



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**ALTERACIONES FISIOLÓGICAS  
DERIVADAS DE CAMBIOS EN EL RITMO  
SUEÑO-VIGILIA**

**THE IMPACT OF SLEEP AND  
CIRCADIAN DISTURBANCE ON HUMAN  
PHYSIOLOGY**

**Autor: Unai Ortega Pozas**

**Directora: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Mediavilla Aguado**

**Santander, Junio 2017**

## Índice

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Resumen .....   | 3  |
| 2     | Introducción .....  | 4  |
| 3     | Sistema circadiano .....  | 5  |
| 3.1   | Ritmos biológicos .....   | 5  |
| 3.2   | Organización del sistema circadiano.....                          | 5  |
| 3.2.1 | Marcapaso central.....  | 6  |
| 3.2.2 | Relojes de los tejidos periféricos .....                          | 8  |
| 3.2.3 | Sincronización del reloj central con los relojes periféricos..... | 9  |
| 3.3   | Procesos fisiológicos regulados por los genes reloj.....          | 10 |
| 3.4   | Regulación de los ritmos circadianos.....                         | 10 |
| 4     | Sueño-vigilia .....   | 13 |
| 4.1   | Fases del sueño.....  | 14 |
| 4.2   | Control del sueño .....   | 15 |
| 4.3   | Sincronización con otros ritmos circadianos .....                 | 16 |
| 5     | Funciones fisiológicas con marcado ritmo circadiano .....         | 17 |
| 5.1   | Temperatura.....  | 17 |
| 5.1.1 | Temperatura externa .....   | 17 |
| 5.1.2 | Temperatura corporal .....  | 18 |
| 5.2   | Ciclo celular.....  | 18 |
| 5.3   | Secreciones hormonales.....                                       | 20 |
| 5.3.1 | Melatonina .....  | 21 |
| 5.3.2 | Hormona del crecimiento (GH) .....                                | 21 |
| 5.3.3 | Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) .....                    | 21 |
| 5.3.4 | Cortisol .....  | 22 |
| 5.3.5 | Ghrelina y leptina.....   | 23 |
| 5.4   | Metabolismo corporal.....   | 24 |
| 5.4.1 | Hidratos de carbono (HC).....                                     | 24 |
| 5.4.2 | Lípidos .....   | 26 |
| 5.4.3 | Aminoácidos y proteínas .....                                     | 28 |
| 6     | Efectos de la perturbación del ritmo sueño/vigilia.....           | 29 |
| 6.1   | Cronodisrupción .....   | 29 |
| 6.2   | Cáncer y cronodisrupción.....                                     | 31 |
| 6.3   | Alteraciones hormonales en cronodisrupción.....                   | 34 |
| 6.3.1 | Melatonina .....  | 34 |
| 6.3.2 | Cortisol .....  | 34 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 6.3.3 | GH .....                                     | 35 |
| 6.3.4 | Ghrelina .....                               | 36 |
| 6.3.5 | Leptina.....                                 | 36 |
| 6.3.6 | TSH .....                                    | 36 |
| 6.4   | Alteraciones metabólicas .....               | 37 |
| 6.4.1 | Obesidad .....                               | 37 |
| 6.4.2 | Dislipemias .....                            | 38 |
| 6.4.3 | Resistencia a la insulina .....              | 38 |
| 6.4.4 | Síndrome metabólico.....                     | 39 |
| 6.4.5 | Diabetes .....                               | 39 |
| 7     | Trabajo a turnos.....                        | 40 |
| 7.1   | Adaptación circadiana.....                   | 41 |
| 7.2   | Higiene del sueño .....                      | 42 |
| 7.3   | Hipnóticos .....                             | 43 |
| 7.4   | Melatonina y agonistas melatoninérgicos..... | 43 |
| 7.5   | Horario laboral.....                         | 43 |
| 7.6   | Sustancias estimulantes.....                 | 43 |
| 7.7   | Otros neuroestimulantes .....                | 44 |
| 8     | Conclusión .....                             | 44 |

## 1 RESUMEN

Los ritmos circadianos se encuentran involucrados en la regulación de procesos fisiológicos imprescindibles para la correcta homeostasis del organismo, como el control de la temperatura corporal, las secreciones hormonales, el metabolismo, etc. A su vez, estos se mantienen correctamente sincronizados gracias a estímulos externos o “zeitgebers” entre los que se encuentran los ciclos luz/oscuridad, el horario de comidas, etc. Un elemento esencial en la sincronización de los ritmos circadianos es el ciclo sueño/vigilia. Por lo tanto, alteraciones de este ciclo pueden producir cambios en otros ritmos circadianos alterando múltiples procesos fisiológicos. El trabajo a turnos representa un grave problema desde el punto de vista de los ritmos circadianos por los constantes cambios en el ritmo sueño-vigilia. Otros procesos como el jet-lag, también producen desincronizaciones a este nivel, pero con una diferencia importante entre los dos y es que el trabajo a turnos mantenido durante largos periodos; provoca una cronodisrupción crónica. Esta alteración crónica induce en estos sujetos, múltiples cambios hormonales y metabólicos. El resultado de estos cambios es que los individuos presentan con frecuencia, diversas patologías como hipertensión, dislipemias, síndrome metabólico, diabetes, cáncer, etc. Por lo tanto, es esencial una correcta higiene del sueño, que permita preservar el patrón circadiano del ritmo sueño/vigilia, para prevenir patologías asociadas a la alteración del ritmo circadiano.

**Palabras clave:** ritmo circadiano, sueño, cronodisrupción, genes reloj, hormonas, metabolismo, trabajo a turnos

## ABSTRACT

Circadian rhythms are involved in human physiology, for example, in the regulation of temperature, hormone secretion, metabolism, etc. These processes are essential for a correct homeostasis; which will be disturbed if they are impaired. In addition, they are correctly synchronized thanks to external stimuli or “zeitgebers” like light/dark cycle, feeding schedule... Sleep/wake cycle is a key in the maintenance of circadian rhythms. This way, circadian disturbances can trigger sleeping disorders. The other way round, sleep disruptions trigger alterations in circadian rhythms. Nowadays, shift work is more and more frequent and it is a problem due to the difficulty that this kind of workers has to keep circadian rhythms unchanged. Other processes like jet-lag can also disrupt circadian rhythms. However, jet-lag is an acute alteration whereas shift work is a chronic one, which induces hormonal and metabolic alterations. In addition, these alterations are mechanisms involved in the development of quite severe pathologies like obesity, diabetes, metabolic syndrome, tumours, etc. In conclusion, we must keep perfect sleep hygiene to preserve sleep/wake cycle and avoid these pathologies.

**Key words:** circadian rhythms, sleep, chronodisruption, clock genes, hormones, metabolism, shift work

## 2 INTRODUCCIÓN

Los **ritmos circadianos** son ritmos biológicos con una duración cercana a 24 horas, que incluso persisten en ausencia de estímulos ambientales. Estos ritmos están determinados genéticamente y se conservan en todos los seres vivos, desde organismos unicelulares procariontes hasta plantas superiores y mamíferos.

En los mamíferos los ritmos circadianos están generados por un reloj central localizado en el **núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ)** y por una serie de **relojes periféricos** localizados en diferentes tejidos. El NSQ ejerce de marcapasos del sistema circadiano y actúa sincronizando la expresión de los relojes periféricos. La actividad del NSQ y de los relojes periféricos está definida por los genes reloj.

El sistema circadiano también posee la capacidad de adaptarse al entorno en función de distintos estímulos externos, siendo el principal de ellos el ciclo luz/oscuridad. Sin embargo, otros factores también modulan los ritmos circadianos, como pueden ser el sueño o la ingesta. Además, hay que destacar la importancia de que tanto los ritmos circadianos endógenos como los estímulos externos se encuentren sincronizados entre sí, ya que alteraciones a este nivel derivan en desajustes metabólicos que pueden dar lugar a procesos patológicos como el síndrome metabólico. Esto ocurre, por ejemplo, cuando se alteran los ciclos sueño-vigilia, como sucede en los trabajadores a turnos.

En este trabajo, vamos a realizar una revisión bibliográfica de las alteraciones fisiológicas secundarias a los cambios en los ciclos sueño-vigilia. Para ello, en primer lugar, vamos a explicar cuáles son los componentes del sistema circadiano y cómo se relacionan entre sí, para después abordar las funciones fisiológicas del sistema. Seguidamente haremos una breve descripción de las fases del sueño. A continuación, pasaremos a revisar las hormonas con marcado ritmo circadiano y relacionadas con el sueño vigilia; para continuar con el metabolismo en algunos tejidos con marcado ritmo circadiano. Una vez planteadas estas funciones nos centraremos en las alteraciones fisiológicas secundarias a los cambios del ritmo circadiano. Para ello utilizaremos diferentes artículos de los últimos años de la base de datos del Pubmed.

### 3 SISTEMA CIRCADIANO

El sistema circadiano está formado por una serie de estructuras organizadas jerárquicamente y es el responsable de los ritmos biológicos.

#### 3.1 Ritmos biológicos

Los ritmos biológicos se definen como la variación regular de una función orgánica relacionada con el curso del tiempo y suponen una adaptación frente al medio. Son **ritmos endógenos**, determinados genéticamente, producidos por el propio organismo independientemente de las variables externas. De hecho, en condiciones constantes de luz y temperatura los ritmos manifiestan su frecuencia intrínseca (frecuencia en curso libre), es decir, dependen de uno o varios marcapasos internos, los cuales son capaces de generar una actividad rítmica y autónoma. Podemos comprobar fácilmente el origen endógeno de estos ritmos con tan sólo aislar a un individuo en una habitación, en la cual sea imposible la llegada de estímulos externos ambientales. Si los ritmos fueran de naturaleza puramente exógena desaparecerían del organismo ante la falta de la recepción de estímulos. Sin embargo, está comprobado que pese a la privación de estímulos periódicos externos, ésta ritmicidad biológica inherente a los organismos terrestres permanece, aunque con ligeras variaciones.

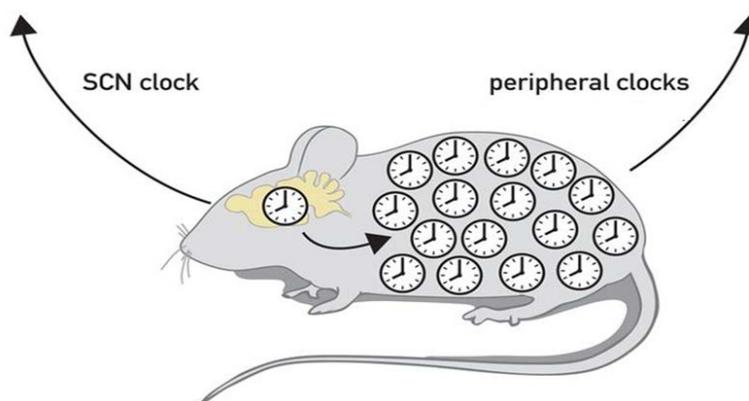
Uno de los ritmos más estudiados es el **ritmo sueño/vigilia**. Si privamos a un individuo de la luz solar, el ritmo permanece, pero su periodo será aproximadamente de 24,5 horas. Esta duración se corresponde con el periodo del marcapasos interno. Si el sujeto recibe la luz solar, la duración del ritmo será de 24 horas. Esto nos lleva a conocer otra de las cualidades de los ritmos biológicos, su susceptibilidad a la sincronización con el medio externo. La sincronización de los ritmos biológicos es fundamental para el funcionamiento correcto del organismo. Esta sincronización tiene lugar por la intervención de agentes a los que denominamos factores de sincronización o, utilizando la nomenclatura cronobiológica, “**zeitgebers**” (dadores de tiempo), que fue introducida por Aschoff J., 1960 y que se utiliza para designar a todo agente capaz de sincronizar ritmos biológicos, siendo el principal la luz.

Los ritmos biológicos en curso libre se clasifican según su frecuencia en: **ultradianos**, cuya duración es menor de 24 horas. Como ejemplos de ritmos ultradianos encontramos la conducta alimenticia, el nivel de atención, la conducta motora, las diferentes fases del sueño, etc. **Circadianos**, cuya duración es 24 horas y siendo el más conocido la actividad/reposo. **Infradianos**, que duran más de 24 horas, como por ejemplo, la ovulación femenina, el estado emocional, etc.

#### 3.2 Organización del sistema circadiano

La estructura principal o marcapasos central es el **núcleo supraquiasmático (NSQ)** situado en el hipotálamo anterior. También forman parte del sistema circadiano otras estructuras denominadas relojes periféricos localizados en diferentes tejidos como el hígado, páncreas, tracto gastrointestinal, tejido

adiposo y músculo esquelético. En la *figura 1* podemos ver la distribución esquemática del reloj central y de los relojes periféricos en el ratón.



**Figura 1.** Relojes circadianos en el NSQ y en los tejidos periféricos (Schibler U., 2016).

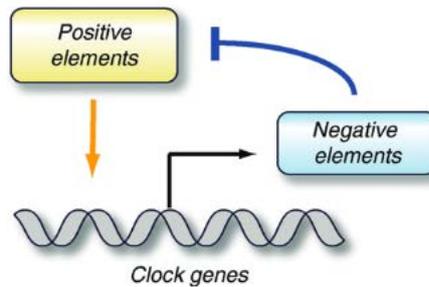
El núcleo supraquiasmático (NSQ) es el pilar fundamental en la organización del sistema circadiano. Por una parte, va a generar el principal ritmo circadiano del organismo sincronizando la actividad de los relojes periféricos fuera del NSQ, a modo de marcapasos, mediante la secreción cíclica de hormonas y la actividad del sistema nervioso vegetativo (Gómez-Abellán P. et al., 2012). Por otra parte, va a ser el principal mediador entre los estímulos externos y los ritmos endógenos, logrando que estos se reajusten. El reajuste es necesario debido a que, como hemos explicado anteriormente, el periodo de oscilación endógeno del NSQ es de 24,5 horas. Cuando se mantiene a un individuo de forma artificial bajo condiciones ambientales constantes (es decir, sin una señal periódica de luz/oscuridad, sin horarios, etc.), los ritmos circadianos discurren en curso libre con un periodo ligeramente superior a 24 horas. Sin embargo, bajo condiciones ambientales naturales, el NSQ se reajusta cada día al sincronizarse con los estímulos externos. El estímulo que más impacto tiene en el reajuste del sistema circadiano es el **ciclo luz/oscuridad**, y la hormona más estrechamente relacionada con este proceso es la **melatonina**.

### 3.2.1 Marcapaso central.

En los mamíferos el marcapasos central se localiza en el NSQ y controla la expresión de los ritmos circadianos. El control de la expresión de estos ritmos se realiza a través de los genes reloj.

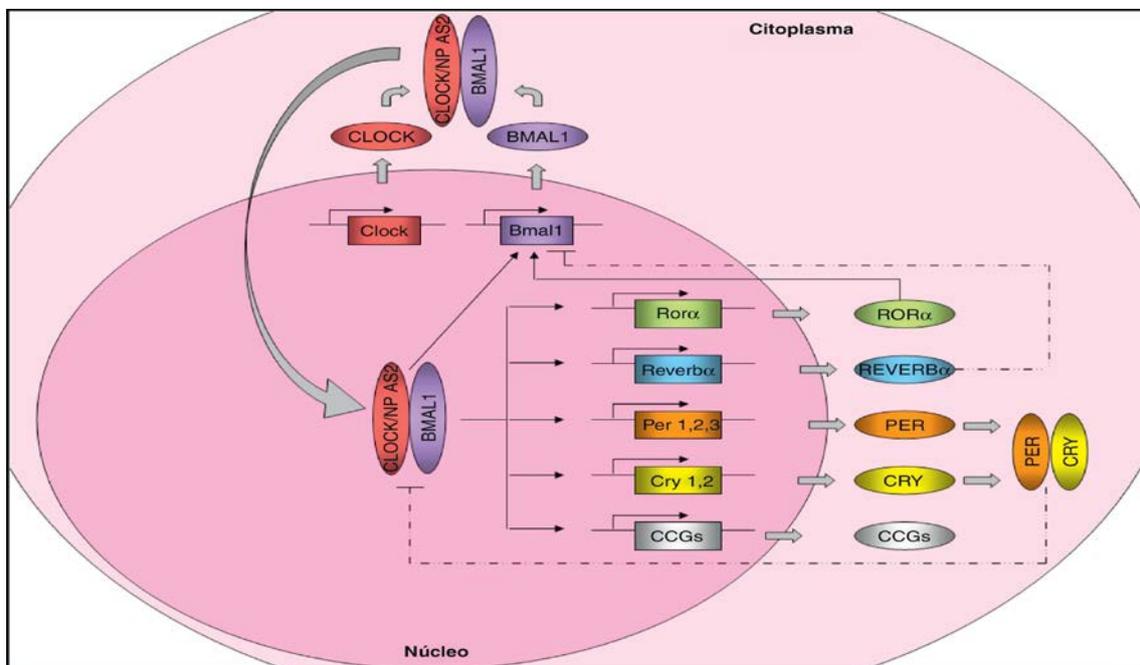
Los **genes reloj** interactúan entre sí y se autorregulan a través de procesos de retroalimentación positivos y negativos (*figura 2*), cuya duración es de aproximadamente 24 horas (Albrecht U., Ripperger A., 2008). Estos genes forman la base del sistema circadiano, encontrándose tanto a nivel del NSQ como en los tejidos periféricos, y su funcionamiento puede equipararse a los engranajes de la maquinaria de un reloj, en la que todos encajan a la

perfección generando oscilaciones en la expresión génica. El funcionamiento de todo el sistema se basa en la activación encadenada de los distintos genes reloj de forma cíclica, donde los elementos positivos activarán a los negativos, y como consecuencia, estos últimos inhibirán a los primeros. De este modo, la activación inicial de un gen está regulada por el último de la cadena, formándose un ciclo autorregulado de una duración en torno a 24 horas.



