



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Máster en Nutrición Clínica y
Comunitaria

Trabajo fin de máster

“Cronobiología y nutrición”

Raquel Sarrión Peñalver

Alicante, *14 de Julio* de 2014



Facultat de Ciències de la Salut
Facultad de Ciencias de la Salud



SOLICITUD DE DEFENSA DE TRABAJO FIN DE MÁSTER

ALUMNO SOLICITANTE: Raquel Sarrión Peñalver

TÍTULO DEL TRABAJO: Cronobiología y nutrición.

Fecha de defensa: 14 de Julio de 2014.

El abajo firmante solicita autorización para la defensa de su Trabajo Fin de Máster en la fecha arriba indicada, según acuerdo adoptado en su día por la Comisión Académica de este Máster.

En Alicante, a de de

Fdo.

Visto Bueno Tutor/a del Trabajo

Nombre, Apellidos	Firma
Manuel Reig García-Galbis	

SR./SRA. COORDINADOR/A DEL MÁSTER UNIVERSITARIO EN:

- Máster en Investigación en Ciencias de la Enfermería
- Máster en Cultura de los Cuidados
- Máster en Ciencias de los Alimentos y Nutrición
- Máster en Nutrición Clínica y Comunitaria

-TRABAJO FIN DE MÁSTER-

CURSO ACADÉMICO [2013-2014]

TÍTULO:

CRONOBIOLOGÍA Y NUTRICIÓN

AUTOR:

RAQUEL SARRIÓN PEÑALVER

TUTOR ACADÉMICO:

PROF. DR. MANUEL REIG GARCÍA-GALBIS

RESUMEN:

Introducción: La cronobiología nos muestra una manera de comer siguiendo los ritmos biológicos de cada persona pudiendo aportar una nueva visión de la obesidad.

Objetivo: Comprobar si en las investigaciones existentes se muestra relación entre cronobiología y el proceso biológico de la nutrición.

Metodología: La búsqueda bibliográfica fue realizada en los períodos de tiempo comprendidos entre los días 29 de diciembre de 2013 y 24 de febrero de 2014, utilizando las bases de datos electrónicas SCOPUS, PROQUEST Central, PUBMED y COCHRANE.

Resultados: Del total de 185 artículos identificados, sólo el 11% han sido seleccionados. De los 16 ensayos clínicos incluidos, aproximadamente el 52% corresponde a investigación en humanos, con un 11% en niños.

Discusión: Se muestra la implicación real de la cronobiología en el día a día, destacando los efectos en trabajadores por turnos, y la importancia creciente de la relación entre cronobiología y obesidad.

Conclusión: Se ha encontrado una gran deficiencia de investigaciones en niños. Toma especial relevancia el "cuándo" comemos en el desarrollo de la obesidad. Un nuevo descubrimiento, los polimorfismos en genes reloj, y sus interacciones con la dieta abren una nueva puerta al desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento de la obesidad y patologías asociadas.

PALABRAS CLAVE: Cronobiología. Nutrición.

ABSTRACT:

Introduction: Chronobiology shows us a way to eat following the biological rhythms of each person and it can bring a new point of view about obesity.

Objective: Check the relationship between chronobiology and the biological process of nutrition according to the existing investigations.

Methodology: The literature search was performed during the period from 29 December 2013 to 24 February 2014; the following electronic databases were used: Scopus, Proquest Central, PUBMED and COCHRANE.

Results: 185 articles have been indentified and 11% of them has been selected. 16 clinical trials are included, approximately 52% of the trials is research on human subjects, 11% of them is on children.

Discussion: The real implication of chronobiology is shown on day to day, highlighting the effects on shift workers, and the growing importance of the connection between chronobiology and obesity.

Conclusion: A great deficiency of investigations has been found in children. When we eat takes special relevance in the development of obesity. A new discovery, clock gene polymorphisms, and their interactions with diet open a new door to the development of new strategies in the treatment of obesity and associated diseases.

KEYWORDS: Chronobiology. Nutrition.

