionales que tienden a comer con más frecuencia y además tienen más dificultades para bajar de peso. Curiosamente, los portadores de C que no muestran comportamientos emocionales, a pesar de ser potencialmente sujetos de riesgo debido a los antecedentes genéticos, mostraron una pérdida de peso similar a los portadores de TT (alelo protector). Estos resultados son alentadores porque demuestran

que, al cambiar el “cómo” comemos, podemos reducir o incluso eliminar el efecto nocivo de una variante genética. <sup>(28)</sup>

Se puede observar la posibilidad interactuar con el genoma humano, incluso cambiarlo y mejorar nuestra salud a través de cambios en la forma en la que comemos, lo que comemos y la conducta diaria. Un aspecto a considerar en las intervenciones dietéticas puede ser el “cuándo” comemos. Si tenemos en cuenta que la alimentación es un sincronizador externo de nuestro reloj periférico, y que comer en un momento inusual puede causar disrupción de nuestro sistema circadiano, el “cuándo” comemos puede tener un papel importante en el tratamiento de la obesidad.

Los resultados de un estudio realizado en 411 sujetos con sobrepeso y obesidad, que se sometieron a una dieta para conseguir pérdida de peso, muestran que: 199 sujetos fueron comedores tempranos (siendo su comida principal del día el almuerzo, antes de las 15.00 horas) y 212 sujetos eran comedores tardíos (con almuerzo después de las 15.00 horas). Los comedores tardíos perdieron significativamente menos peso que los que comieron temprano a pesar de tener la misma edad, los mismos valores de hormonas del apetito, la misma ingesta de energía y las mismas horas de sueño. Por lo tanto, si podemos cambiar nuestro comportamiento hacia un almuerzo más temprano, tal vez se podría perder peso más eficazmente dentro de un tratamiento dietético. De esta manera, cambiar los comportamientos alimentarios está directamente relacionado con una disminución de la obesidad y un aumento en la pérdida de peso. <sup>(29)</sup>

## CONCLUSIONES

La interacción estrecha entre el sistema circadiano y el metabolismo permite al organismo controlar no solo temporalmente los procesos metabólicos sino también transmitir información relativa al estado de energía a su sistema circadiano central.

La interrupción del sistema circadiano, por tanto, conduce a un deterioro del metabolismo y viceversa, preparando así el camino para trastornos metabólicos e incluso obesidad. En nuestra sociedad de 24 horas, la cronodisrupción puede ocurrir fácilmente a través del trabajo por turnos, el consumo de alimentos ricos en grasa y el horario de las comidas.

Por lo tanto, es importante describir una serie de estrategias específicas dirigidas a la mejora de la salud basándonos en:

## **1. Crononutrición**

Una cantidad creciente de estudios cronobiológicos describen la importancia del horario de las comidas y, por tanto, la necesidad de reforzar enfoques dietéticos relacionados con el tiempo. Un aspecto interesante en las intervenciones dietéticas puede ser “cuándo se come” (el momento de la ingesta de alimentos). Si se tiene en cuenta que comer es un sincronizador externo del reloj periférico, y que una alimentación en un tiempo inusual puede causar una interrupción del sistema circadiano, cuándo se come puede tener un papel fundamental en el tratamiento de enfermedades como la obesidad.<sup>(3)</sup> La Crononutrición podría ser una interesante manera de promover la pérdida de peso y la salud.

## **2. Ejercicio físico**

La actividad física consiste en la lucha contra nuestro estilo de vida sedentario. Los estudios indican que el ejercicio prolongado y regular se asocia con una mejora del sueño nocturno y menor cansancio durante el día. Por otra parte, el ejercicio físico sirve como una señal de sincronización no fótica para el reloj circadiano.<sup>(33)</sup>

## **3. Mejorar la duración del sueño y su calidad**

Un sueño de corta duración, la privación del mismo y su mala calidad están estrechamente asociados con el aumento de peso corporal.<sup>(33)</sup> Una buena higiene del sueño también sirve como una opción para conseguir un buen estado de salud. Debido a que la luz es un sincronizador externo de los ritmos circadianos, también es importante bloquear la luz azul por la noche con el fin de obtener una alta calidad del sueño.<sup>(3)</sup> Una forma para conseguir este objetivo es evitar mirar la pantalla del ordenador, televisores y teléfonos móviles antes de irse a dormir.

Por último, debemos saber que, aunque nuestros relojes internos van de la mano de los ciclos ambientales, siempre es posible ajustarlos acorde a nuevas rutinas, hábitos o actividades diarias, sólo tenemos que ser consciente de esos cambios y controlar al máximo hábitos para que nuestra salud no sea la principal perjudicada.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Garaulet Aza, M., Gómez-Abellán, P. *Cronobiología y Nutrición. Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética*. Edición 2013: 45-46.