**Figura 2.** Mecanismo de retroalimentación negativa en los genes reloj en organismos con reloj circadiano. Los elementos positivos estimulan la activación de los genes reloj que inducen la síntesis de elementos negativos, inhibiendo a los positivos (Albrecht U, Ripperger A, 2008).

El mecanismo molecular de autorregulación se puede dividir en dos bucles: un **bucle de señales positivas** controlado por los genes *Clock* y *Bmal1*, y un **bucle de señales negativas** controlado por los genes *Per2* y *Cry1* (figura 3).



**Figura 3.** Genes reloj del reloj circadiano. El heterodímero CLOCK y BMAL1 formado en el citoplasma se dirige al núcleo uniéndose al promotor de los genes *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Reverb $\alpha$* , *Ror $\alpha$*  y genes controlados por el reloj (CCGs), controlando su expresión. A su vez el heterodímero PER:CRY inhibe al heterodímero

*CLOCK:BMAL1. Bmal1 está estimulado por el heterodímero CLOCK:BMAL1, por ROR $\alpha$  e inhibido por REVERB $\alpha$ . (Gómez-Abellán P. et al., 2012).*

Al inicio del día, los heterodímeros formados por las proteínas CLOCK:BMAL1 van a unirse a secuencias reguladoras conocidas como cajas E, localizadas en los promotores de los genes *Per* y *Cry*, estimulando su transcripción. Al activarse estos genes, los niveles de las proteínas PER y CRY van a aumentar, acumulándose en el citosol. Al comienzo de la noche, PER y CRY se van a asociar formando los heterodímeros PER:CRY, que tras ser fosforilados por la enzima CKI pasan al interior del núcleo celular, secuestrando a los complejos CLOCK:BMAL1. De este modo, PER:CRY interferirá en la unión de CLOCK:BMAL1 a la región promotora de los genes *Per* y *Cry*, disminuyendo su transcripción. Por lo tanto, podemos concluir en que PER y CRY actúan como reguladores negativos (Albrecht U., Ripperger A., 2008).

Por otra parte, CLOCK:BMAL1 también actúa induciendo la transcripción de *Rev-Erba* (gen que codifica para un receptor huérfano nuclear). Este gen forma parte de un sistema de retroalimentación negativa ya que dará lugar a la proteína REV-ERB $\alpha$ , que al unirse al promotor del gen *Bmal1* inhibe su transcripción. A su vez, PER:CRY también inhiben la transcripción de *Rev-Erba*, por lo que indirectamente fomentan la transcripción de *Bmal1*. Cuando la proteína REV-ERB $\alpha$  no está presente, la proteína ROR $\alpha$  se une al promotor de *Bmal1* activando su transcripción. Por lo tanto, al final de la noche, los niveles de la proteína BMAL1 aumentarán y se favorecerá de este modo la formación de las asociaciones CLOCK:BMAL1, que a su vez inducen la transcripción de *Per* y *Cry*, comenzando el ciclo nuevamente (Albrecht U., Ripperger A., 2008).

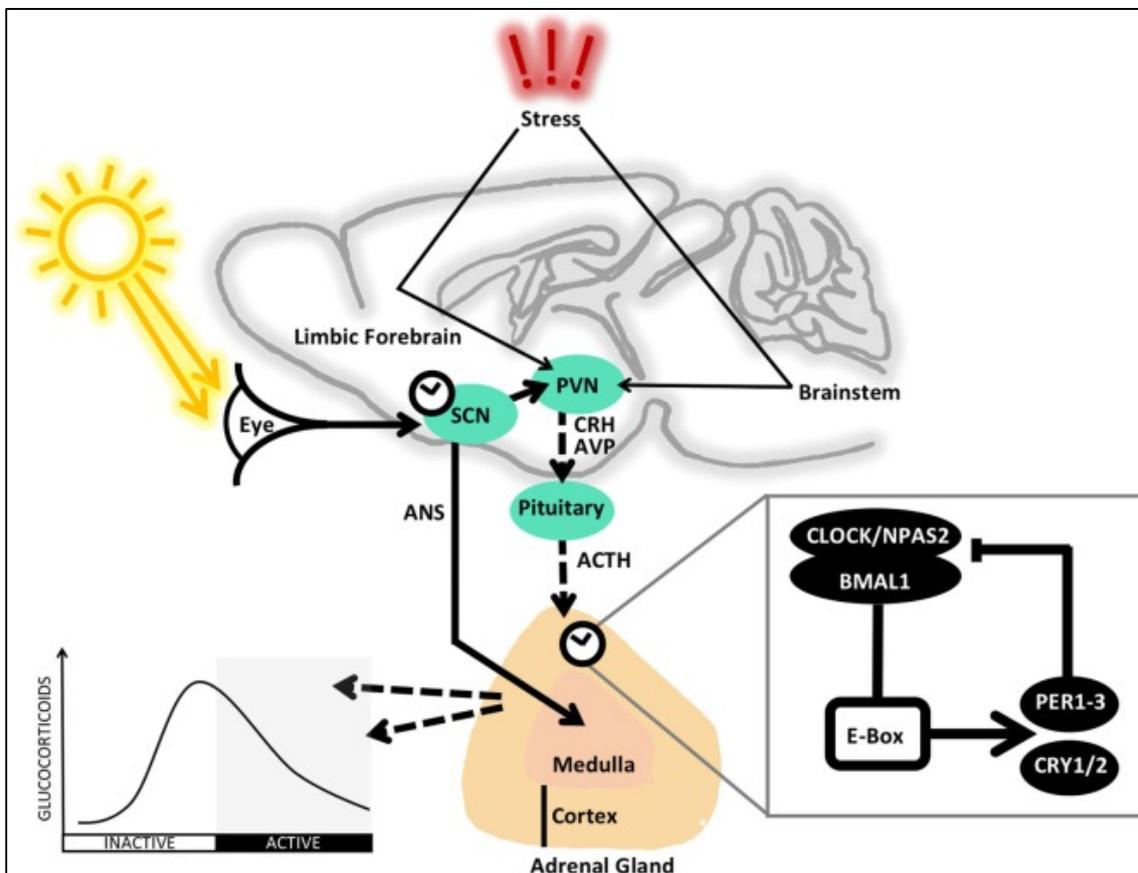
### **3.2.2 Relojes de los tejidos periféricos**

Como ya hemos comentado anteriormente, los genes reloj se encuentran en el NSQ y en los tejidos periféricos. Se ha comprobado que tanto las neuronas del NSQ como células de tejidos periféricos muestran patrones temporales de expresión de genes reloj en cultivo. Por ejemplo, se ha comprobado la expresión rítmica de los genes *Per*, *Cry* y *Bmal1* en tejidos como el hígado, tejido adiposo, corazón, pulmón, riñón, fibroblastos, etc. (Reppert S.M., Weaver D. R., 2002). Sin embargo, hay una diferencia fundamental entre el NSQ y los tejidos periféricos. Si se mantienen los tejidos periféricos como explantes en cultivo, las oscilaciones circadianas en la expresión de los genes reloj decaen entre 2-7 días, en función del tipo de tejido (Stokkan K.A. et al., 2001). En cambio, al hacer lo mismo con células procedentes del NSQ, las oscilaciones circadianas se mantienen durante más de un mes (Stokkan K.A. et al., 2001). Además de esto, también se ha comprobado que aunque los tejidos periféricos tienen la capacidad de mantener la expresión rítmica de los genes reloj, necesitan que el NSQ sincronice estos ritmos, ya que animales con lesiones en el NSQ perdían la ritmicidad circadiana y esta podía ser restaurada al trasplantar el NSQ de un donante sano (Buhr D., Takahashi S., 2013). Por lo tanto la regulación del sistema circadiano intracelular no solo reside en el NSQ, sino también en determinados tejidos periféricos. Estos tejidos regulan su actividad a través de sus propios relojes y son sincronizados por el reloj central.

### 3.2.3 Sincronización del reloj central con los relojes periféricos

Pero, ¿cómo consigue el NSQ sincronizar los ritmos de los tejidos periféricos? Se considera que hay principalmente **dos rutas** involucradas en la transmisión de la información circadiana, generada a partir de los genes reloj en el NSQ, hacia el resto del organismo: la ruta humoral y la ruta neural.

**La ruta humoral** permite que la información procedente del NSQ se transmita al resto del organismo por vía neuroendocrina gracias a la comunicación existente entre el NSQ y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Un ejemplo de esta ruta sería la liberación de glucocorticoides por la glándula suprarrenal. La síntesis de cortisol está regulada por la ACTH, cuya síntesis está controlada por la CRH y por la vasopresina, sintetizadas en el núcleo paraventricular. A su vez la síntesis de CRH y de vasopresina está regulada por el NSQ (*figura 4*) (Hardin P.E., 2004).



**Figura 4.** Vía del cortisol como sincronización de ruta humoral con los relojes periféricos a través del NSQ. Los estímulos luminosos llegan al NSQ, que modifican a nivel del núcleo paraventricular la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de la arginina-vasopresina (AVP), modificando la liberación de ACTH y por lo tanto la síntesis de cortisol. Los genes reloj situados en la glándula suprarrenal también van a actuar regulando la respuesta a la ACTH localmente (Dumbell R., Matveeva O., Osler H., 2016).

**La ruta neural** se genera directamente por el mecanismo molecular intrínseco de los genes reloj a nivel del NSQ. Los heterodímeros CLOCK:BMAL1, además de influir positivamente en el bucle descrito anteriormente, también actúan

como factores de transcripción de otra serie de genes denominados genes controlados por el reloj (Clock Controlled Genes, CCG). Un ejemplo de esta ruta sería el gen que codifica para la vasopresina. Este neuropéptido participa en el control circadiano de la actividad eléctrica y metabólica de las neuronas del NSQ, que propagan estas señales al resto de regiones del cerebro. Estos patrones de neurosecreción y potenciales de acción son los que permiten la comunicación entre el NSQ y el resto de neuronas encargadas de regular el Sistema Nervioso Central (SNC) (Antle M.C., Silver R., 2005).

Por último, también podría considerarse que el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) interviene en este sistema transmitiendo la información circadiana desde el NSQ hacia los tejidos periféricos (Hardin P.E., 2004).

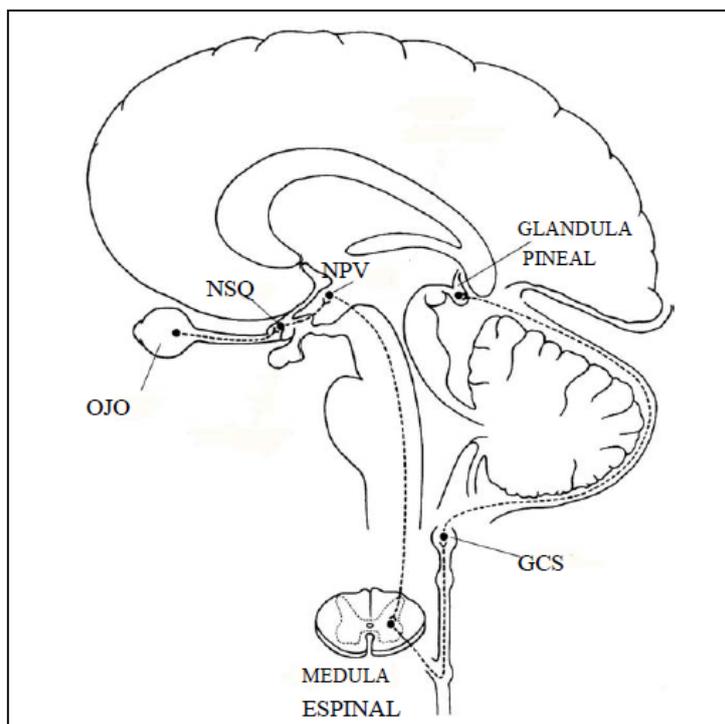
### 3.3 Procesos fisiológicos regulados por los genes reloj

Los genes reloj controlan la expresión génica de gran cantidad de procesos fisiológicos. Por ejemplo, en ratones entre el 2 y 10% del genoma total está influenciado por este control circadiano (Miller B.H. et al., 2007). Además, este sistema se optimiza adaptándose a las necesidades de cada tejido, variando la regulación y la expresión de dichos genes. Se ha visto que ante ciertos estímulos, como la administración de corticoides o cambios en los horarios de la alimentación, se altera la expresión de los genes reloj en los tejidos periféricos para adaptarse a dicho cambio sin que esto suponga una alteración en la expresión de los genes reloj a nivel del NSQ. Esto sugiere que ante ciertos estímulos se produce un control local del ritmo de los osciladores periféricos, sin afectar al reloj central, desacoplándose del control del NSQ. Además, cuando desaparecen estas condiciones específicas, se vuelve a producir la sincronización, volviendo al ritmo normal (Damiola F. et al., 2000). Por lo tanto, vemos que los ritmos circadianos juegan un papel fundamental en la fisiología y el correcto funcionamiento del organismo. Entre los procesos en los que influye, destacan el metabolismo, la proliferación celular, la apoptosis, y genes relacionados con el control del citoesqueleto como la tubulina y la tubulina b, involucrados en la división celular, el mantenimiento de la correcta estructura celular y el transporte de elementos intracelulares, etc.

### 3.4 Regulación de los ritmos circadianos

En la retina, además de los fotorreceptores implicados en la vía visual (conos y bastones), se encuentran unas **células ganglionares** provistas del pigmento **melanopsina** que van a ser las encargadas de detectar estímulos luminosos a través de una vía no visual. Los axones de las células ganglionares se comunican con el núcleo supraquiasmático a través del tracto retinohipotalámico (RTH). Algunos axones de las células ganglionares del sistema visual circadiano llegan al núcleo geniculado lateral (RGHT). Ambas vías (RTH y RGHT) son las encargadas de transmitir las señales fotoperiódicas al NSQ para sincronizar su actividad a los ciclos día/noche.

El NSQ se comunica con la **glándula pineal** a través de una vía multisináptica formada por el núcleo paraventricular hipotalámico (NPV), las células intermediolaterales del ganglio cervical superior (GCS) y las neuronas postganglionares. Los axones amielínicos de las neuronas postganglionares constituyen los nervios conarios, que en ausencia de luz liberan norepinefrina en la proximidad de los pinealocitos (*figura 5*). Por lo tanto, la glándula pineal secreta melatonina en función de los estímulos luminosos, o dicho de otro modo, en función del ciclo luz/oscuridad; todo ello mediado por el NSQ.

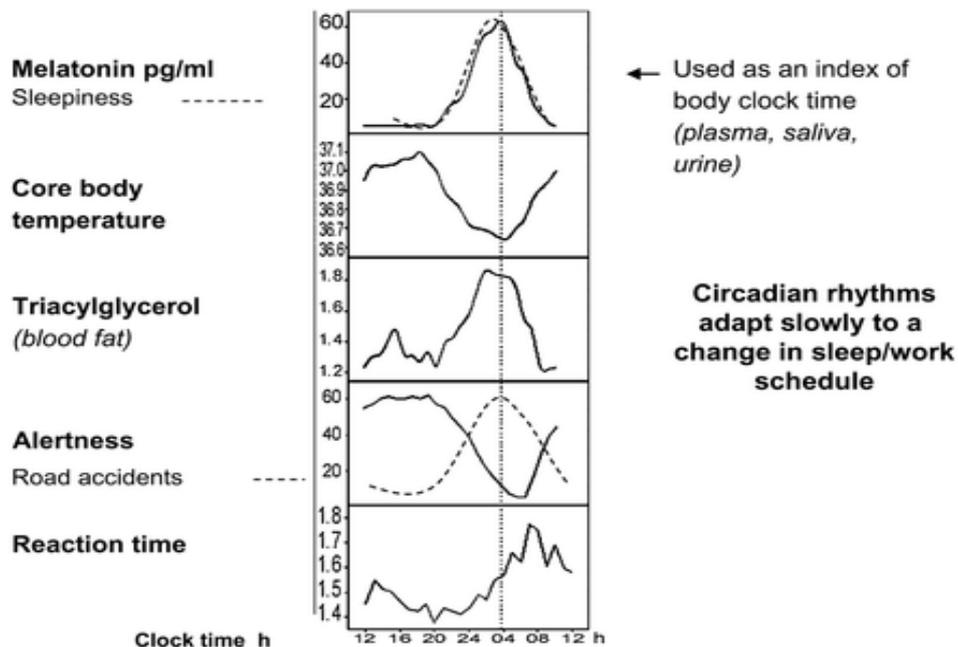


**Figura 5.** Principales vías de señalización de la síntesis de melatonina. Las células ganglionares de la retina cargadas con melanopsina se comunican con el NSQ a través del tracto retinohipotalámico (RTH). El NSQ se comunica con la glándula pineal a través de una vía multisináptica en la que intervienen el núcleo paraventricular (NPV) y el ganglio cervical superior (GCS) (Hofman M.A., 2000).