Índice

	Página
1.- Introducción.....	7-10
1.1.- Antecedentes	8
1.2.- Justificación de la investigación.....	8-9
1.3.- Conceptos.....	9-10
1.3.- Hipótesis de trabajo.....	10
2.- Objetivos.....	10
2.1.- Objetivo general.....	10
2.2.- Objetivos específicos.....	10
3.- Metodología.....	11-15
3.1.- Diseño.....	11
3.2.- Variables del estudio.....	11
3.3.- Criterios de inclusión y exclusión.....	11-12
3.4.- Procedimiento.....	12-14
3.5.- Limitaciones del estudio.....	15
3.6.- Consideraciones éticas.....	15
4.- Resultados.....	15-19
4.1.- Clasificación de artículos.....	15-16
4.2.- Estudios realizados en animales vs. Humanos.....	17
4.3.- Estudios realizados en adultos.....	17-18
4.3.1.- Importancia del momento de la ingesta en el desarrollo de obesidad.....	17
4.3.2.- Trabajo por turnos y fisiopatología metabólica adversa.....	17

Índice

4.3.3.- Polimorfismos en genes reloj y predicción en la pérdida de peso	18
4.3.4.- Relación entre la duración del sueño y hábitos alimentarios.....	18
4.4.- Estudios realizados en niños/adolescentes.....	19
4.4.1.- Restricción del sueño y fomento de la ingesta de alimentos.....	19
5.- Discusión.....	20-22
5.1.- Relación entre cronobiología, alimentación, obesidad y alteraciones metabólicas.....	20
5.2.- Ensayos clínicos en humanos.....	20-22
5.2.1.- La importancia de la hora de la comida.....	20
5.2.2.- Consecuencias cronobiológicas del trabajo por turnos.....	20-21
5.2.3. - Cronobiología y genética. Polimorfismos.....	21
5.2.4.- Sueño y obesidad.....	21-22
5.2.5.- Cronobiología en el tratamiento de la obesidad.....	22
6.- Conclusión.....	23
7.- Bibliografía.....	24-26

1. Introducción.

La cronobiología, considerada como una ciencia moderna, se encuentra en plena expansión; cada vez la literatura ofrece más datos que nos obligan a tener la mente abierta a otros planteamientos que nos ayuden a considerar la importancia de la implicación del sistema circadiano en la comprensión, evaluación y tratamiento de la obesidad y síndrome metabólico.

Se ha demostrado que individuos con sueño restringido presentan una mayor intolerancia a la glucosa y reducida sensibilidad a la insulina tras sobrecarga oral de glucosa¹. Esta situación es especialmente relevante en niños que duermen poco, y los efectos de este acortamiento del sueño parecen variar según el día de la semana o la estación del año en que se produzca, o incluso es diferente en aquellos niños con hermanos más jóvenes. Esta falta de sueño en niños se ha descrito como un factor de riesgo independiente para la obesidad².

Se cree que, en breve, la cronobiología se utilizará en el tratamiento de la obesidad. Con la ayuda de la cronobiología se puede llegar a alcanzar una nueva visión de la obesidad teniendo en cuenta no solo “cuales” son los factores implicados sino también “cuando” son producidos estos factores¹.

En este contexto, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sobre los principales hallazgos en el ámbito de la cronobiología y la nutrición, analizando los trabajos desarrollados que demuestran el efecto de la alteración circadiana sobre el metabolismo y su participación en el desarrollo de enfermedades metabólicas; así como la capacidad que presentan los componentes de los alimentos y el tiempo de alimentación en el restablecimiento de los ritmos corporales.

1.1 Antecedentes.

La obesidad se ha convertido en uno de los más graves problemas de salud pública en el siglo XXI y la morbilidad y mortalidad asociadas continuará aumentando. Factores endógenos (genética) y exógenos (dieta y actividad física) tienen un papel importante en la evaluación y tratamiento de la misma³.

Durante el siglo pasado, se han producido cambios en el estilo de vida y han surgido tendencias coincidentes con efectos significativos en las alteraciones metabólicas. Estas observaciones han dado lugar a nuevos paradigmas con respecto a la implicación del sistema circadiano en la regulación de múltiples procesos fisiológicos y moleculares, incluidos los relacionados con el metabolismo de la energía⁴.

Existe la hipótesis de que los hábitos actuales, tales como alta frecuencia de picoteo, una mayor exposición a la luz brillante durante la noche y una reducción del sueño total diario, inducen al cerebro a perder la percepción de los ritmos internos y externos, lo que puede dar lugar a una cronodisrupción y trastornos metabólicos como la obesidad³.

1.2. Justificación de la investigación.

Durante la segunda mitad del siglo XX, se constató que las enfermedades más frecuentes (enfermedades cardiovasculares, cáncer y obesidad) poseían un fuerte componente nutricional. Desde la perspectiva de la salud pública, las recomendaciones actuales para una nutrición saludable son muy similares a las proporcionadas más de 100 años atrás⁵. El enfoque tradicional para el tratamiento de la obesidad ha consistido en la restricción energética y aumento de la actividad física; el cumplimiento de los tratamientos a largo plazo ha sido pobre, y la tasa de éxito ha sido relativamente baja⁶.