2. Tahara Y, Shibata S. *Chrono-biology, Chrono-pharmacology, Chrono-nutrition*. J Pharmacol Sci 2014; 124: 320-335.
3. Garaulet M, López-Mínguez J, Gómez Abellán P. *Cronobiología y nutrición*. Enciclopedia Bases Moleculares de la nutrición II, cap. 20. 2017; 478-479.
4. Oda H. *Chrononutrition*. J Nutr Sci Vitaminol, 61. 2015; 92-94.
5. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. *A serum chock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells*. Cell 1998; 93: 929-937.
6. Garaulet M, Martínez-Nicolas A, Ruiz JR, Konstabel K, Labayen I, González-Gross M, Marcos A, Molnar D, Wildhalm K, Casajús JA, De Henauw S, Kafatos A, Breidenassel C, Sjöström M, Castillo MJ, Moreno LA, Madrid JA, Ortega F. *Fragmentation of daily rhythms associates with obesity and cardiorespiratory fitness in adolescents: The HELENA study*. Clinical Nutrition 2016; 1-9
7. Gimble JM, Floyd ZE. Fat circadian biology. J Appl Physiol (1985). 2009; 107 (5): 1629-1637.
8. Aschoff J. Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects. D.T. Krieger (Ed.), Endocrine Rhythms, Raven Press, New York. 1979; 1-61.
9. García-Prieto MD, Tébar FJ, Nicolás F, Larqué E, Zamora S, Garaulet M. *Cortisol secretary pattern and glucocorticoid feedback sensitivity in women from a Mediterranean área: relationship with anthropometric characteristics, dietaru intake and plasma fatty acid profile*. Clin Endocrinol (oxf). 2007; 66 (2): 185-191.
10. Watanabe Y, Saito I, Henmi I, Yoshimura K, Kotatsu M, Yamauchi K, Matsuo T, Kato T, Tanigawa T, Kishida T, Asada Y. *Skipping Breakfast is correlated with obesity*. J Rural Med. 2014. 9 (2); 51-58.
11. Garaulet M, Vera B, Bonnet-Rubio G, Gómez-Abellán P, Lee Y, Ordovás JM. *Lunch eating predicts weight-loss effectiveness in carriers of the common allele at PERILIPINI*. Am J Clin Nutr. 2016. 104; 1160-1166.
12. Garaulet M, Ordovás JM, Gómez-Abellán P, Martínez JA, Madrid JA. *An approximation to the temporal order in endogenous circadian rhythms of genes implicated in human adipose tissue metabolism*. J Cell Physiol. 2011; 226 (8): 604-611.
13. Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. *Clock genes are implicated in the human metabolic síndrome*. Int J Obes (Lond). 2008. 32 (1): 121-128.

14. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Luján JA, Frutos MD, González R, Martínez-Augustín O, de Medina FS, Ordovás JM, Garaulet M. *Sexual dimorphism in clock genes expression in human adipose tissue*. Pbes Surg. 2012; 22 (1): 105-112.
15. Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Hernández-Morante JJ, Lujan JA, Ordovás JM, Garaulet M. *Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants*. *Obesity*. Silver Spring. 2009; 17 (8): 1481-1485.
16. Potter G, Cade J, Grant P, Hardie L. *Nutrition and the circadian system*. Europe PMC funders Author Manuscripts. 2016; 116 (3): 434-442.
17. Oike H, Oishi K, Kobori M. *Nutrients, Clock genes, and Chrononutrition*. *Curr Nutr Rep*. 2014. 3: 204-212
18. Garrido M, Terrón MP, Rodríguez AB. *Chrononutrition against oxidative stress in aging*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Review Article. 2013; 1-9.
19. Gibson EM, Williams WP, Kriegsfield LJ. *Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity*. *Experimental Gerontology*. 2009. 14 (1): 51-56.
20. Arendt J. *Melatonin and human rhythms*. *Chronobiology International*, vol 23. 2006; 21-37.
21. Bravo R, Matito S, Cubero J. *Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans*. *Age*. 2012
22. Cubero J, Narciso D, Terrón et al. *Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants sleep/awake cycle*. *Neroendocrinology Letters*, vol. 28. 2007; 360-366.
23. Rangel-Zuñiga O, Cruz-Teno c; Haro C, Quintana-Navarro G, Camara-Martos F, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Garaulet M, Tena-Sempere M, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Camargo A. *Differential menopause-versus aging-induced changes in oxidative stress and circadian rhythm gene markers*. *Mechanisms of Ageing and Development*. Elsevier. 2017; 41-48.
24. Garaulet M., et al. *Anthropometric indexes for visceral fat estimation in overweight/obese women attending to age and menopausal status*. *J. Physiol Biochem*. 2006. 62 (4): 245-252.
25. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. *Circadian rhythms, food timing and obesity*. *Preceedings of Nutrition Society*. 2016; 501-511.

26. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. *The Chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity*. Int J Obes (Lond). 2010; 1667-1683.
27. Garaulet M, Corbalan-Tatau MD, Madrid JA et al. *PERIOD2 variants are associated with abdominal obesity, psycho-behavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity*. J Am Diet Assoc 110. 2010; 917-921.
28. Garaulet M, Esteban Tardido A, Lee YC et al. *SIRT1 and CLOCK 3111T>C combined genotype is associated with evening preference and weight loss resistance in a behavioral therapy treatment for obesity*. Int J Obes (Lond) 36. 2012; 1436-1441.
29. Garaulet M, Lee YC, Shen J Et al. *Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects*. Eur J Hum Genet, 18. 2010; 364-369.
30. Johnston JD, Ordovás JM, Scherr F, Turek F. *Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans*. American Society for nutrition. Adv Nutr, 7. 2016; 399-406.
31. Beltrán B, Carbajal A, Cuadrado C, García-Diz L, Goñi I, Sierra JL. *Innovadieta, Recursos en Internet para formación y prácticas de Dietética y Nutrición*. Universidad Complutense de Madrid. 2013 [acceso: 30/01/2018]. Disponible en: <https://www.ucm.es/innovadieta/>
32. Oike H. *Modulation of circadian clocks by nutrients and food factors*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 81. 2017; 863-870.
33. Laermans J, Depoortere I. *Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic*. Obesity reviews, 17. 2016; 108-125.