La **melatonina** (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una hormona secretada por la glándula pineal y cuya principal función fisiológica es servir de señal humoral en la organización de los ritmos circadianos (Arendt J., 2010).

La secreción de melatonina sigue un patrón circadiano, ya que depende del ciclo luz/oscuridad. Durante el día, la secreción estará inhibida y, durante la noche (21:00h-7:00h), se producirá la mayor secreción hormonal, con un pico máximo en torno a las 4:00h, coincidiendo con el punto más bajo o nadir de otros ritmos circadianos como la temperatura corporal, el estado de alerta o la actividad (*figura 6*). Ya que la mayor parte de su secreción diaria se produce durante la noche, también es conocida como “la **hormona de la oscuridad**”. Hay que tener en cuenta que la supresión de la secreción de melatonina dependerá de la intensidad del estímulo luminoso, de su longitud de onda, del momento del día en el que se produzca la exposición y de las exposiciones previas. En cuanto a la **intensidad**, la inhibición comenzará con 30-50 lux y se

hará máxima al alcanzar los 1.000-2.000 lux (la luz natural puede alcanzar los 100.000 lux) (Arendt J., 2010). Por otra parte, el reloj central va a ser más sensible a estímulos luminosos con una **longitud de onda** en torno a los 440-480 nm, es decir, será más sensible a longitudes de onda cortas como la luz azul, que a longitudes de onda mayores. Además, el **momento del día** en el que se reciba el estímulo también va a modificar la respuesta, ya que si se recibe a primera hora de la mañana, va a inducir un adelanto en los ritmos circadianos y, en cambio, si este se produce a primera hora de la noche, inducirá su atraso. Ocurre lo contrario al administrar melatonina exógena, produciéndose un adelanto si se suministra por la tarde y un retraso si se hace por la mañana (Boivin D.B., Boudreau P., 2014).



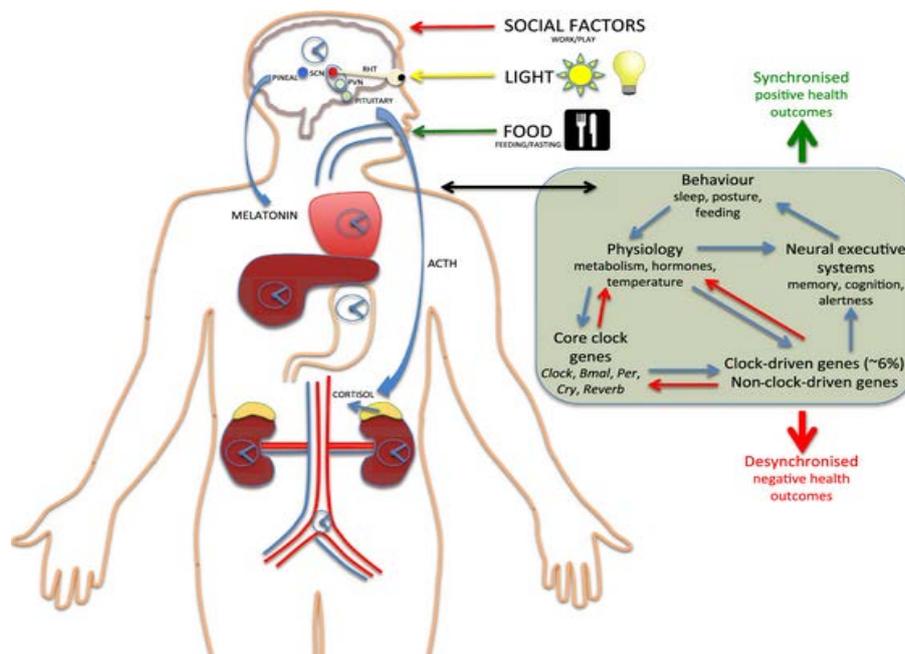
**Figura 6.** Ritmos circadianos del organismo. El de la melatonina se toma como referencia (Arendt .J, 2010).

La melatonina también puede servir de marcador para conocer cómo está funcionando el reloj central al medir sus niveles en plasma, en saliva o en orina la 6-sulfatoximelatonina (un metabolito derivado de la melatonina). Podrían usarse otros marcadores con un patrón circadiano, como la temperatura corporal o el cortisol, pero estos pueden verse alterados con mayor facilidad (por ejemplo, por el ejercicio, la ingesta, el estrés...).

Además de la entrada luminosa (principal señal entrante al NSQ), existen otras entradas periódicas como el horario de comidas (ingesta/ayuno), el ejercicio programado (actividad/reposo), el ritmo sueño/vigilia, factores sociales, etc. Tal y como ocurría con la luz, la adaptación del sistema circadiano a estos otros estímulos periódicos va a depender de la intensidad y de la duración de los mismos (figura 7). Sin embargo, el efecto de la mayoría de estos estímulos en el sistema circadiano no está tan profundamente estudiado.

El marcapasos central, es decir, el núcleo supraquiasmático superior, se va a adaptar lentamente y de forma variable, dependiendo de cada individuo, a los

cambios bruscos de los estímulos externos (cambios en el horario laboral o en el huso horario). Aproximadamente, somos capaces de adaptarnos en torno a 1 hora por día de media, siendo generalmente más sencillo retrasar el reloj biológico que adelantarlo, ya que como hemos mencionado anteriormente, el ritmo libre endógeno es ligeramente superior a 24 horas. Es importante destacar que durante el proceso de adaptación, los ritmos endógenos van a estar desincronizados respecto a los estímulos externos del ambiente o que incluso pueden estar desincronizados entre sí; lo puede desencadenar procesos patológicos (Arendt J., 2010).



**Figura 7.** Relación entre estímulos externos (zeitbergs), el reloj central (NSQ) y los relojes periféricos. El principal estímulo externo es la luz pero otros como los horarios de comidas o los factores sociales también permiten la sincronización del reloj central con el exterior. A su vez, el NSQ sincroniza los relojes periféricos situados en los distintos tejidos a través de distintas vías (melatonina, ACTH, etc.). La sincronización entre los distintos relojes y el ambiente va a influir en el comportamiento, el sueño, la alimentación y otros elementos que a su vez van a condicionar el metabolismo y las secreciones hormonales junto a elementos cognitivos como la atención y la memoria. Cuando todos estos elementos no se encuentran sincronizados se producen alteraciones que derivan en problemas de salud (Archer S.N., Oster .H, 2015).

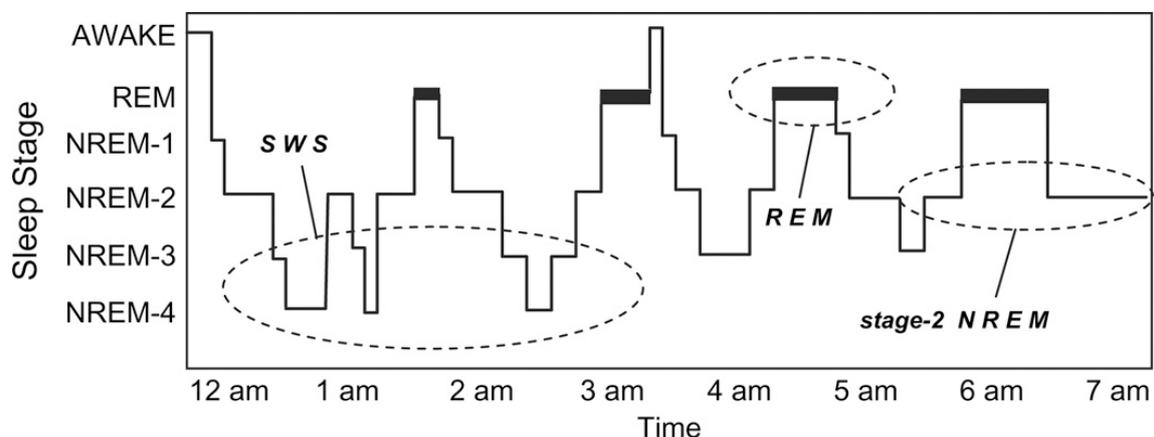
#### 4 SUEÑO-VIGILIA

El **sueño** es un proceso biológico fundamental, durante el cual, el individuo se encuentra en un estado de “inactividad”, que permite el reabastecimiento molecular, la detoxificación del organismo y la reducción de la actividad neuronal junto a la correspondiente consolidación de la memoria (Archer S. N., Oster H., 2015).

El sueño sigue un patrón biológico circadiano de 24 horas relacionado con el ritmo nictameral (día-noche), que depende de un oscilador o reloj biológico que únicamente se manifiesta cuando nos encontramos en condiciones constantes de luz, ruido, temperatura, etc (Bjorvatn B, Pallesen S, 2009). En diferentes estudios se ha demostrado, que sin influencias externas, el ritmo sueño-vigilia dura entre 25 y 29 horas, con un aumento de la necesidad de sueño alrededor de las dos de la tarde, lo cual explica la necesidad de dormir que se puede sentir tras la comida. Este ritmo endógeno de 25 a 29 horas no se manifiesta en condiciones normales, sino que se ajusta a la duración de 24 horas. Este ajuste se realiza por la influencia de los sincronizadores principales o “**zeitgebers**”, como la alternancia luz-oscuridad, los factores sociales y laborales, etc. Sin embargo, la sociedad moderna actual dificulta el mantenimiento de un correcto ciclo sueño-vigilia, tanto a nivel de la cantidad de sueño y del momento del día en el que se produce como a nivel de la calidad del mismo. Estas alteraciones se van a dar en ciertas situaciones como en el trabajo a turnos, intensas jornadas laborales, inapropiada exposición a la luz, horarios de comidas irregulares, el jet-lag, etc. Lo cual conlleva una falta de armonía entre osciladores y sincronizadores, que normalmente actúan coordinadamente reforzándose entre ellos, provocando una desincronización externa (Kanathur N., Harrington J., Lee-Chiong T. Jr, 2010). Como ya hemos comentado anteriormente, toda alteración de un ritmo circadiano va a desestabilizar al resto y va a repercutir directamente sobre la salud.

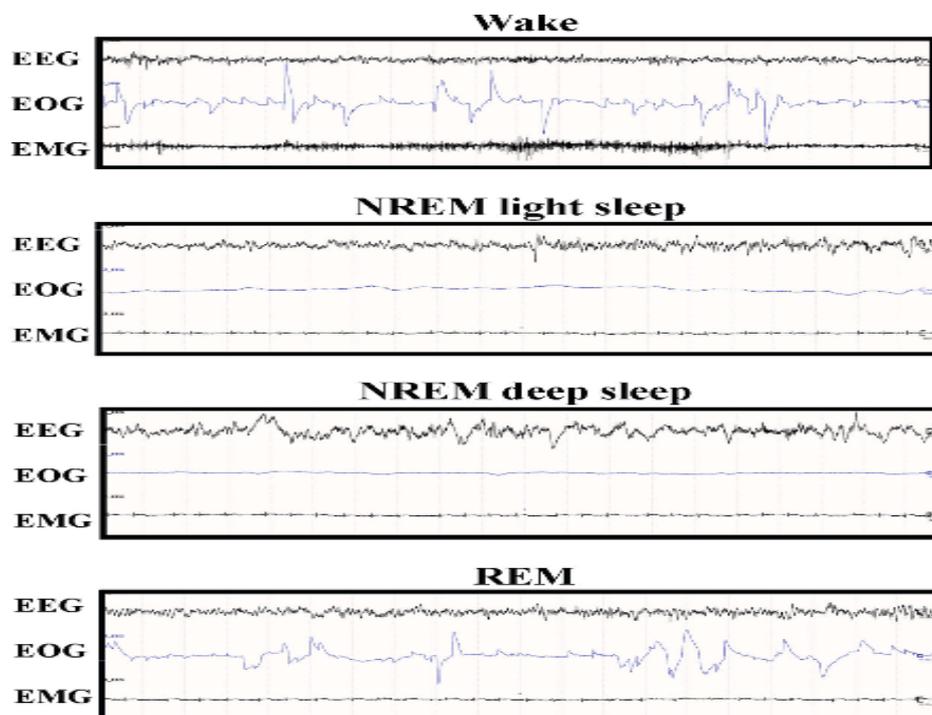
#### 4.1 Fases del sueño

La arquitectura del sueño se compone de **5 etapas**. Las cuatro primeras forman parte del **sueño no REM** (NREM) y la quinta es la que se conoce como **sueño REM** (“Rapid Eye Movement” o Movimientos Oculares Rápidos). Estas cinco fases se suceden durante el sueño formando ciclos con una duración de entre 90-110 minutos. A medida que avanza el proceso, los ciclos van acortando su duración y, mientras que en los primeros la etapa REM es relativamente corta y el sueño profundo o no REM ocupa la mayor parte del ciclo, en los últimos, los períodos de sueño REM se alargan y el tiempo de sueño profundo o NREM desciende (*figura 8*).



**Figura 8.** Hipnograma. Representación de las distintas fases del sueño a medida que avanza el mismo. Al principio predomina el sueño NREM, mientras que al final, el REM es el predominante (van der Helm E, Walker P. M, 2011).

Las diferentes etapas del sueño están caracterizadas en función de la **polisomnografía** (figura 9), que mide simultáneamente distintas funciones del organismo mediante el electroencefalograma (EEG), el electromiograma (EMG) y el electrooculograma (EOG). El **EEG**, que mide la actividad eléctrica del cerebro a nivel del cuero cabelludo, muestra que las ondas de actividad cerebral durante el sueño NREM se caracterizan por ser lentas y con una relativa gran oscilación en amplitud y voltaje, disminuyendo en frecuencia y aumentando la amplitud a medida que el sueño es más profundo; mientras que durante el sueño REM son más rápidas y de menor amplitud, similares a las obtenidas durante la vigilia. EL **EMG**, que mide la actividad muscular a nivel cutáneo, muestra que durante el sueño NREM hay una discreta actividad muscular que pone en evidencia pequeños movimientos limitados; mientras que durante el sueño REM, la musculatura se encuentra completamente paralizada. Por último, el **EOG**, que mide los movimientos oculares, muestra que durante el sueño NREM hay escasa o nula actividad de la musculatura ocular; mientras que durante el sueño REM, se evidencian movimientos oculares rápidos, característica que da nombre a esta etapa (Ishikawa A. et al., 2016).



**Figura 9:** polisomnograma que muestra las diferencias entre el EEG, el EOG y el EMG en función de la etapa del sueño en la que se encuentre el sujeto (Ishikawa A. et al., 2016).

## 4.2 Control del sueño

El sueño está controlado por dos procesos que interaccionan entre sí: el proceso homeostático o “proceso S” y el proceso circadiano o “proceso C” (Boivin D.B, Boudreau P., 2014).

Por una parte, el **proceso C** corresponde a la oscilación de la tendencia al sueño y a la oscilación de la tendencia a la vigilia a lo largo del día. El proceso C va a depender de los ritmos endógenos que, como ya hemos comentado, se encuentran gobernados por el NSQ, que a su vez se sincroniza con el ciclo luz-oscuridad, factores sociales, etc. Entre los procesos endógenos que van a marcar este ritmo, está la liberación de melatonina, que se cree que induce el sueño al reducir la temperatura corporal y aumentar la pérdida periférica de calor (Wright Jr. K.P., Bogan R.K., Wyatt J.K., 2013). Otras estructuras, sobre las que se proyecta directamente el NSQ, también se encuentran implicadas, como el área pre-óptica ventrolateral del hipotálamo, neuronas orexigénicas del hipotálamo lateral y neuronas noradrenérgicas del Sistema Reticular Activador Ascendente (SRAA) (Archer S.N, Oster H, 2015). El proceso C va a inducir el estado de alerta o vigilia durante el día biológico y el sueño durante la noche biológica.