Por ello, la investigación actual en nutrición debe contribuir a la mejora de la salud de las generaciones futuras, promoviendo que los nuevos desarrollos en la investigación y las tecnologías se apliquen a los problemas nutricionales. Estos problemas presentan especial relevancia en niños, ya que los efectos de un desajuste nutricional en este grupo

de edad contribuyen a un mayor riesgo de presentar alteraciones metabólicas y obesidad en la edad adulta con repercusiones futuras para la salud.

1.3. Conceptos.

La Cronobiología analiza los cambios fisiológicos, bioquímicos o nutricionales que se producen a lo largo de las 24 horas de un día; a estos cambios se les llama ritmos circadianos. Si éstos varían debido, entre otros elementos, a la alteración en los ciclos sueño-vigilia, insuficientes horas de sueño, el estrés, o la hora de las comidas, corremos el riesgo de alterar nuestros relojes biológicos y perjudicar nuestra salud¹.

Reloj biológico o circadiano, situado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, encargado de regular los fenómenos biológicos del organismo que se suceden en espacios regulares de tiempo². En lo que se refiere a la obesidad, es de crucial importancia la existencia de un reloj periférico en el tejido adiposo humano independiente del NSQ¹.

La alimentación está sujeta a regulación circadiana. La leptina (hormona anorexígena= disminuye el apetito) ha mostrado su máxima expresión durante la noche en el tejido adiposo, favoreciendo el ayuno y descanso nocturno, mientras que la grelina (hormona orexígena= aumenta el apetito) aumenta sus niveles circulantes antes de las comidas disminuyendo tras la ingesta¹.

Desde el punto de vista cronobiológico, la presencia de obesidad puede estar asociada al fallo de estos ritmos o *Cronodisrupción (CD)*, definida como una relevante perturbación del orden temporal interno de los ritmos circadianos fisiológicos, bioquímicos y del comportamiento³. Se relaciona con un aumento del riesgo de desarrollar ciertas enfermedades o el empeoramiento de patologías preexistentes como la obesidad y el síndrome metabólico (SM); este último se caracteriza por la presencia simultánea en un mismo individuo de algunos de los factores de riesgo cardiovascular más importantes (hipertensión, obesidad abdominal, hipercolesterolemia o resistencia a la insulina).

Los polimorfismos genéticos, o variaciones en la secuencia de un lugar determinado del ADN, en los genes del reloj humano también se han asociado con una mayor incidencia de obesidad³.

1.4. Hipótesis de trabajo.

Se trata de un tema de actualidad y de creciente interés, por lo que se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe investigación suficiente que relacione cronobiología y nutrición?.

2. Objetivos.

2.2. Objetivo general.

Comprobar si en las investigaciones existentes se muestra relación entre cronobiología y el proceso biológico de la nutrición.

2.3. Objetivos específicos.

- Observar si los experimentos están basados en humanos o en animales.
- Determinar si se puede extrapolar la investigación en animales a humanos.
- Valorar los ensayos clínicos de cronobiología, obesidad y síndrome metabólico.

3. Metodología.

3.1. Diseño.

La metodología de este trabajo consiste en una revisión bibliográfica con la que se pretende responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe investigación suficiente que relacione cronobiología y nutrición?.

En su planteamiento inicial pretendía responder a la pregunta: ¿Existen estudios relacionados con la cronobiología y nutrición en niños?; el resultado de la búsqueda fue casi nulo, puesto que la investigación en esta línea en la infancia y adolescencia es una tarea pendiente. La intencionalidad será sentar las bases de qué líneas serían más interesantes, tomando como inspiración los ensayos ya realizados.

Se han creado varias tablas para clasificar los distintos tipos de artículos recopilados y ver cómo influye la alimentación en los ritmos circadianos y viceversa.

3.2. Variables del estudio.

Las principales variables a estudio han sido cronobiología y nutrición.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión.

Los **criterios de inclusión** tenidos en cuenta para la elaboración del trabajo, debido a la escasez de estudios relacionados con el tema, han sido los siguientes:

- Personas de todas las edades, independientemente del sexo.
- Cualquier cantidad de muestra.
- Estudios realizados tanto en humanos como en animales.
- Se incluirán estudios cuya intervención sea de larga o corta duración.
- Se incluirán tanto artículos originales como revisiones sistemáticas. Las publicaciones deberán ser posteriores al año 2008.

Los **criterios de exclusión** tenidos en cuenta para la elaboración del trabajo han sido los siguientes:

- Se excluirán aquellos artículos que no muestran una relación entre cronobiología y nutrición, tratando temas como la influencia de la luz-oscuridad en la cronobiología, o alteraciones nutricionales en relación con el deporte, entre otros.
- Se excluirán todos aquellos artículos anteriores al año 2008, y que no se trate de artículos originales ni revisiones sistemáticas.

3.4. Procedimiento.

La búsqueda bibliográfica fue realizada en los períodos de tiempo comprendidos entre los días 29 de diciembre de 2013 y 24 de febrero de 2014. Esta búsqueda se realizó utilizando las bases de datos electrónicas SCOPUS, PROQUEST Central, PUBMED y COCHRANE.

Se utilizó el término “childhood” para PROQUEST Central y SCOPUS, y “Child” para Pubmed, en una primera estrategia de búsqueda, la cual no resultó efectiva.

La base de datos que mayor número de artículos ha proporcionado ha sido PROQUEST Central, 60% del total de artículos identificados y el 55% del total de incluidos (tabla 1).

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda		Número de artículos identificados	Número de artículos finalmente incluidos	Tipo de documento
	Ecuación de búsqueda	Límites			
Proquest Central	“Chronobiology” AND nutrition”	2008- actualidad (1)	111	11	- 2 Artículos de revisión - 9 Artículos originales
SCOPUS	“Chronobiology AND nutrition”	2008 – actualidad(2)	20	3	-2 Artículos de revisión -1 Artículos originales
Pubmed	“Chronobiology Phenomena”[Majr] AND “Nutrition processes” [Mesh]	Últimos 5 años (3)	54	6	-6 Artículos originales
Cochrane	“Chronobiology AND nutrition”	2008 – actualidad (4)	0	0	-0 Artículos de revisión/ originales

*Tabla de elaboración propia

- (1) Revistas científicas o profesionales. Artículo o revisión, texto completo y evaluado por expertos
- (2) Artículo o revisión.
- (3) Artículo, revisión o ensayo clínico. Texto completo.
- (4) Título y resumen.

Tabla 2. Inclusión y exclusión de artículos

TOTAL ARTÍCULOS ENCONTRADOS		185
ARTICULOS DESCARTADOS	Por relacionar alteraciones circadianas con otros temas (luz-oscuridad, sueño, alteraciones hormonales, motilidad intestinal...)	23
	Por relacionar alteraciones circadianas con otras patologías (diabetes, tuberculosis, enfermedades cardiovasculares)	4
	Por tratar alteraciones metabólicas, y/o cardiovasculares	9
	Por relacionar alteraciones en el patrón de alimentación/nutrición con otros temas (sueño, deporte, consumo de nutrientes, condiciones de trabajo...)	20
	Cronobiología y Cáncer	5
	Otros temas independientes a cronobiología y nutrición	99
	Por tratar de obesidad	4
	Por tratar alimentación y obesidad sin relación con la cronobiología	1
TOTAL ARTÍCULOS INCLUIDOS		20

(5) *Tabla de elaboración propia

La causa más frecuente de rechazo, con el 60 % de los artículos descartados, ha sido el tema tratado por los mismos; independiente a cronobiología y nutrición.

Se realizó un **análisis de la información** con los artículos seleccionados que cumplían todos los requisitos establecidos. Tras una primera selección, a través de la lectura del resumen de los mismos, se procedió a la lectura del texto íntegro. En esta etapa, algunos de los artículos fueron eliminados por incumplimiento de los requisitos establecidos para la inclusión en el estudio (Tabla 2).

A continuación se realizó el **análisis de los artículos seleccionados**; siendo incluidos en una u otra categoría a partir, principalmente, de sus contenidos temáticos.

3.5. Limitaciones del estudio.

Cabe destacar escasez en la información encontrada, debido al reducido número de estudios que trata la relación entre cronobiología y nutrición. Son pocos los estudios que centran su investigación en humanos, siendo esta cantidad mayor en adultos que en niños. Además, los artículos que tratan sobre el tema en cuestión, lo hacen de forma muy dispar; incluyendo no sólo aspectos de la nutrición en relación con la cronobiología, sino que estos van siempre acompañados de otros aspectos influyentes como sueño, luz-oscuridad o alteraciones hormonales.