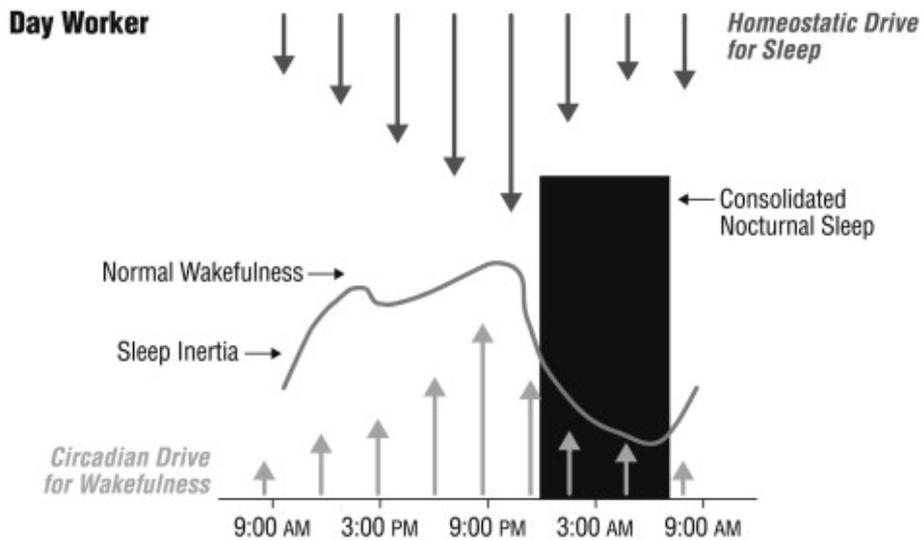
Por otra parte, el **proceso S** consiste en la acumulación de “presión de sueño” durante la vigilia y su reducción durante el propio sueño. Esta “presión de sueño” puede cuantificarse a través de la cantidad de sueño de ondas lentas y de la actividad de las mismas durante el sueño NREM. A diferencia de lo que ocurre con el proceso C, las bases anatómicas y fisiológicas del proceso S son menos conocidas (Archer S.N., Oster H., 2015).

### 4.3 Sincronización con otros ritmos circadianos

En estudios polisomnográficos se ha observado que ciertos parámetros del sueño como la **latencia** (tiempo que tarda un individuo en dormirse), la **eficacia** y la **cantidad** del sueño varían en relación a los ritmos circadianos (Dijk D.J., von Schantz M., 2005). Estas variaciones van a depender de la interacción entre el proceso circadiano y el homeostático (*figura 10*). Según el proceso C, los parámetros variarán fundamentalmente en función de la concentración de melatonina en sangre y de la temperatura corporal. La latencia tiende a ser mínima cuando un individuo trata de dormir coincidiendo con el nadir de su temperatura corporal y la eficacia de este sueño tiende a ser mayor. Este hecho parece contradictorio, ya que la temperatura máxima suele darse unas dos horas antes de comenzar el sueño biológico y la mínima por la mañana. Sin embargo, esto es así porque el proceso S y el proceso C interactúan entre sí, de tal manera que aunque un individuo trate de conciliar el sueño unas horas después de su pico de temperatura corporal máxima, este lo hará sin problemas gracias al sueño que ha acumulado a lo largo del día. A su vez, el individuo se despertará sin problemas unas dos horas después del nadir de su temperatura corporal ya que ha dormido durante unas 8 horas (Archer S.N., Oster H., 2015).

Por lo tanto, hay dos momentos a lo largo del día donde la tendencia al sueño va a ser mayor que, como ya hemos comentado, son el final de la noche (coincidiendo con el nadir de temperatura corporal) y al comienzo de la tarde. Por el contrario, habrá otros dos momentos en los que se tiende al estado de alerta: unas 3-4 horas después de despertarse y 1-2 horas antes de acostarse (pico de temperatura corporal). Los momentos de tendencia al sueño pueden contribuir a aumentar el riesgo de accidentes tras la comida o de madrugada, y

los momentos de tendencia al estado de alerta pueden dificultar conciliar el sueño durante la mañana. Ambas situaciones podrían tener relevancia en trabajadores a turnos, aumentando por una parte el riesgo de accidentes laborales y, por otra, dificultando el sueño tras la jornada nocturna.



**Figura 10.** Relación entre el proceso homeostático (S) y el proceso circadiano (C). Se observa como en condiciones de perfecta sincronización circadiana, el proceso C (flechas gris clarito) aumenta a lo largo del día permitiendo contrarrestar la presión de sueño del proceso S (flechas gris oscuro) evitando así la tendencia al sueño durante el día biológico. Sin embargo, llega un punto en el que el proceso C deja de inducir el estado de alerta y se produce el sueño, que terminará al disminuir la presión de sueño dependiente del proceso S (Wright Jr. K.P, Bogan R.K, Wyatt J.K, 2013).

## 5 FUNCIONES FISIOLÓGICAS CON MARCADO RITMO CIRCADIANO

### 5.1 Temperatura

La temperatura también juega su papel en relación a los ritmos circadianos. Sin embargo, debemos distinguir entre el efecto que ejerce la **temperatura ambiental** externa a los ritmos endógenos y, por otro lado, comprender que la **temperatura corporal** varía a lo largo del día siguiendo un patrón circadiano. Además, es muy importante destacar que pese a que vamos a comentar este apartado, lo haremos brevemente puesto que **la oscilación circadiana de la temperatura corporal no está influenciada en gran medida por el ritmo sueño-vigilia**, aunque sí que presenta un marcado patrón circadiano (Buhr D., Takahashi S., 2013).

#### 5.1.1 Temperatura externa

Todos los ritmos circadianos son compensados en función de la temperatura. Esto es fundamental para mantener un periodo de oscilación estable con independencia de la temperatura externa. Sin embargo, no vamos a comentar

los mecanismos involucrados en esta compensación puesto que las oscilaciones de la temperatura ambiente tienen un efecto extremadamente débil en animales homeotermos (animales con la capacidad de mantener su temperatura corporal dentro de unos límites, independientemente de la temperatura ambiental), como es el caso del ser humano (Rensing L, Ruoff P, 2002).

### 5.1.2 Temperatura corporal

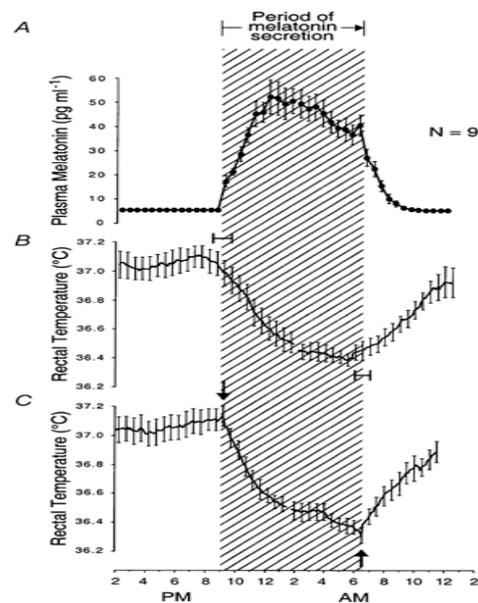
La temperatura corporal presenta un marcado ritmo circadiano (figura 11) dependiente del núcleo supraquiasmático (NSQ), variando alrededor de 1°C a lo largo del día (entre 36'5 y 37'5°C aproximadamente). Además, la ablación quirúrgica del NSQ en ratones, ratas y ardillas produce la abolición de este ritmo endógeno (Filipski E. et al., 2002). Tanto el sueño como la actividad física también podrían influir en la variable de la temperatura corporal. Sin embargo, se ha comprobado que en individuos encamados y privados de sueño durante 24 horas se mantiene la oscilación circadiana (Buhr D., Takahashi S., 2013).

La temperatura influye a su vez en la expresión de los genes reloj a través de genes y proteínas de choque térmico.

Tras la exposición al calor, los factores de choque térmico (Heat Shock Factors; HSF) van a inducir la transcripción de genes que contengan elementos de choque térmico (Heat Shock Elements; HSE) en sus promotores, como las proteínas de choque térmico (HSP) entre las que se encuentran las chaperonas. Esta vía se activa normalmente frente a cambios extremos de temperatura ambiental, sin embargo, parece que también tiene cierta influencia dentro del rango fisiológico de la temperatura corporal (Buhr D., Takahashi S., 2013). Aunque las oscilaciones circadiana no modifican la concentración de las proteínas dependientes de los HSF, sí que inducen cambios en la capacidad de unión a sus receptores (Reinke H. et al., 2008). Estos efectos dejan claro la relación entre la familia de las HSF y los ritmos circadianos.

### 5.2 Ciclo celular

El ciclo celular es un conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y a la división en dos células hijas. Dentro del ciclo celular se pueden distinguir dos estados fundamentalmente: el estado de no división o interfase y el estado de división o "fase M" (mitosis o meiosis).



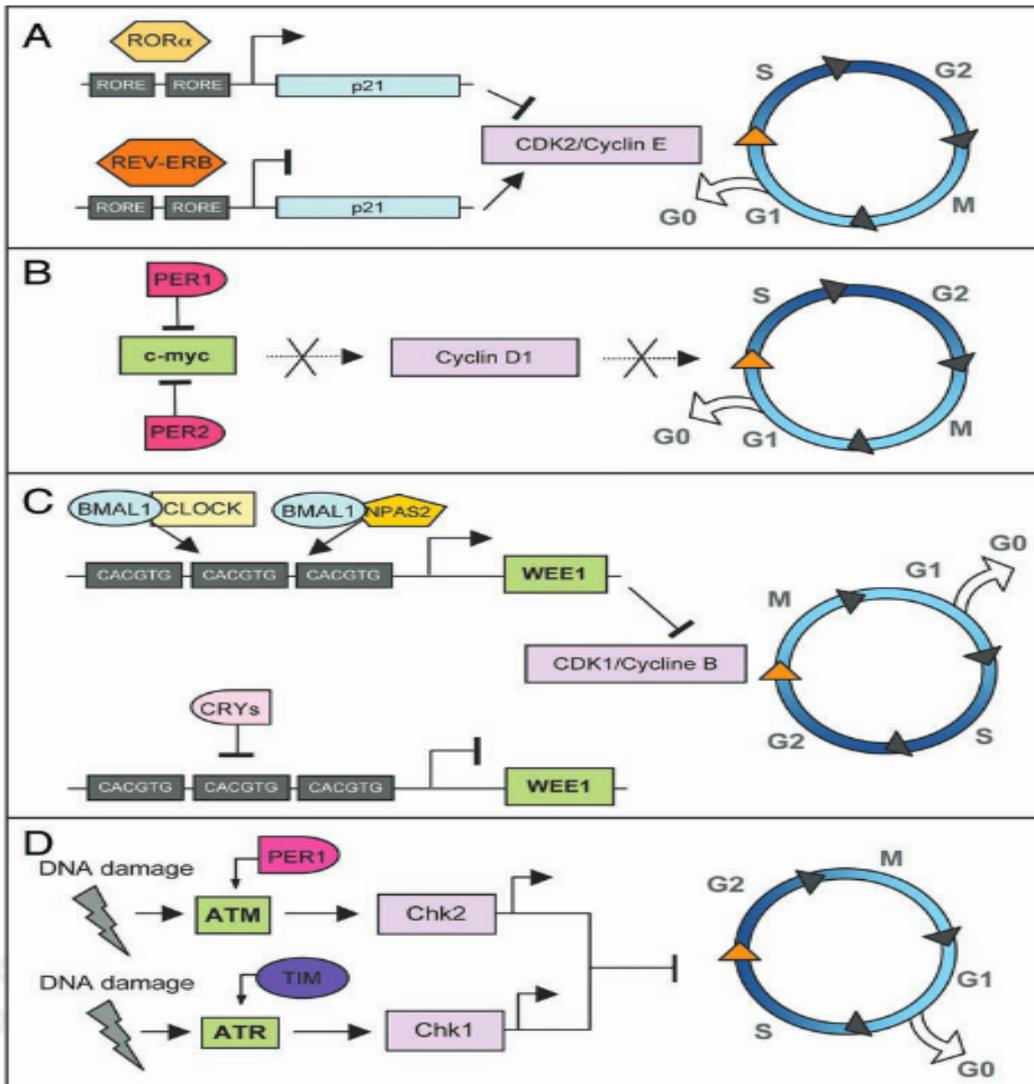
La **interfase** ocupa casi el 90% del ciclo celular y se puede definir como el periodo comprendido entre dos fases M. La interfase su vez se puede dividir en 3 etapas. Durante la **fase G1** la célula comienza a crecer sintetizando ARN y proteínas, llegando a duplicar su tamaño y preparándose para la síntesis del ADN. En la **fase S** se produce la replicación del ADN. Una vez duplicado el ADN, la célula entra en la tercera fase del ciclo celular, la **fase G2**, durante la cual la célula continúa sintetizando ARN y proteínas y, al final, la cromatina comienza a condensarse preparándose para la división celular.

La **fase M** es la fase de la división celular propiamente dicha y ésta también puede dividirse en subfases: profase, prometafase, metafase, anafase, telofase y citocinesis. Como resultado la célula madre dará lugar a dos células hijas idénticas (mitosis).

La transición de una fase a otra está estrechamente regulada y el objetivo es evitar fallos en la división celular, como ocurre en el cáncer. El control de la transición de una fase a otra del ciclo celular está regulado por la actividad de ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas e inhibidores de estas. Pero, además de estos controles, hay evidencias de que la progresión del ciclo celular entre estas fases tiene lugar en momentos específicos del día, puesto que el estrecho control en la transición entre ellas es dependiente de los genes reloj y, como ya hemos comentado, la expresión de los mismos es dependiente del momento del día en el que nos encontremos. Como podemos ver en la *figura 12*, elementos clave del ciclo celular, como son la ciclina D1, la ciclina B, la ciclina E, p21, WEE1, *c-myc* y otros, presentan una expresión dependiente del sistema circadiano a través de los genes reloj (Borgs L. et al., 2009).

Hay que destacar que **alteraciones en el sistema circadiano se asocian con procesos tumorales**. Por ejemplo, una ablación bilateral del NSQ acelera el crecimiento de tumores implantados en modelos animales (Gery S. et al., 2007). También se ha comprobado que la ausencia de *Per2*, uno de los genes reloj anteriormente comentado, involucrado en el control de los ritmos endógenos, favorecía la malignización de tejidos previamente sanos tras la irradiación de estos con radiación gamma; mientras que la sobreexpresión de *Per2* inhibía la transformación y el crecimiento tumoral tras la irradiación (Gery S. et al., 2007).

Por lo tanto, el correcto funcionamiento del sistema circadiano es esencial en el control del ciclo celular y, con ello, en el control de procesos tumorales.



**Figura 12.** Papel de los genes reloj en la regulación de las diferentes fases del ciclo celular. **[A]:** ROR $\alpha$  induce la transcripción de p21 y REV-ERB la inhibe. Como p21 inhibe al complejo CDK2/Ciclina E, ROR $\alpha$  impide la progresión del ciclo celular de la fase G1 a S y REV-ERB la induce. **[B]:** PER1 y PER2 inhiben la transcripción de c-myc que en condiciones normales activa a la Ciclina D favoreciendo la progresión de fase G1 a S, por lo que los genes reloj Per impiden este progreso. **[C]:** Los heterodímeros BMAL1/CLOCK y BMAL1/NPAS2 actúan sobre la región promotora de Wee1 estimulando su transcripción, mientras que CRYs actúan inhibiendo la misma. WEE1 inhibe al complejo CDK1/Ciclina B, por lo que los dos primeros heterodímeros van a impedir el progreso de fase S a la G2, en contraposición con CRYs que al inhibir a Wee1 favorece su progresión. **[D]:** Ante lesiones en el DNA se induce la expresión de ATM y ATR que a su vez inducen la expresión de los genes Chk2 y Chk1 respectivamente deteniendo el ciclo celular. Este mecanismo se ve estimulado por PER1 y TIM que actúan como cofactores para la activación de ATM y ATR respectivamente (Borgs L. et al., 2009).

### 5.3 Secreciones hormonales

Hay varias hormonas cuya secreción se encuentra relacionada con el sueño y los ritmos circadianos.

### 5.3.1 Melatonina

Anteriormente hemos comentado cómo se regula la secreción de melatonina y qué factores influyen en su regulación. La melatonina no solo se libera durante la noche biológica, sí no que tiene un papel fundamental en la regulación del sueño. La administración de melatonina exógena va a provocar una reducción en la latencia del sueño y va a mejorar el mantenimiento del mismo, aumentando la cantidad total de sueño (Aeschbach D. et al., 2009). También va a incrementar la frecuencia de husos de sueño en el EEG (Aeschbach D. et al., 2009). Esto se ha comprobado en diversos estudios. Uno de ellos se realizó en personas con daño medular y alteraciones en la secreción de melatonina. Al tratar a estos pacientes con melatonina aumentaba la calidad y la cantidad del sueño en relación a los pacientes no tratados con melatonina. (Scheer F. et al., 2006). En otro estudio realizado en sujetos sanos a los que se les administró melatonina durante el sueño se observó un aumento del 88% en la eficacia del sueño respecto a los controles (Wyatt J. et al., 2006). **Aunque la melatonina disminuya la latencia del sueño, no va a tener efecto sobre su inducción, es decir, no va a actuar como sedante.** Tampoco va a alterar la temperatura corporal ni la proporción entre el sueño REM y NREM (Wyatt J. et al., 2006). Por último, también se ha descrito un efecto cronobiótico de la melatonina, facilitando un correcto ajuste de los ritmos circadianos y del sueño. En individuos ciegos con un desajuste en los ritmos endógenos se conseguía una entrada en un ritmo de 24 horas con la administración de esta hormona (Burgess H. et al., 2010).