3.6. Consideraciones éticas.

En la realización de esta revisión no ha habido ningún conflicto de intereses ni se ha violado la libertad de expresión ni selección de la autora, así como tampoco se ha visto vulnerada la autoría del presente trabajo. Tampoco se han dado otras conductas inadecuadas, tales como el plagio o la fabricación y falsificación de datos.

No obstante, no se ha controlado el posible positivo o negativo conflicto de intereses que podría darse al conocer los autores de los artículos revisados, para así incluirlos o excluirlos de la selección.

4. Resultados.

4.1 Clasificación de artículos.

Del total de 185 artículos identificados, sólo el 11% han sido seleccionados. Estos se han seleccionado en función a la temática tratada, el tipo de documento y el tipo de población (tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de artículos aceptados

Valoración de los resultados		Clasificación de los artículos	Número de artículos	Total
Artículos originales	Estudios realizados en animales (ratones)	Influencia del momento y calidad de la ingesta en el aumento de peso	3	7
		Relación causal entre la exposición a la luz por la noche y obesidad	2	
		Polimorfismos en gen reloj periférico de adipocitos y desarrollo de obesidad	1	
		Desnutrición en estados perinatales y alteraciones metabólicas	1	
	Estudios realizados en adultos	Importancia del momento de la ingesta en el desarrollo de obesidad	1	8
		Trabajo por turnos y fisiopatología metabólica adversa	1	
		Polimorfismos en genes reloj y predicción en la pérdida de peso	4	
		Relación duración del sueño y hábitos alimenticios	2	
	Estudios realizados en niños y/o adolescentes	Restricción de sueño y fomento de la ingesta de alimentos	1	1
	Revisiones sistemáticas	Hallazgos recientes sobre cronobiología, etiología y fisiopatología de la obesidad y /o su implicación en salud	3	4
Interrupción del reloj circadiano y alteraciones metabólicas en trabajadores por turnos		1		
TOTAL				20

*Tabla de elaboración propia

4.2. Estudios realizados en animales vs. Humanos

Se diferencian dos tipos de estudios: ensayos clínicos con animales y ensayos clínicos en humanos. Se analizarán las investigaciones que tratan sólo sobre humanos; cabe destacar que, en el caso de los efectos fisiológicos del trabajo por turnos, los datos en ensayos clínicos con animales podrían ser extrapolados a humanos en un futuro.

4.3. Estudios realizados en adultos.

Dentro del total de ensayos clínicos incluidos, el 50% corresponde a investigación en adultos y se diferencian las siguientes líneas de investigación (tabla 3).

4.3.1. Importancia del momento de la ingesta en el desarrollo de obesidad.

La evidencia disponible sobre la importancia del “cuando” comemos es escasa, por ello, se requiere un aumento de la investigación en este tipo de líneas.

La hora de la comida, que es uno de los sincronizadores externos más importantes; el ritmo circadiano endógeno, que favorece que la comida más abundante se desplace hacia el final del día, con preferencia por los alimentos de alta energía^{3,7,8,9}.

4.3.2. Trabajo por turnos y fisiopatología metabólica adversa.

Una línea de investigación por estudiar sería definir el riesgo presentado por las personas que trabajan a turnos de sufrir enfermedades y trastornos metabólicos.

Los efectos de la dieta son diferentes en función de la hora en que se come; la ingesta total de energía es mayor en trabajadores en turnos de noche, se presenta una tendencia a la inversión crónica del ciclo sueño-vigilia, lo que contribuye a mayor incidencia de obesidad y SM^{10,11}.

4.3.3. Polimorfismos en genes reloj y predicción en la pérdida de peso.

Se muestra una importante asociación entre diversos polimorfismos de genes reloj con un aumento de la incidencia de obesidad y SM.

El 75% de los ensayos se ha centrado en demostrar que los sujetos con polimorfismos de genes reloj presentan una reducción del sueño, cambios en los valores de grelina, menor cumplimiento de la dieta mediterránea, y alteraciones de la conducta alimentaria, lo que podría explicar la presencia de obesidad y estar afectando a la pérdida de peso; los sujetos portadores de polimorfismos pierden peso con mayor dificultad cuando se someten a un tratamiento de pérdida de peso^{3,4,7,12,13}.