### 5.3.2 Hormona del crecimiento (GH)

Los niveles de la hormona del crecimiento aumentan durante el sueño, logrando el pico máximo poco después de su comienzo. Además, en un estudio en el que se midieron los niveles de GH cada 30 segundos en sangre durante el sueño, se comprobó que estos aumentaban aún más durante las fases 3 y 4 del sueño NREM en comparación con las fases 1 y 2 del sueño NREM y con el sueño REM. Estos datos permitieron concluir que su secreción es intermitente y cíclica en relación al sueño de ondas lentas o sueño profundo (Holl R.W. et al., 1991). Otro hecho que apoya esto, es que pacientes con trastorno por estrés postraumático, que habitualmente presentan dificultades para conciliar y mantener el sueño, presentan niveles menores de hormona del crecimiento durante la noche (van Liempt S. et al., 2011). También se ha comprobado que en pacientes con terapia hormonal sustitutiva con hormona del crecimiento presentan un aumento de los periodos de ondas lentas en el EEG (Verrillo E. et al., 2012).

### 5.3.3 Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH)

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tirotrópina es una hormona secretada por la hipófisis que estimula la producción de las hormonas tiroideas tiroxina ( $T_4$ ) y triyodotironina ( $T_3$ ). A su vez, la secreción de tirotrópina se encuentra regulada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) o tiroliberina, que se secreta a nivel hipotalámico. Este eje hormonal está sometido a mecanismos de retroalimentación negativa, a través de los cuales

niveles altos de TSH provocarán la inhibición de TRH y niveles altos de  $T_3$  y tiroxina o  $T_4$  inhibirán la liberación de la TSH y TRH.

La TSH alcanza su pico máximo hacia la mitad de la noche biológica y su nadir hacia la mitad de la tarde. Por lo tanto los niveles de TSH y la cantidad de sueño de ondas lentas o sueño profundo se encuentran inversamente relacionadas entre sí (Won King T, Jeong J, Hong S, 2015). Pero aunque la secreción de TSH presenta ritmicidad circadiana, las concentraciones totales tanto de  $T_3$  como de  $T_4$  no parecen estar asociados a dicha ritmicidad.

#### 5.3.4 Cortisol

El cortisol es otra hormona que presenta un marcado **ritmo circadiano**. Es sintetizada y secretada por la glándula suprarrenal y ejerce funciones metabólicas, antiinflamatorias e inmunosupresoras. Sus niveles en plasma comienzan a elevarse a la mitad de la noche biológica y alcanzan su concentración máxima por la mañana al despertar. Al comienzo del sueño los niveles de cortisol sufren una inhibición, independientemente de cuando ocurra este. Este ritmo circadiano viene marcado por una serie de **ritmos ultradianos** a lo largo del día que hacen que la secreción de cortisol no sea constante si no pulsátil. Uno de estos picos se presenta a unos 20-30 minutos después de despertar, lo que se conoce como respuesta del cortisol al despertar (Cortisol Awakening Response; CAR).

Su regulación corresponde al típico patrón de retroalimentación negativa hipotálamo-hipófisis-órgano. Las hormonas involucradas en este eje son la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) a nivel hipotalámico, la Hormona Estimulante de la Corteza Adrenal (ACTH) a nivel hipofisario y el cortisol a nivel de las glándulas suprarrenales (*figura 4*). Si profundizamos en la vía, podemos considerar al NSQ como el centro de regulación de la secreción de cortisol. El NSQ proyecta sobre el núcleo paraventricular (NPV) y el núcleo dorsomedial del hipotálamo, y desde allí se proyecta a las neuronas parvocelulares del NPV, estimulando la liberación de CRH. Esta vía neuronal luego se proyecta a través de la médula espinal hasta la corteza suprarrenal.

Parece que se ha encontrado cierta relación entre el sueño y los niveles de cortisol en sangre. Por ejemplo, en la enfermedad de Addison (caracterizada por una disminución en los niveles plasmáticos de cortisol y un aumento de los niveles circulantes de CRH y ACTH), se observa que el sueño NREM está aumentado a expensas del sueño REM, que se encuentra disminuido. Además, si administramos cortisol exógeno, las proporciones de sueño REM y NREM se normalizan. Por otra parte, en el síndrome de Cushing (caracterizado por un aumento en los niveles plasmáticos de cortisol y una disminución de los niveles circulantes de CRH), el sueño NREM se encuentra disminuido y aumenta el número de despertares durante el sueño. El estrés también va a provocar un aumento de CRH, con el respectivo aumento de ACTH y cortisol. El estrés se asocia a una disminución del sueño REM, NREM y a un aumento en el número de despertares. Podemos concluir que el aumento en los niveles de cortisol plasmático dificulta el sueño y su mantenimiento (Machado R.B., Suchecki D., 2016).

### 5.3.5 Ghrelina y leptina

La **ghrelina** es una hormona sintetizada fundamentalmente por células endocrinas P/D1 ubicadas en el fundus gástrico. Estimula la secreción de hormona del crecimiento (GH), de ciertas hormonas hipotalámicas con acción orexigénica aumentando el apetito. Tiene acción directa sobre el metabolismo disminuyendo el uso de lípidos como fuente energética y favoreciendo su acumulación como grasa visceral. También parece tener cierto efecto antiinflamatorio y antifibrótico. Sus niveles plasmáticos aumentan antes de las comidas y disminuyen tras la ingesta.

En cuanto a la **relación entre la ghrelina y el sueño**, se ha comprobado que tras la administración intravenosa de ghrelina se produce un aumento en los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento con un aumento de la proporción del sueño profundo o de ondas lentas respecto al sueño REM (Weikel J.C. et al., 2003). En otro estudio realizado sobre pacientes ancianos, se observó que, tras la administración de ghrelina intravenosa, aumentó la proporción de la fase 2 y el sueño de ondas lentas respecto a la fase 1 y el sueño REM (Kluge M. et al., 2010). Además, en las primeras fases del sueño se produce un aumento en los niveles de ghrelina, mientras que situaciones de privación de sueño se asocian con una respuesta reducida de la ghrelina. Sin embargo, en otros estudios parece que no se encuentra una relación significativa entre los niveles de ghrelina y la duración de las etapas del sueño (Schuessler P. et al., 2005).

La **leptina** es una hormona secretada en su mayor parte por los adipocitos y, en menor medida, en el hipotálamo, el ovario y la placenta. El principal estímulo que favorece la secreción de leptina es la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos, que actúa como señal de retroalimentación negativa, produciendo un efecto anorexigénico (disminuyendo el apetito). Al aumentar la masa de tejido adiposo por encima del punto de equilibrio se induce la síntesis y secreción de la hormona que actúa a nivel hipotalámico induciendo dos efectos fundamentalmente. Tiene un **efecto anorexigénico** disminuyendo el apetito y la liberación de otras hormonas con efecto orexigénico, como la ghrelina, y **aumenta el metabolismo basal** y la temperatura corporal. Estos efectos modifican el punto de equilibrio hormonal consiguiendo disminuir la lipogénesis y aumentar la lipólisis en el tejido adiposo. Parece que también ejerce otras funciones a nivel de la reproducción, la inmunidad y la angiogénesis.

La leptina también parece presentar cierta **relación con el sueño**. En un estudio llevado a cabo en roedores, la administración de leptina aumentó el sueño profundo y disminuyó el REM. Además, parece que los niveles de leptina aumentan durante la noche biológica y alcanzan su pico máximo durante la mañana biológica (Sinton C.M., Fitch T.E., Gershenfeld H.K., 1999).

Tal y como ocurría con la ghrelina, la relación entre leptina y ritmos circadianos es **controvertida**; en algunos estudios no se observaron fluctuaciones en los niveles plasmáticos de leptina en relación a los ritmos endógenos (Scheer F. et al., 2009). Sin embargo, en un estudio realizado con un grupo de 6 hombres sometidos a unas condiciones constantes de rutina durante 38 horas (exposición constante a la luz, en vigilia constante, con la misma ingesta

calórica cada 2 horas, etc.), se observó un claro patrón circadiano de los niveles de leptina a pesar de la ausencia del estímulo del ciclo luz-oscuridad y del ciclo sueño-vigilia (Shea S.A. et al., 2005). La concentración de la hormona aumenta durante el sueño alcanzando su pico máximo entre la media noche y la mañana. Luego, sus niveles van disminuyendo hasta alcanzar el nadir a medio día (Ahren B., 2000). En cualquier caso, la ingesta parece jugar un papel fundamental en la regulación de los niveles de leptina; un retraso en la ingesta superior a 6 horas provoca un marcado descenso en los niveles de la hormona, desincronizándose de otros ritmos circadianos como el sueño-vigilia (Schoeller D.A. et al., 1997).

## 5.4 Metabolismo corporal

La maquinaria del reloj circadiano participa activamente en la regulación del metabolismo. Se conoce que entre un 10 y un 30% de los genes implicados en el metabolismo mantienen un ritmo de expresión controlado por los genes reloj (Gómez-Abellán P. et al., 2012). Además, no solo el sistema circadiano influye sobre el metabolismo, si no que a su vez, diferentes señales metabólicas hacen que este sistema se regule; es decir, **la comunicación entre ambos sistemas es bidireccional**.

El control que ejerce el sistema circadiano sobre el metabolismo puede ser **directo**, a través de la acción directa del heterodímero CLOCK-BMAL1 sobre la expresión de ciertas enzimas clave en el metabolismo, o **indirectamente**, a través de la regulación de la secreción de hormonas involucradas en el metabolismo (Shannon M., Uduak S., Martin E., 2014).

### 5.4.1 Hidratos de carbono (HC)

A lo largo del día se producen oscilaciones en el metabolismo de la glucosa. Estas van a depender de varios factores. Por ejemplo, con la actividad física aumenta el consumo de glucosa no mediado por insulina y, en función de la intensidad del ejercicio, variará la proporción de glucosa metabolizada a través de procesos aeróbicos o anaeróbicos. Otros factores, como la ingesta o la vigilia, también aumentarán el consumo frente al ayuno y el sueño. Sin embargo, los ritmos en el metabolismo de la glucosa no están únicamente mediados por el comportamiento, sí no que también hay un importante componente circadiano. Un hecho que apoya esto es que los niveles de glucosa en sangre aumentan antes del despertar, conocido como fenómeno del amanecer o “dawn phenomenon”. Parece que en este proceso juega un papel fundamental el eje NSQ-núcleo paraventricular-sistema nervioso autónomo. Sin olvidar el efecto hiperglucemiante del cortisol que, como hemos comentado en el apartado previo, alcanza sus niveles máximos por la mañana.

Otros autores también encontraron relación entre el NSQ y el metabolismo de la glucosa observando que el núcleo supraquiasmático controla la glucosa basal independiente del ayuno. (La Fleur S.E. et al., 1999). Sin embargo estos mismos autores no encontraron relación entre el núcleo supraquiasmático y la concentración de insulina basal.

La homeostasis de la glucosa se logra al coordinar la **regulación exógena**, es decir, la ingestión, digestión y absorción intestinal junto a la **regulación endógena** (glucogénesis), frente a los mecanismos que la consumen. El reloj circadiano a nivel de los hepatocitos parece jugar un papel importante en varios de los procesos relacionados con la homeostasis de los hidratos de carbono como la gluconeogénesis y el metabolismo del glucógeno (glucogenolisis y glucogenogénesis). La **concentración de glucógeno** en el hígado varía a lo largo del día siguiendo un patrón circadiano, que se mantiene incluso en situación de ayuno prolongado aunque con una amplitud disminuida. Este dato apoya el hecho de que el glucógeno hepático no depende solo de los ciclos de ingesta/ayuno (Shannon M., Uduak S., Martin E., 2014). Además de los niveles de glucógeno hepático, las enzimas encargadas de su metabolismo también presentan estos ritmos. De este modo, en roedores, la actividad de la glucógeno fosforilasa alcanza su pico durante la noche, mientras que la glucógeno sintetasa lo hace al final del día, coincidiendo con el mayor momento de actividad y sueño respectivamente puesto que son animales nocturnos (Shannon M, Uduak S, Martin E, 2014). La **glucogenogénesis** está aumentada durante la transición sueño-vigilia en relación a la transición vigilia-sueño, paralelamente a lo que ocurre con la actividad del enzima carboxiquinasa, enzima regulador de la **gluconeogénesis** (síntesis de glucosa a partir de componentes no glucosídicos). Se observó que en ratones en los que la expresión de BMAL1 a nivel de los hepatocitos se encontraba abolida, se perdía el ritmo en la expresión de la carboxiquinasa (Lamia K.A., Storch K.F., Weitz C.J., 2008), por lo que parece que la regulación circadiana es esencial para un correcto funcionamiento de la enzima. CRY también ejerce su papel en la gluconeogénesis actuando a través de la regulación de señales beta-adrenérgicas y elementos de respuesta a AMPc (Zhang E.E. et al., 2010).

Los **tejidos extrahepáticos** van a contribuir al mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. El consumo de glucosa por parte del músculo esquelético y cardiaco también adopta un patrón circadiano. De hecho, este patrón se mantiene en cultivos ex vivo (Young M. et al., 2001), por lo que hay un fuerte mecanismo intrínseco en el mantenimiento de estos ciclos. Al abolir los genes reloj de los cardiomiocitos, se produce una alteración en la ritmicidad de la oxidación de la glucosa, la glucolisis, la síntesis de glucógeno y otros procesos involucrados en este metabolismo a nivel cardiaco (Durgan D.J. et al., 2011). Por otro lado, también se observó que en ratones a los que se les había abolido selectivamente la expresión de BMAL1 en el músculo esquelético presentaban un descenso en la captación y oxidación de glucosa a nivel muscular, concretamente en el diafragma y en el sóleo (Dyar K.A. et al., 2014). Este efecto se acompañaba de una alteración en la regulación de la piruvato deshidrogenasa, enzima implicada en el metabolismo de los HC. Por lo tanto, ambos estudios sugieren que los genes reloj situados en el músculo esquelético y cardiaco juegan un papel fundamental en el mantenimiento de la ritmicidad de este metabolismo y, por lo tanto, en su correcto funcionamiento.

Por último, el sistema circadiano también va a influir no solo sobre la liberación de **factores hormonales** involucrados en la homeostasis de los HC, fundamentalmente insulina y glucagón, sino también sobre la **sensibilidad** del organismo al efecto de las mismas. En primer lugar, se comprobó que islotes pancreáticos en cultivo mantenían la ritmicidad circadiana en la secreción

hormonal, por lo que su regulación es intrínseca (Peschke E., Peschke D., 1998). Además, en estudios realizados en ratones con una alteración del sistema circadiano, por alteraciones de los receptores de melatonina, se encontraron cambios en el ritmo de transcripción de insulina y en su secreción, con la consecuente disminución de sus niveles en plasma (Coomans C.P. et al., 2013). La sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos también se ve influenciada, ya que en ratas sin NSQ funcional o con alteraciones en genes reloj como BMAL1, la tolerancia a la glucosa y a la insulina se veía comprometida (La Fleur S.E. et al., 2001).

En segundo lugar, también hay ensayos que muestran la influencia de los ritmos endógenos en relación al **glucagón**. Esta hormona también es fundamental en el correcto mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. En estos ensayos se comprobó que el patrón circadiano de su liberación también se veía alterado en ratones con anomalías a nivel de BMAL1, PER2 e incluso en alteraciones de estos genes reloj a nivel de los cardiomiocitos selectivamente (Durgan D. et al., 2010). Parece que hay una estrecha relación entre la melatonina y el glucagón, ya que la melatonina modifica la liberación y la sensibilización periférica a la hormona hiperglucemiante.

Podemos concluir que el sistema circadiano es esencial para el correcto funcionamiento del metabolismo de los hidratos de carbono, ayudando a mantener unos correctos niveles de glucosa en plasma. Este efecto se produce a través de la influencia que ejerce en la absorción de la glucosa, en su consumo en los tejidos periféricos, en la secreción de hormonas imprescindibles en este metabolismo como son la insulina y glucagón, y en la sensibilización en los tejidos periféricos a las mismas.

#### 5.4.2 Lípidos

El metabolismo de los lípidos también va a presentar un patrón circadiano, que se va a sincronizar con otros ritmos relacionados con el comportamiento como el ciclo sueño/vigilia, el ciclo ingesta/ayuno, etc. Una vez más, se han empleado fundamentalmente modelos animales (ratones) con alteraciones circadianas para comprobar si realmente existe ritmicidad en este metabolismo, llegando a la conclusión de que sí existe y de que está mediada por los relojes moleculares. Este control se va a ejercer en los procesos de digestión, absorción y catabolismo por vías oxidativas, no oxidativas (Shannon M., Uduak S., Martin E., 2014).

El sistema circadiano además de los efectos expuestos anteriormente sobre el metabolismo corporal también ejerce efectos sobre el **tracto digestivo**. El sistema circadiano actúa sobre la motilidad gastrointestinal, la secreción exocrina, la absorción de nutrientes y la actividad de ciertas enzimas digestivas. La absorción de colesterol y de lípidos, en un asa intestinal mantenida ex vivo y en enterocitos en cultivo, aumenta durante la noche y disminuye durante el día. El aumento de la absorción coincide con la mayor actividad, mientras que la disminución de la absorción coincide con el periodo de menor actividad. Además, al alterar los genes reloj, se observó que se perdía la ritmicidad, igualándose la capacidad absorptiva a lo largo del día (Pan

X., Hussain M.M., 2009). Muchos de los genes que forman parte del metabolismo lipídico, también presentan expresividad rítmica como la apolipoproteína B, la apolipoproteína AIV, la proteína transportadora de ácidos grasos, etc. A parte de la ritmicidad endógena, los estímulos externos como el patrón de comidas o los ciclos luz-oscuridad también ejercen su papel ya que, como hemos comentado, actúan ajustando el sistema circadiano (Pan X., Hussain M.M., 2009).

La homeostasis entre el epitelio intestinal y la microbiota también va a estar influenciada por los ritmos circadianos, ya que al alterarse estos a nivel intestinal se producen trastornos en la permeabilidad del intestino e inflamación hepática (Swanson G. et al., 2011).

Los niveles plasmáticos de algunas de las moléculas obtenidas como consecuencia del metabolismo lipídico también presentan variaciones circadianas, como por ejemplo los ácidos grasos no esterificados circulantes. Sus niveles son mayores durante los periodos de menor actividad, es decir, durante el final de la tarde y la noche, coincidiendo con un aumento en la actividad del metabolismo lipolítico. Para comprobar que estas variaciones no son totalmente derivadas de patrones del comportamiento (p.e: ayuno/ingesta), se comprobó que, en sujetos en condiciones ambientales constantes (misma cantidad de luz, mismo horario de comidas e ingesta calórica, misma privación de sueño...), la ritmicidad de los niveles plasmáticos se mantenía (Dallmann R. et al., 2012).

Como ocurría con el metabolismo de los hidratos de carbono, las hormonas que forman parte del metabolismo lipídico también están influenciadas por los genes reloj. La biosíntesis lipídica está regulada por **proteínas de unión al** elemento regulador del esteroide (SREBP), y parece que estas están relacionadas con los relojes circadianos. Mediante estudios realizados con modelos animales en los que el sistema circadiano se encontraba alterado, se llegó a la conclusión de que REV-ERB alfa actúa modulando el ritmo de expresión de SREBP con independencia de los ciclos ayuno/ingesta y, por lo tanto, de las dianas de SREBP como son la sintasa de ácidos grasos, la acetil coenzima A carboxilasa y otras enzimas implicadas en este metabolismo (Le Martelot G. et al., 2009).

A nivel de la expresión genética, muchas otras enzimas implicadas en el metabolismo lipídico presentan variaciones circadianas, como por ejemplo la carnitina palmitoiltransferasa 1, la acil-CoA-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media, la lipasa sensible a hormona (HSL), la desnutrina/AGTL, etc. En el tejido adiposo obtenido de ratones carentes de la expresión de BMAL1 se comprobó la pérdida de la ritmicidad en la expresión de estas hormonas (Shostak A, Meyer-Kova J, Oster H, 2013).

Como conclusión, parece claro que los ritmos endógenos también tienen un papel fundamental en la regulación del metabolismo lipídico a múltiples niveles (captación, renovación, síntesis, catabolismo etc.). La alteración de los mismos favorecerá el desarrollo de obesidad y dislipemias como veremos más adelante, ya que la ingesta en momentos del día en los que el organismo no

está preparado para asimilar los lípidos conduce a una mala gestión de los mismos.

### 5.4.3 Aminoácidos y proteínas

La regulación por parte del sistema circadiano del metabolismo de las proteínas va a estar estrechamente ligado a su vez al del **ADN**, puesto que la síntesis de proteínas tiene lugar a partir de este.

Los procesos de reparación y síntesis del ADN no van a mantenerse estables a lo largo del día, si no que van a presentar oscilaciones con patrón circadiano. La **reparación** va a predominar durante el periodo activo del sujeto, mientras que la **síntesis** lo hará durante el periodo de sueño o de menor actividad. Esto se debe a que durante el periodo de mayor actividad, el **estrés oxidativo** va a ser elevado y, por lo tanto, los daños en el ADN serán más frecuentes y numerosos; frente al periodo de menor actividad durante el cual el estrés oxidativo será menor. De esta forma, el reloj endógeno va a proteger al organismo de la transmisión de mutaciones del ADN, ya que estimulará la reparación cuando es más probable que estas se produzcan y aprovechará para sintetizar el ADN cuando el riesgo es menor (Edery I., 2000).

Con el metabolismo proteico ocurre algo similar. La degradación de proteínas y su autofagia va a estar aumentada durante el estado de menor actividad y durante el sueño, ya que se espera que durante la fase de mayor actividad, el estrés oxidativo haya sido alto y se hayan producido daños en las proteínas y en los orgánulos celulares, preparándolos de este modo para el siguiente periodo de actividad. Sin embargo, en la síntesis de proteínas el proceso no está tan claro. Mientras que el patrón de síntesis de las proteínas estructurales del músculo esquelético tiende a alcanzar su máximo durante la fase activa, el de las proteínas del músculo cardiaco lo hace durante la fase inactiva (Rau E., Meyer D.K., 1975).

Además, se ha comprobado que ciertos genes conocidos por participar en el metabolismo proteico presentan variaciones circadianas. Entre estos se encuentran los genes que codifican para elementos como los proteasomas, otras proteínas involucradas en la autofagia, las ubiquitina ligasas, etc (Reddy A.B. et al, 2006).

Siempre se ha pensado que la ingesta de proteínas era el principal estímulo que induce un aumento en la síntesis proteica junto a una disminución en la degradación de las mismas. Tanto la insulina como los niveles de aminoácidos circulantes se encuentran elevados durante la fase activa, y ambos actúan estimulando la síntesis proteica. En ciertos estudios se ha visto que estas variaciones persisten durante el ayuno o en dietas libres de proteínas, por lo que la ingesta de proteínas durante la fase activa no parece que ejerza una gran influencia en los niveles de aminoácidos circulantes (Shannon M., Uduak S., Martin E., 2014).

Similar a lo que ocurriría en el metabolismo de los hidratos de carbono y en el de los lípidos, podemos concluir que, las variaciones a lo largo del día de los procesos de degradación de proteínas se mantienen con independencia de los

ciclos ingesta/ayuno, ya que la liberación de aminoácidos al torrente sanguíneo se da en función de los ritmos circadianos.

## 6 EFECTOS DE LA PERTURBACIÓN DEL RITMO SUEÑO/VIGILIA

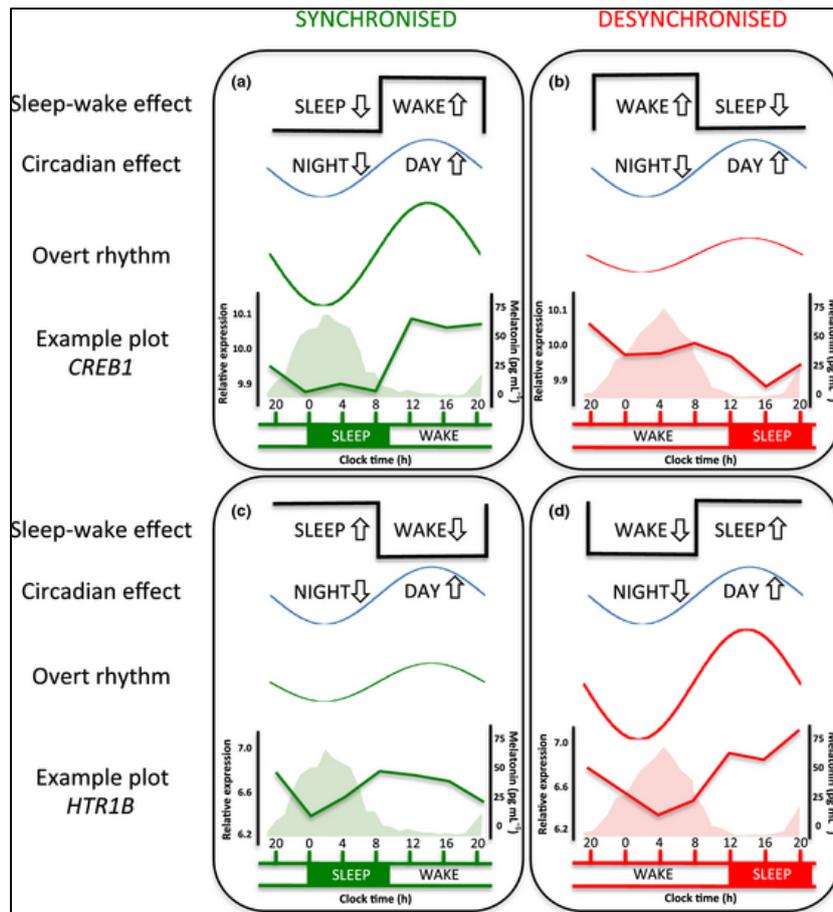
Ya hemos comentado la estrecha relación que hay entre el ritmo sueño/vigilia y el sistema circadiano. Se podría decir que la alteración de una de las dos partes va a provocar un desequilibrio en la otra. Por lo tanto, cuando hablamos de perturbación del ritmo sueño/vigilia, podemos hablar también de perturbación en el sistema circadiano. Y, a su vez, hemos ido viendo como el sistema circadiano es indispensable para el correcto funcionamiento del organismo en diferentes niveles. Como consecuencia, su alteración va a ser un importante factor de riesgo para el desarrollo de algunas enfermedades y para el empeoramiento de patologías preexistentes. El ejemplo más característico de perturbación crónica del ritmo sueño/vigilia es el de los individuos con empleo a turnos, por lo que muchos de los estudios que tratan de poner de manifiesto los efectos de estas alteraciones en el organismo se basan en la comparación de estos trabajadores con un grupo control (trabajadores en horario diurno habitualmente).

### 6.1 Cronodisrupción

El término cronodisrupción hace referencia a las alteraciones en los ritmos circadianos que hemos ido mencionando. Podría definirse como una alteración en el orden temporal interno de los ritmos circadianos fisiológicos, bioquímicos y comportamentales o como una alteración en la sincronización entre los ritmos circadianos internos y los ciclos de 24 horas medioambientales (Erren T.C., Reiter R.J., 2009).

En la sociedad moderna actual, la cronodisrupción es **cada vez más prevalente**. Esta puede producirse como consecuencia del jet-lag, el trabajo a turnos, la contaminación lumínica, la realización de actividades lúdicas nocturnas, etc. Además, la alteración en los ritmos endógenos va a provocar alteraciones en la fisiología y como consecuencia un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como la depresión, la obesidad, el cáncer, úlceras gastrointestinales, síndrome metabólico, isquemia miocárdica, alteraciones reproductoras etc. (Wright Jr. K.P., Bogan R.K., Wyatt J.K., 2013).

En la figura 13 se explican los efectos producidos, en la expresión de dos genes el CRB1 y el HTR1B, cuando se desincroniza el ritmo sueño/vigilia con el ciclo noche/día. Mientras que la desincronización produce un aplanamiento en el ritmo de expresión del CREB1, en el HTR1B produce un ritmo de expresión de mayor amplitud.



**Figura 13.** Efecto de la desincronización entre los ciclos sueño/vigilia y los ritmos circadianos. La expresión de ciertos genes, como CREB1, tiene un patrón circadiano de alta amplitud cuando el ciclo sueño/vigilia está correctamente sincronizado con el resto de ritmos. Esto se debe a que tanto el sueño como la noche inhiben su expresión, mientras que la vigilia y la luz la estimulan (a). Cuando el ciclo sueño/vigilia se invierte, el individuo dormirá durante la mañana biológica y estará en vigilia durante la noche biológica (desincronización). Durante la noche, se inhibe la expresión de CREB1 por el efecto circadiano, y simultáneamente se estimula por la vigilia. Durante la mañana ocurrirá lo contrario, estimulándose su expresión por el efecto circadiano e inhibiéndose por el sueño. El resultado es una curva de expresión de CREB1 de menos amplitud (b). Por otra parte, otros genes como HTR1B, van a presentar una curva de menos amplitud en condiciones de sincronización. Esto se debe a que el efecto circadiano inhibe su expresión durante la noche y la estimula durante el día, mientras que durante el sueño se estimula y durante la vigilia se inhibe. Es decir, en condiciones normales los efectos van a ser opuestos y la curva de expresión va a estar aplanada (c). En cambio, al producirse la desincronización entre el efecto circadiano y el ciclo sueño/vigilia, los efectos se van a potenciar entre sí, obteniéndose una curva de expresión de HTR1B de mayor amplitud (d) (Archer S.N, Oster H, 2015).

La **cronodisrupción** puede ocurrir por alteraciones a tres niveles: fallo en las entradas de los estímulos externos, encargados de la sincronización, al reloj central (NSQ); por trastornos en el propio núcleo supraquiasmático; o por alteraciones en la salida de las respuestas encargadas de la sincronización de los relojes periféricos, como la secreción de melatonina (Gómez-Abellán P. et al., 2012).

Las **entradas**, que tienen que ver con los estímulos externos, permiten que nuestro sistema circadiano se sincronice. De entre estos, destacan algunos como el **ciclo luz/oscuridad o los horarios de comidas**. Alteraciones a nivel de estos estímulos como podría ser la deficiencia de luz, o que la intensidad y frecuencia no alcancen un umbral óptimo, pueden favorecer el desarrollo de estas enfermedades relacionadas con la cronodisrupción. El estilo de vida nocturno incrementa el riesgo ya que al comer durante la noche se producen durante ésta mayores picos de hiperglucemia. La razón es que las respuestas hormonales no están preparadas para la ingesta nocturna. Además este efecto se produce junto a valores bajos de melatonina y leptina. Estas alteraciones en la fisiología favorecen la aparición de obesidad, diabetes y síndrome metabólico (Quin L.Q. et al., 2003). Parece ser que el estilo de vida nocturno es uno de los principales factores de riesgo en la sociedad actual para el desarrollo de estas patologías.

Los fallos en el **oscilador central** se pueden producir por ciertos fenómenos como el jet-lag o el trabajo a turnos. Aunque en principio pueda parecer que estas alteraciones se corresponderían con fallos en las entradas no es así. El problema radica en que se produce una desincronización entre los ritmos del NSQ y los de los tejidos periféricos, por diferencias en las tasas de sincronización de las variables biológicas controladas por los diferentes relojes, ya que el reloj central se adapta antes que los relojes periféricos. Fallos de la propia maquinaria molecular del reloj central también van a provocar este tipo de alteración, como alteraciones genéticas en el gen *Clock* (asociado a obesidad), en el gen *BMAL1* (asociado a envejecimiento) o en el gen *PER2* (asociado a procesos tumorales y alteraciones psicológicas) (Gómez-Abellán P. et al., 2012).

Las **salidas** del sistema circadiano se dan fundamentalmente a expensas de la **melatonina**. Sus alteraciones se relacionan con un aumento de los procesos oxidativos, ya que tiene acción estimulando enzimas antioxidantes y mejorando la función de la cadena de transporte electrónico en la mitocondria (León J. et al., 2005). Dichas alteraciones también se relacionan con un aumento del riesgo de desarrollar el síndrome metabólico, puesto que actúa como hormona protectora en el desarrollo de obesidad, reduce la presión sanguínea y mejora el metabolismo de la glucosa (Sartori C. et al., 2009).

## 6.2 Cáncer y cronodisrupción

Hemos visto la importancia que tienen algunos genes reloj en el funcionamiento del ciclo celular. Hay varias teorías que tratan de explicar cómo el sistema circadiano influye en el control del ciclo celular, actuando como **supresor de tumores**, siendo una de las más conocidas la que establecieron Fu L. et al., 2002. Según esta teoría, el sistema circadiano actúa a tres niveles:

Primero, a nivel sistémico, el NSQ regula la proliferación celular y la apoptosis mediante el sistema nervioso autónomo (SNA), el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el eje hipotálamo-hipófisis-gonadas (HHG).