Por otro lado, el 25 % de la investigación manifiesta un creciente interés en el área correspondiente a la presencia de genes reloj en el tejido adiposo humano y su relación con SM y obesidad^{3,7}; personas con un mayor diámetro sagital muestran un aumento de la alteración en la expresión de dichos genes¹⁴.

4.3.4. Relación entre la duración del sueño y hábitos alimentarios.

En la actualidad hay una creciente tendencia a dedicar menos horas al descanso nocturno, y la disminución de las horas de sueño está relacionada con un aumento en la obesidad. La reducción del sueño supone un aumento en la producción de grelina y disminución de leptina, y aparece un aumento de la ingesta calórica por la noche con preferencia de alimentos de alta densidad energética; al estar más cansados se reduce el ejercicio físico y aumenta el sedentarismo durante el día¹⁵.

La alimentación y dormir en horas circadianas inusuales de forma crónica puede conducir a un trastorno metabólico⁶.

4.4. Estudios realizados en niños/adolescentes.

De los 16 ensayos clínicos incluidos, aproximadamente el 6% corresponde a investigación en niños; de la investigación realizada en humanos, sólo el 11% responde a este grupo de edad, atendiendo a la siguiente línea de investigación (tabla 3).

4.4.1. Restricción del sueño y fomento de la ingesta de alimentos.

Se asocia la corta duración del sueño con el aumento de la obesidad; un estudio realizado en 9 ciudades europeas entre 2006 y 2008, con una muestra de 3111 adolescentes de edades entre 12 a 17 años, muestra la relación entre la disminución de las horas de sueño y valores más altos de IMC, grasa corporal, cintura-cadera e índice de masa grasa. Las horas de sueño insuficientes influyen en los hábitos dietéticos y viceversa, aumentan el sedentarismo y disminuyen el gasto de energía debido al aumento de fatiga y cambios en la termorregulación¹⁶.

Estos resultados son coincidentes con los obtenidos en ensayos clínicos en adultos; se observa una similitud en la importancia de la implicación de ciertos factores (duración breve del sueño, hábitos alimenticios inadecuados, aumento del sedentarismo) en el desarrollo de obesidad. Es necesario un aumento en la investigación sobre la importancia de la presencia de determinados polimorfismos de genes reloj en el desarrollo y evolución de la obesidad en niños, así como su posible implicación en edades futuras.

Según estos datos, obtenemos como resultado una negativa a la pregunta de investigación planteada; se requieren estudios que describan y expliquen la relación entre cronobiología, nutrición y los efectos de esta asociación.

En la actualidad, investigadores de la Universidad Miguel Hernández junto a investigadores de la Universidad de Alicante, han mostrado su interés por la investigación en este tipo de líneas; los resultados de estos estudios se encuentran a la espera de ser publicados.

5. Discusión

5.1. Relación entre cronobiología, alimentación, obesidad y alteraciones metabólicas

A pesar de la existencia de numerosos trabajos publicados sobre cronobiología, escasos son los referidos a alimentación, obesidad y alteraciones metabólicas; sólo el 33% de los artículos encontrados sobre este tema tratan sobre cronobiología, alimentación, obesidad y alteraciones metabólicas. De hecho, no se muestra una diferencia significativa entre la cantidad de ensayos clínicos en humanos y ensayos clínicos en animales (tabla 3), pudiéndose extrapolar en el caso de los efectos fisiológicos del trabajo por turnos, los datos de estos últimos a humanos en un futuro.

5.2. Ensayos clínicos en humanos.

5.2.1. La importancia de la hora de la comida.

Son muy pocos los estudios en humanos que han examinado los efectos de la regulación del horario de comidas en la salud humana; hay evidencia de la importancia del “cuando” comemos en el desarrollo de la obesidad⁸. Cuando el total de la ingesta calórica diaria se ingiere en la cena, se aprecia un aumento en el peso corporal en comparación con los sujetos que ingieren la misma comida por la mañana⁷.

El consumo de alimentos de baja densidad en la mañana y evitar alimentos de alta densidad por la noche podría ayudar a reducir la ingesta total y ser útil en las intervenciones dietéticas para el sobrepeso y la obesidad.

5.2.2. Consecuencias cronobiológicas del trabajo por turnos.

Los hábitos dietéticos de los trabajadores pueden ser la base de su mayor susceptibilidad a ciertos problemas de salud; el trabajo por turnos también se asocia con trastornos metabólicos. Mientras que la mayoría de los estudios muestran una

asociación entre el trabajo nocturno y el aumento de peso, la causalidad de los factores subyacentes a esta asociación todavía no está bien establecida. Comer por la noche y dormir durante el día es anormal desde una perspectiva cronobiológica, causa la interrupción de la regulación del sistema y afecta así el apetito y metabolismo¹⁰.