Segundo, el NSQ regula la actividad del SNA y de los sistemas neuroendocrinos a través de vías de señalización, mediadas por proteínas G

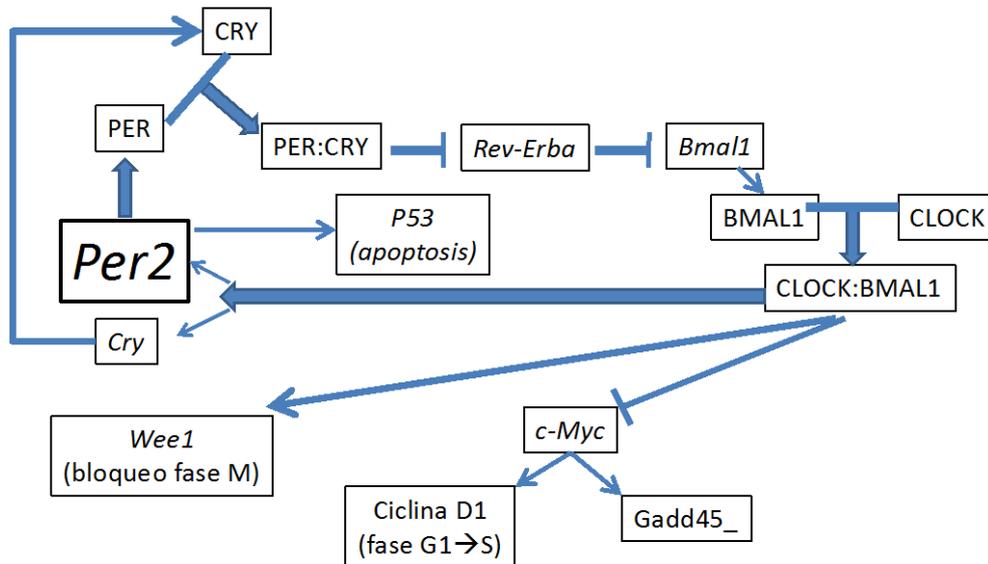
acopladas a receptores transmembrana. La alteración de los ritmos neuroendocrinos desencadena la desregulación del ritmo circadiano de los tejidos periféricos, lo que favorece la oncogénesis (Abo T., Kawamura T., Watanabe H., 2000).

Tercero, a nivel celular y molecular, ya que los relojes circadianos regulan la expresión de genes directamente involucrados en el mantenimiento y control del ciclo celular y la apoptosis, como hemos visto anteriormente.

A continuación, vamos a comentar algunos estudios que se llevaron a cabo para demostrar como alteraciones en componentes esenciales del sistema circadiano se relacionan directamente con el cáncer.

En concreto, el **gen *Per2*** juega un papel fundamental en el sistema circadiano, y su alteración es un factor de riesgo para el desarrollo de procesos malignos. Se comprobó que ratones con mutaciones en el gen reloj *Per2* presentaba alteraciones en los ritmos circadianos y aumento en la incidencia de hiperplasia en glándulas salivales, linfomas y teratomas cutáneos. Además, al someterlos a radiaciones gamma y dañar su ADN, se aceleró el desarrollo de tumores, aumentando su mortalidad frente al grupo control con un gen *Per2* normal (Fu L. et al., 2002).

En la *figura 14* se explican los efectos producidos por la expresión del gen *Per2* y la inactivación del mismo en la proliferación y la apoptosis. Los ratones con mutaciones en el gen *Per2* presentan una disminución en la apoptosis de las células con daño en su ADN. Esto favorece los procesos tumorales al no destruirse las células con material genético dañado. Mientras que la disminución de la expresión de *Per 2* disminuye la apoptosis y estimula la proliferación celular al estimular el paso de G1 a S. La explicación es la siguiente. Como podemos ver en la *figura 14* el heterodímero PER:CRY inhibe la transcripción del gen *Rev-Erba* y como consecuencia disminuye la transcripción del gen *Bmal1* con la consecuente disminución del heterodímero CLOCK:BMAL1. Este último heterodímero actúa inhibiendo la transcripción del oncogén *c-Myc* uniéndose a cajas E en su promotor. El gen *c-Myc* actúa como oncogén ya que estimula la expresión de la ciclina D1, que estimula la progresión en el ciclo celular de la fase G1 a S. Además el gen *c-Myc* estimula la expresión de Gadd45, proteína implicada en el control de la proliferación celular y la apoptosis. Por lo tanto la inactivación de *Per2* disminuye los niveles del heterodímero PER:CRY, y por lo tanto la formación del heterodímero CLOCK:BMAL1 aumentando la expresión de *c-Myc*. El aumento de la expresión de *c-Myc* produce la parada del ciclo celular al impedir el paso de la fase G1 a la fase S. Por otra parte, el heterodímero CLOCK:BMAL1 actúa normalmente uniéndose a cajas E en el promotor del gen de la cinasa *Wee1*, por lo que al encontrarse disminuido, también se reducirá la expresión de esta cinasa, que actúa bloqueando la progresión celular a nivel de la fase M. También parece que la pérdida del gen *Per2* disminuye la apoptosis de células dañadas mediada por *p53*, conduciendo a la inestabilidad genómica (Fu L. et al., 2002).



**Figura 14.** Efectos de la expresión de *Per2* en la proliferación celular y en la apoptosis. La sobreexpresión del gen potencia estos efectos, produciendo la parada del ciclo en G1 e induciendo la apoptosis. Mientras que la disminución de la expresión disminuye la apoptosis y acelera el paso de G1 a S. Las flechas indican inducción de la expresión mientras que las líneas sin punta de flecha indican inhibición.

Tras estudiar la expresión de los genes ***Per1***, ***Per2*** y ***Per3*** en biopsias de tumores en humanos, se ha observado una disminución en la expresión de los mismos en el cáncer de mama, pulmón, endometrio, próstata, páncreas y en la Leucemia Mieloide Crónica (Gery S. et al., 2005). La disminución en la expresión de los genes reloj parece asociada a **mecanismos epigenéticos** de metilación de los promotores en secuencias CpG. En un estudio realizado con casos de cáncer de mama se encontró una disminución en la expresión del gen *hPer1* que en más del 50% de los casos se asociaba a metilaciones de los sitios CpG en la región promotora del gen (Chen S.T. et al., 2005). Resultados similares se encontraron en un estudio realizado en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (LMC), con un aumento en la metilación de las regiones promotoras de *hPer1*, *hPer2* y *hPer3* (Gery S. et al., 2005).

No solo la reducción en la expresión de los genes *Per1* y *Per2* va a tener efecto en el desarrollo del cáncer, si no que su **sobreexpresión** también va a ejercer su papel en estos procesos (*figura 14*). Parece ser que, cuando se encuentran sobreexpresados, actúan como **genes supresores de tumores** al inhibir la proliferación celular y estimular la apoptosis en células tumorales. Esto se ha comprobado con células tumorales de cáncer de colon, cáncer de mama y LMC en cultivo (Gery S. et al., 2005). Este efecto supresor tumoral lo realizan a través de varias vías. Por una parte, consiguen **bloquear el ciclo celular** al alterar la expresión de la ciclina D1 y de los genes *Wee1* y *Cdk1* (necesarios en el control del ciclo celular). Por otra parte, **inducen la expresión de *p53***, que a su vez estimula la expresión de *p21*, por lo que se bloquea la transición del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. Por último, **disminuyen la expresión de *c-Myc*** que, como ya hemos comentado anteriormente, fomenta la transición

del ciclo celular, por lo que al disminuir su expresión se evita este efecto (Hernández-Rosas F, Santiago-García J, 2010).

También se ha observado una estrecha relación entre *Per1* y algunas cinasas involucradas en la reparación del ADN como ATM y Chk2 (Gery S. et al., 2006). Por ejemplo, la cinasa ATM aumenta su actividad bioquímica cuando detecta daño en el ADN, lo que activa cascadas moleculares que en última instancia activan mecanismos de reparación del ADN, bloquean el ciclo celular e inducen la apoptosis de las células dañadas.

Todos estos estudios señalan una fuerte relación entre el sistema circadiano, la proliferación celular y la apoptosis. De modo que alteraciones en el sistema circadiano, como por alteraciones en los ciclos sueño/vigilia, van a suponer un factor de riesgo en el desarrollo de tumores. Además, el conocimiento de los mecanismos y genes implicados en estos procesos puede ser de gran utilidad no solo a la hora de prevenir su aparición, si no en el posible tratamiento de los mismos.

### **6.3 Alteraciones hormonales en cronodisrupción**

Para realizar el estudio de las alteraciones hormonales y metabólicas en la perturbación del ciclo sueño/vigilia, vamos a tomar como ejemplos de dicha alteración estudios comparativos entre trabajadores a turnos y trabajadores diurnos.

#### **6.3.1 Melatonina**

Como hemos comentado previamente, los niveles de melatonina son máximos durante el sueño y prácticamente indetectables durante el día. Esto se debe fundamentalmente a que su secreción se inhibe con la luz. Por lo tanto, en trabajadores nocturnos, los niveles de melatonina nocturnos van a ser bajos, puesto que van a estar expuestos a luz artificial. Además, al dormir durante el día sus niveles tampoco van a alcanzar el mismo pico máximo que obtienen al dormir los trabajadores diurnos. Esto se debe a que, por una parte, van a estar expuestos a la luz solar de camino a casa y a que no siempre se puede conseguir una oscuridad ambiental total en la habitación en la que vayan a dormir. Por otra parte, aunque se logre un ambiente de oscuridad idóneo, los niveles de melatonina tampoco van a alcanzar el máximo debido a la alteración en la sincronización de los relojes biológicos (Wright Jr. K.P, Bogan R.K, Wyatt J.K, 2013).

#### **6.3.2 Cortisol**

Los ciclos circadianos del cortisol se van a ver alterados tanto al alterarse los ritmos sueño/vigilia como en la cronodisrupción. Se ha observado que en trabajadores a turnos hay alteraciones tanto en la ritmicidad de los niveles plasmáticos del cortisol como en la respuesta del cortisol al despertar (CAR) (Ulhôa M. et al., 2011).

Se comprobó que sujetos que tenían invertido el patrón de sueño (dormían por el día y se encontraban en vigilia durante la noche), presentaban un desajuste circadiano con una inversión de los ritmos. Esta inversión es la causa de las consecuencias cardiometabólicas que suceden de forma aguda en procesos como el jet-lag o de forma crónica en el trabajo a turnos, detrás de las cuales se encuentra la alteración circadiana del cortisol (Scheer F. et al., 2009).

En individuos con una única noche de privación del sueño también se observaron alteraciones en los niveles de cortisol. El pico de cortisol diurno fue menor en relación a sujetos sin privación del sueño. Además, los niveles de cortisol después del pico diurno decaían más lentamente, por lo que sus niveles por la tarde/noche eran mayores (Omisade A., Buxton O., Rusak B., 2010).

El tipo de trabajo a turnos también influye en la intensidad de las alteraciones circadianas del cortisol. Por ejemplo, al comparar trabajadores a turnos y trabajadores nocturnos, se observa que en ambos se producen cambios en los niveles de cortisol. Sin embargo, los trabajadores nocturnos se asocian con más fuerza a factores estresantes en el trabajo. Se vio que en trabajadores diurnos, la CAR durante los días de descanso era menor que durante los días laborales; en cambio, en trabajadores a turnos, y sobre todo en aquellos con mayores factores estresantes en el trabajo, la CAR se mantenía elevada durante los días de descanso (Nakajima Y. et al., 2012).

En cuanto a la diferencia entre que el cambio de turno se haga en sentido horario o anti-horario hay cierta controversia. Algunos estudios muestran que trabajadores cuyo cambio de turno es en sentido anti-horario presentan menor amplitud en el ritmo circadiano de temperatura corporal, y mayores niveles de cortisol (Vangelova K, 2008). Sin embargo, otros autores no encontraron estas diferencias (Valck E. et al., 2007).

A la hora de estudiar las alteraciones de los ritmos circadianos del cortisol en relación a los trabajos a turnos, hay que tener en cuenta que el estrés puede actuar como un factor de confusión importante. Esto se debe a que el estrés laboral puede causar por sí mismo alteraciones en la expresión de cortisol o un empeoramiento de las alteraciones previas, lo que puede ser un factor de riesgo a tener en cuenta en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Ulhôa M. et al., 2011).

Por lo tanto, la mayoría de los estudios apoyan la relación entre factores estresantes y un aumento en los niveles de cortisol plasmáticos, siendo clara la relación entre niveles altos de cortisol principalmente por la mañana, el estrés laboral y las alteraciones en el sueño/vigilia.

### **6.3.3 GH**

Los niveles elevados de hormona del crecimiento se encuentran directamente relacionados con la cantidad de sueño profundo o de ondas lentas frente a las etapas 1 y 2 del sueño NREM y al sueño REM. Sujetos con privación en sus etapas de sueño de ondas lentas presentaban menores nivel de GH; pero si se les administraba gamma-hidroxitirato (estimula el sueño de ondas lenta) se

observaba un aumento en la secreción de hormona del crecimiento (Morris C.J, Aeschbach D, Scheer F.A, 2011).

#### **6.3.4 Ghrelina**

Al alterarse los ciclos sueño/vigilia también se producen alteraciones en las hormonas que intervienen en la regulación del apetito. Debido a que la ghrelina es una hormona orexigénica, se produce fisiológicamente una caída en sus niveles plasmáticos tras la ingesta. Sin embargo, al estudiar los niveles de esta hormona en trabajadores nocturnos, se comprobó que su disminución postprandial estaba atenuada. Por este motivo, los niveles de ghrelina en trabajadores nocturnos se encuentran elevados, lo que estimula el apetito y favorece el desarrollo de obesidad (Schiavo-Cardozo D. et al., 2013).

#### **6.3.5 Leptina**

Se ha comprobado que los niveles de leptina se alteran con cambios en la duración del sueño. En estudios realizados con individuos sanos, se observó una relación directa entre la duración del sueño y los niveles de leptina, con independencia del Índice de Masa Corporal (IMC). En personas cuya duración del sueño es de 5-6 horas los niveles de leptina estaban entre un 15 y un 17% menor de lo esperado para su IMC (Chaput J. P. et al., 2007).

En condiciones de privación del sueño durante 88 horas, tanto los niveles de leptina como la amplitud en su ritmo de secreción disminuyeron considerablemente. Tras recuperar el sueño perdido estos niveles volvían a la normalidad (Mullington J.M. et al., 2003).

Solo con 2 noches consecutivas en las que haya restricción en las horas de sueño, ya se observa una reducción del 18% en los niveles de leptina. Además, esta reducción se asocia a un aumento del apetito hacia algunos grupos de alimentos como los dulces, la comida rápida o las grasas. Por lo tanto en condiciones de deuda de sueño aumenta la preferencia por comidas con alta densidad energética (Spiegel K. et al., 2004). Por lo tanto, estos niveles disminuidos de leptina, también se asocian con un riesgo aumentado de desarrollar obesidad.

#### **6.3.6 TSH**

Los trabajadores nocturnos presentan mayores niveles de TSH en comparación con los trabajadores diurnos debido a una falta de respuesta a la TSH a nivel tiroideo. Por este motivo, parece que trabajar en turno de noche aumenta el riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico; siendo mayor el riesgo cuanto más tiempo lleve el individuo trabajando con ese horario. En un estudio se comprobó que el riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico era de hasta 1,4 veces mayor en trabajadores nocturnos frente a la población general (Moon S.H. et al., 2016).

## 6.4 Alteraciones metabólicas

### 6.4.1 Obesidad

En la sociedad moderna actual, la obesidad es un problema cada vez más frecuente. Además de los factores de riesgo bien conocidos que la provocan, como la dieta y el sedentarismo, el **trabajo a turnos y el trabajo nocturno** también ejercen un gran efecto en la ganancia de peso (Chaput P. et al., 2007).

El trabajo a turnos y el trabajo nocturno están asociados a un aumento del riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas. Una pobre adaptación a la pérdida de sueño conlleva al desarrollo de insomnio y a un aumento de la ingesta en horas del día desfavorables, desde el punto de vista circadiano, lo que favorece el mantenimiento de la cronodisrupción.

Por un lado, el trabajo a turnos y el nocturno provocan cambios en los hábitos de las personas. Entre ellos está el aumento del **sedentarismo** ya que va a dificultar la práctica de ejercicio. Además, la disminución en el número de comidas diarias aumenta la cantidad ingerida en cada una de ellas y el consumo de aperitivos nocturnos. Más del 50% de las calorías ingeridas en este tipo de trabajadores se consumen durante la noche, periodo en el que la digestión también es menos eficaz debido a la ritmicidad circadiana (Holmbäck U. et al., 2003).

Durante la noche, el organismo no está preparado para la ingesta calórica. La ingesta nocturna provoca, en relación a la ingesta diurna, un **aumento en los niveles de triglicéridos** en sangre, probablemente debido a una menor activación de la **lipoproteína lipasa** (LPL) (Holmbäck U. et al., 2003). La actividad de la LPL aumenta por la acción de la insulina, cuya secreción disminuye durante la noche, por lo que los trabajadores nocturnos presentan con frecuencia **resistencia a la insulina e intolerancia a los lípidos** (Al-Naimi S. et al., 2004).