El papel del mecanismo del reloj circadiano en las condiciones metabólicas de los trabajadores a turnos representa un nuevo y excitante campo de estudio en la búsqueda de las causas del aumento de la prevalencia de la obesidad¹¹.

5.2.3. Cronobiología y genética. Polimorfismos.

Los genes reloj han mostrado implicaciones metabólicas significativas, su caracterización puede proporcionar una importante relevancia terapéutica; polimorfismos de genes reloj pueden predecir la magnitud de pérdida de peso¹⁴.

El reloj circadiano puede oscilar con independencia del NSQ en el tejido adiposo favoreciendo la presencia de obesidad y SM¹⁴. Esta contribución debe ser considerada para lograr una mejor comprensión de la implicación circadiana en diferentes alteraciones médicas y endocrinas relacionadas con el metabolismo del tejido adiposo, tales como la obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

5.2.4. Sueño y obesidad.

Junto con el trabajo por turnos, una situación similar subyace en los "trastornos del sueño"; una serie de vías causales vinculan la corta duración del sueño y la obesidad, entre ellos el aumento de la ingesta calórica³. La privación crónica del sueño también conduce a una sensación de fatiga, lo que podría provocar una reducción en la actividad física; los estudios en niños han encontrado que el sueño de corta duración se asocia con aumento en el tiempo dedicado a ver la televisión y reducción de la participación en deportes organizados³.

Estos resultados enriquecen el conocimiento sobre la relación de los hábitos alimenticios con la obesidad, el consumo durante la noche puede favorecer la aparición de comorbilidades asociadas con la corta duración del sueño; motivan a promover la educación nutricional y orientación sobre la importancia de la calidad y duración del sueño y su relación con la salud.

5.2.5. Cronobiología en el tratamiento de la obesidad.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios se han centrado en las consecuencias fisiopatológicas de la CD; muy pocos documentos se han publicado acerca de cómo la cronobiología se puede utilizar en el tratamiento eficaz de la obesidad y SM³. Los habituales tratamientos para la obesidad no han tenido éxito a la hora de mantener la pérdida de peso a largo plazo, lo que demuestra la urgente necesidad de una nueva visión de los mecanismos que pueden conducir a la obesidad y a la alteración del metabolismo¹¹. La aclaración de estos puntos abrirá nuevas vías de investigación en el futuro que ayudará a desarrollar estrategias terapéuticas basadas en la cronobiología con el fin de combatir la creciente epidemia de obesidad que enfrenta la población humana en la actualidad.

A la luz de estos resultados, nuevas investigaciones en humanos deben tener como objetivo: comparar el comportamiento circadiano entre pacientes obesos y normopesos; estudiar cómo diferentes sincronizadores externos tales como la inestabilidad del sueño, los ritmos de alimentación y los cambios del tiempo de exposición a la luz, podrían influir en estos patrones circadianos; la identificación de los polimorfismos del gen reloj podría ser útil en el diagnóstico de la obesidad y predecir el éxito de la terapia de la obesidad en función de los antecedentes genéticos del paciente. La CD puede ser considerada un factor de riesgo en el desarrollo de obesidad, cobrando importancia relevante el aumento de la investigación en este tipo de líneas principalmente en el grupo de niños; caracterizar el estado del sistema circadiano humano para determinar cómo el efecto de la CD y la mejora del sistema circadiano influirán sobre la salud futura en este grupo de población.

6. Conclusión.

Conclusión 1^a. – Se ha encontrado una cantidad similar de ensayos clínicos realizados en animales de laboratorio y en humanos, por ello, debido a dicha escasez, especialmente en niños, se recomienda promover investigaciones futuras en humanos.

Conclusión 2^a.- En el caso de los efectos fisiológicos del trabajo por turnos, los datos en ensayos clínicos con animales podrían ser extrapolados a humanos en un futuro. Esta línea de investigación tiene una gran aplicación en el día a día de los trabajadores de empresas con rotación de turnos.

Conclusión 3^a.- El reloj biológico del hipotálamo puede alterarse debido al estilo de vida moderno, que implica una baja actividad física durante el día e ingesta abundante de comida durante la noche, entre otros factores, que promueven todos ellos el síndrome metabólico y la obesidad.

Conclusión 4^a.- Toma especial relevancia el “cuándo” comemos a la hora de comprender la armonía del cuerpo, sus trastornos en la enfermedad, y los nuevos enfoques de tratamiento.

Conclusión 5^a.- La alteración de los ritmos biológicos podría generar una atenuación de los ritmos circadianos de alimentación, alterar el metabolismo, aumentar la incidencia de obesidad y SM. La exposición regular a sincronizadores ambientales como la luz, el horario de comidas y el horario de ejercicio físico, podrían reflejar una solución a la desincronización del sistema circadiano.

Conclusión 6^a.- Los ritmos circadianos también están personalizados y modulados por factores genéticos. Los polimorfismos en genes reloj y sus interacciones con la dieta abren una nueva puerta al desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento de la obesidad y otras patologías asociadas.

7. Bibliografía

1. Garaulet Aza M, Gómez-Abellán P, Madrid JA. Chronobiology and obesity: the orchestra out of tune. *Clin. Lipidol.* 2010; 5 (2):181-188.
2. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr.* 2011; 59 (1): 50-61.
3. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International Journal of Obesity.* 2010; 34: 1667–1683.
4. Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY et al. Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *Eur J Hum Genet.* 2010; 18: 364–369.
5. Ordovás Muñoz JM. Predictors of obesity: the “power” of the omics. *Nutr Hosp.* 2013; 28 (5):63-72.
6. Gonnissen HKJ, Rutters F, Mazuy C, Martens EAP, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96: 689–97.
7. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62: 967-978.
8. Scheer FAJL, Morris CJ, Shea SA. The Internal Circadian Clock Increases Hunger and Appetite in the Evening Independent of Food Intake and Other Behaviors. *Obesity.* 2013; 21: 421-423.

9. Tahara Y, Shibata S. Chronobiology and nutrition. *Neuroscience*. 2013; 253: 78–88.
10. Lowden A, Moreno C, Holmbäck U, Lennernäs M, Tucker P. Eating and shift work-effects on habits, metabolism, and performance. *Scand J Work Environ Health*. 2010; 36(2):150-162.
11. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity and shift Works. *Nutrition Research Reviews*. 2010; 23: 155–168.
12. Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC et al. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based in Mediterranean Diet. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34: 516–523.
13. Garaulet M, Sánchez-Moreno C, Smith CE, Lee YC, Nicolás F, Ordovás JM. Ghrelin, Sleep Reduction and Evening Preference: Relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and Weight Loss. *PLoS One*. 2011; 6 (2): e17435.
14. Gómez-Santos C, Gómez Abellán P, Madrid JA, Hernández-Morante JJ, Lujan JA, Ordovás JM et al. Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity*. 2009; 17: 1481–1485.
15. Santana AA, Pimentel GD, Romualdo M, Oyama LM, Santos RVT, Pinho RA et al. Sleep duration in elderly obese patients correlated negatively with intake fatty. *Lipids in Health and Disease*. 2012, 11:99.
16. Garaulet M, Ortega FB, Ruiz JR, Rey-López JP, Béghin L, Manios Y, Cuenca-García M et al. Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study. *International Journal of Obesity*. 2011; 35: 1308–1317.

17. Bray MS, Tsay J-Y, Villegas-Montoya C, Boland BB, Blasier Z, Egbejimi O et al. Time-of-day-dependent dietary fat consumption influences multiple cardiometabolic syndrome parameters in mice *International Journal of Obesity*. 2010; 34: 1589–1598.
18. Orozco-Solís R, Matos RJB, Lopes de Souza S, Grit I, Kaeffer B, Manhães de Castro R et al. Perinatal nutrient restriction induces long-lasting alterations in the circadian expression pattern of genes regulating food intake and energy metabolism *International Journal of Obesity*. 2011. 35: 990–1000.
19. Sherman H , Genzer Y, Cohen R, Chapnik N, Z Madar, Froyo O. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB J*. 2012; 26(8): 3493-3502.
20. Barclay JL, Husse J, Bode B, Naujokat N, Meyer-Kovac J, Schmid SM et al. Circadian Desynchrony Promotes Metabolic Disruption in a Mouse Model of Shiftwork. *PLoS ONE*. 2012; 7(5).
21. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. *Obesity*. 2009; 17: 2100–2102.
22. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(43):18664-9.
23. Asterholm IW, Scherer PE. Metabolic jet lag when the fat clock is out of sync. *Nat. Med*. 2012; 18 (12) : 1738-1740.