Como ya comentamos en apartados anteriores, la **leptina** (anorexigénica) y la ghrelina (orexigénica), dos hormonas implicadas en la regulación del apetito, **también** presentan una ritmicidad circadiana. Por este motivo, los trabajadores a turnos presentan alteraciones en el patrón circadiano de estas hormonas, lo que favorece el desarrollo de obesidad. La explicación podría deberse a que las alteraciones en el patrón de sueño y la disminución en la duración del mismo se asocian con menores niveles plasmáticos de leptina y mayores niveles plasmáticos de ghrelina, lo que conlleva a un aumento del apetito (Shea S.A. et al., 2005). En los individuos con privación del sueño y en los trabajadores a turnos o nocturnos, se observa un **aumento de la ingesta** (en torno a 350-500kcal) fundamentalmente a base de aperitivos nocturnos (Laposky A. et al., 2008). Esto podría explicar la relación entre la disminución del sueño y la obesidad que se observa en diversos estudios. Sin embargo, en individuos con sobrepeso u obesidad se suelen observar niveles elevados de leptina, lo que indica una resistencia periférica a la misma. Esto mismo ocurre en trabajadores a turnos, en los cuales los niveles de leptina se elevan como consecuencia del desarrollo de una resistencia a la misma, secundaria a la desincronización circadiana (Marqueze, Ulhôa M, Moreno C, 2013).

Podemos concluir que factores como el momento del día en el que se realiza la ingesta, la frecuencia de las comidas y la desincronización circadiana influyen directamente en el metabolismo energético y en el control del peso corporal. Podría considerarse que el trabajo a turnos o el trabajo nocturno es un **factor de riesgo** importantísimo en el desarrollo de la obesidad, como causante de perturbaciones circadianas. Por lo tanto, en la prevención y en el tratamiento de la obesidad, no solo debe cuidarse la dieta e insistir en la realización de ejercicio, sí no que hay que incidir en el mantenimiento de una buena higiene del sueño y procurar evitar estos horarios de trabajo en la medida de lo posible.

#### 6.4.2 Dislipemias

Las dislipemias son alteraciones metabólicas que afectan al metabolismo de los lípidos. Las personas que trabajan a turnos o por las noches tienen mayor frecuencia de presentar este tipo de patología.

Al comparar trabajadores a turnos y trabajadores nocturnos frente a trabajadores diurnos se observó que en los dos primeros la prevalencia de dislipemias era más elevada (sobre todo a expensas de niveles altos de triglicéridos y bajos de HDL). Además, tras estratificar en función de la edad, factores socioeconómicos, el hábito tabáquico, el apoyo social y el estrés laboral, se observó un riesgo dos veces mayor de presentar niveles disminuidos de HDL en los trabajadores a turnos (Karlsson B. et al., 2003).

Otros estudios también apoyan el mayor riesgo de los trabajadores a turnos de desarrollar **hipertensión, niveles altos de insulina y de triglicéridos**; mayor riesgo de desarrollar **síndrome metabólico**; incluso con independencia de la edad o de la actividad física (Sookoian S. et al., 2007).

#### 6.4.3 Resistencia a la insulina

Aunque los mecanismos que implican el desarrollo de resistencia a la insulina en trabajadores a turnos y trabajadores nocturnos no estén del todo claros, parece que la asociación sí es evidente, estando directamente implicadas las alteraciones en niveles hormonales y la ingesta a deshoras en relación a la desincronización circadiana (Leproult R., Holmbäck U., van Cauter E., 2014).

Una de las hormonas directamente implicadas en este proceso es la **melatonina**. Al alterarse los ritmos endógenos se produce una disminución en los niveles de esta hormona, que está implicada en la síntesis, secreción y acciones de la insulina, además de regular la expresión del transportador de glucosa GLUT 4 y la fosforilación del receptor de insulina. Las personas con una duración del sueño disminuida presentan un aumento en la resistencia periférica a la insulina sin que los niveles de esta aumenten de forma equivalente. En trabajadores a turnos y nocturnos se ha observado un aumento del riesgo de presentar hiperfunción de los islotes beta del páncreas tres veces superiores frente a valores encontrados en los trabajadores diurnos (Esquirol Y. et al., 2012).

La alteración en los horarios de comidas también provocan la alteración de la correcta sincronización circadiana en los trabajadores a turnos, favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina de forma independiente al estrés laboral o a la falta de ejercicio físico (Buijjs R. et al., 2013).

#### **6.4.4 Síndrome metabólico**

El síndrome metabólico puede definirse como un conjunto de enfermedades y factores de riesgo que suelen agruparse y que predisponen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y Diabetes Mellitus tipo 2. Entre ellas están la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, las dislipemias, la obesidad central etc. Algunos estudios han relacionado el trabajo a turnos y el trabajo nocturno con el desarrollo de síndrome metabólico, al comparar este tipo de trabajo con la prevalencia de resistencia a la insulina, diabetes y dislipemias.

En un estudio realizado con trabajadores diurnos y a turnos de entre 20 y 40 años, se comprobó que la prevalencia del síndrome metabólico en los trabajadores a turnos era un 14,3% mayor para hombres y un 7,1% para mujeres con respecto a los trabajadores diurnos (Yu K.H. et al., 2017).

Hay un gran número de factores implicados en el desarrollo del síndrome metabólico en trabajadores a turnos y nocturnos, como la inversión del horario laboral, la alteraciones del sueño y los horarios de comidas; teniendo todos ellos en común la alteración de los ritmos circadianos.

#### **6.4.5 Diabetes**

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que se caracteriza por cifras elevadas de glucosa en sangre de forma crónica. Esto es secundario a un defecto en los niveles de insulina, a una resistencia periférica a la misma o a una combinación de ambas. Los criterios diagnósticos se basan fundamentalmente en niveles de glucosa en sangre en ayunas por encima de 126 mg/dl o una hemoglobina glicosilada (HbA1c) por encima de 6'5%.

Parece que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, con un mal control glucémico, en trabajadores a turnos es de hasta dos veces mayor que en trabajadores diurnos (Young J. et al., 2013). Sin embargo, al comparar individuos que trabajan durante un corto periodo o de forma esporádica a turnos frente a trabajadores diurnos, no se encuentran diferencias significativas. En cambio, se ha comprobado que dentro de la población de trabajadores a turnos de forma continua, el riesgo es más elevado en pacientes con edades por encima de 45 años frente a los trabajadores diurnos de la misma edad, lo que podría indicar que los efectos del trabajo a turnos se intensifican con los años de servicio (Ika K. et al., 2013).

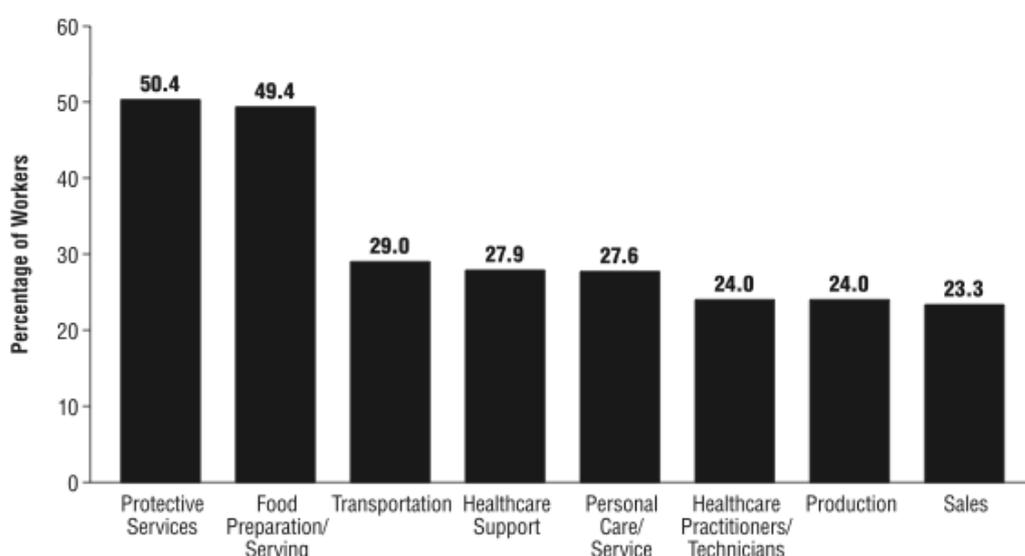
El **control glucémico** de los trabajadores a turnos y trabajadores nocturnos con diabetes también parece ser peor frente al de los trabajadores diurnos. Aún no se conoce del todo cuál es la causa, pero parece que las alteraciones en los horarios de comidas (y por lo tanto en la pauta de insulina), las repercusiones negativas en el sueño secundarias a la alteración de los ritmos endógenos, la

falta de ejercicio y el estrés son los principales factores desencadenantes del mal control metabólico (Eriksson A. et al., 2013).

## 7 TRABAJO A TURNOS

El trabajo a turnos es cada vez más frecuente en la sociedad actual, llegando a alcanzar una prevalencia mayor del 15% en Europa, América y Australia (McMenamin T.M, 2007).

Además, este tipo de horario laboral es más frecuente en profesionales del sector servicios, lo que supone un riesgo no solo para la salud de los propios trabajadores, sí no también para otros, ya que se producen alteraciones en el estado de alerta y en el rendimiento (*figura 15*).



**Figura 15.** Profesionales con gran porcentaje de trabajadores a turnos. Este tipo de horario laboral predomina en el sector servicios. Destacan los empleos de seguridad, hostelería, transporte y cuidados sanitarios por el riesgo que pueden entrañar alteraciones en el estado de alerta tanto para ellos como para terceros (Wright Jr. K.P, Bogan R.K, Wyatt J.K, 2013).

Se pueden distinguir diferentes turnos de trabajo en función del horario. El **turno de tarde** se puede considerar todo aquel horario de trabajo que se encuentre entre las 14 y las 24 horas; el **turno de noche** aquel que se sitúa entre las 24 y las 8 horas; el **turno de madrugada** aquel que va de 4 a 7 horas; y, el **trabajo a turnos** propiamente dicho, que es aquel que varía periódicamente o que es irregular, variando en función de las necesidades (McMenamin T.M., 2007). Los turnos de trabajo pueden rotar a su vez en sentido horario o anti-horario. Los turnos en el sentido **horario** se suceden de tal manera que tras trabajar de mañana se trabaja de tarde y, posteriormente de noche; en el **anti-horario** se sigue el orden inverso, es decir, mañana-noche, tarde. Cabe destacar que la rotación horaria es mejor tolerada que la anti-horaria puesto que el ritmo endógeno presenta un periodo mayor de 24 horas; por lo que los sujetos se adaptan con mayor facilidad a la rotación horaria. Los que con mayor frecuencia se asocian a alteraciones del sueño y

falta del mismo son los turnos nocturnos y los de madrugada, aunque se observa una mayor falta de sueño en todos aquellos que no entran dentro del **horario de mañana** (9-15 horas) (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Como ya hemos comentado anteriormente, las alteraciones en los ritmos circadianos y su desincronización es un importante factor de riesgo para el desarrollo de ciertas enfermedades. En los trabajadores a turnos se producen estas alteraciones, por lo que presentan un **mayor riesgo** de desarrollo de enfermedades cardíacas, isquémicas, depresión, síndrome metabólico, úlceras, cáncer, obesidad, alteraciones gastrointestinales, fallos en la reproducción, etc. (Bonzini M. et al., 2011). Aún se desconoce qué personas son más susceptibles de desarrollar estas patologías al trabajar a turnos, pero parece que este tipo de horario laboral actúa como un factor estresante capaz de inducir la expresión de ciertas vulnerabilidades físicas o psicológicas del individuo. Sin embargo, las patologías crónicas se desarrollan a largo plazo, mientras que las consecuencias más inmediatas y frecuentes en estos trabajadores son la fatiga, la falta de sueño junto a alteraciones del mismo y deterioro de las funciones cognitivas; lo que aumenta el riesgo de accidentes.

Todos los trabajadores a turnos se pueden beneficiar de medidas higiénico-dietéticas como, mejorar el estado de alerta y la vigilia (por ejemplo, mediante siestas) y mejorar el sueño con buenos hábitos, dieta, actividad física, etc.

## 7.1 Adaptación circadiana

Lograr una correcta adaptación circadiana con el horario laboral es la mejor medida para evitar los efectos adversos secundarios a la desincronización. Sin embargo, esto es complicado y no suele ser posible, ya que no solo hay que conseguir la sincronización del reloj central con el medio, sí no también de los relojes periféricos, lo que lleva más tiempo.

Una **exposición correcta a la luz** puede facilitar la adaptación. Consistiría en la exposición a luz brillante durante la noche y evitar la luz solar durante la vuelta a casa (Pallesen S. et al., 2010). Sin embargo, aunque con estas medidas se puede llegar a lograr cierta adaptación, no parece que pueda conseguirse una adaptación completa ya que, entre otras cosas, los días libres lo dificultarían. No obstante, cierta adaptación parece ser beneficiosa. La adaptación se puede conseguir con la exposición a luz brillante durante las noches y el uso de gafas que bloqueen la luz azul durante el día. Con estos cambios se consigue un aumento del estado de alerta y una mejoría de las funciones cognitivas durante la noche (Smith M.R, Fogg L.F, Eastman C.I, 2009).

La exposición a la luz brillante durante la noche no solo favorece la adaptación circadiana, si no que mejora el estado de alerta, la actividad y el humor aunque sin alcanzar los mismos niveles que los de los trabajadores del turno de mañana (Drake C.L, Wright Jr. K.P, 2011). Hay que tener en cuenta que la exposición a la luz durante la noche, va a provocar una reducción de los niveles de melatonina. Cuando esta situación se mantiene de forma continua, se

asocia a un aumento del riesgo de desarrollar tumores (Schernhammer E.S., Schulmeister K., 2004).

El **ejercicio físico** también es un estímulo a tener en cuenta en la adaptación circadiana aunque no tenga tanto impacto como la exposición a la luz. Sin embargo, la realización de ejercicio durante la exposición a la misma podría potenciar su efecto. Por otra parte, con independencia de su eficacia en la sincronización circadiana, parece ser que la realización de ejercicio físico, durante al menos 5 horas semanales, reduce el riesgo de desarrollo de ciertas enfermedades cuya prevalencia está aumentada en este colectivo, como, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares o el síndrome metabólico (Atkinson G. et al., 2008).

## 7.2 Higiene del sueño

La higiene del sueño consiste en una serie de **medidas orientadas a mantener un correcto horario sueño/vigilia** y un entorno fresco, oscuro y silencioso en el que dormir. También incluye otras pautas como la restricción de sustancias como el alcohol o la cafeína antes de la hora de dormir.

Una correcta higiene del sueño es esencial para todos los individuos, pero hay ciertas medidas específicas para los trabajadores a turnos:

- Usar aire acondicionado o tener una habitación fresca para dormir durante los meses de verano.
- Usar persianas u otros elementos para mantener un ambiente oscuro.
- Apagar los dispositivos móviles durante el horario de sueño.
- Usar tapones para los oídos o dispositivos anti-ruido.
- Colocar alfombras para reducir el ruido generado por el resto de personas de la familia.
- Educar al resto de miembros de la familia para reducir el ruido y evitar que la persona que trabaja a turnos tenga responsabilidades durante sus horas de sueño, p.e. sacar a la mascota.

Por otro lado, también resulta útil dividir el sueño total en dos episodios: la mayor parte del sueño debe realizarse tras la jornada laboral, y una pequeña parte del mismo, el equivalente a una siesta, unas 2 horas antes de comenzar el trabajo. De esta forma se consigue reducir la fatiga, aumentar la atención y el estado de alerta durante la jornada laboral y simultáneamente aumentar las horas de sueño diarias (Mollicone D.J. et al., 2008).

También se ha demostrado que siestas de unos 40 min en mitad de la jornada laboral mejoran el tiempo de reacción, la alerta y reducen la fatiga durante el resto de la jornada; aunque no mejoran el estado de alerta durante la vuelta a casa en coche (Smith-Coggins R. et al., 2006). Sin embargo, hay que evitar la realización de tareas importantes o peligrosas justo después de la siesta

debido a la **inercia del sueño** (estado temporal de disminución de la capacidad cognitiva y del estado de alerta que se experimenta inmediatamente después de despertar). Parece que podría reducirse el efecto contraproducente de la inercia del sueño con la ingesta de cafeína previa a la siesta, ya que el efecto se aplicaría al despertar (Wertz A.T. et al., 2006).

### 7.3 Hipnóticos

El uso de ciertos hipnóticos como **triazolam o zolpidem** aumentan la cantidad total de sueño pero no con ello el estado de alerta durante el turno de noche. Las benzodiacepinas de acción corta no son de mucha ayuda en trabajadores a turnos, ya que no suelen tener problemas para iniciar el sueño, sí no más bien para mantenerlo. Además, hay que tener en cuenta la posible sedación durante el turno de trabajo como efecto secundario junto a otros como mareo, molestias gastrointestinales, cefalea etc.) (Frey D.J. et al., 2011).

### 7.4 Melatonina y agonistas melatoninérgicos

La administración de **melatonina** antes del sueño es eficaz mejorando su duración, en individuos con alteraciones en la sincronización circadiana. También se ha comprobado que aumenta la duración del sueño y la sensación de descanso pero no el estado de alerta y la actividad durante la jornada nocturna (Sharkey K.M., Fogg L.F., Eastman C.I., 2001).

Los **agonistas dopaminérgicos** (ramelteon y tasimelteon) también han demostrado los mismos efectos que la melatonina mejorando el sueño diurno. Entre los efectos secundarios del ramelteon destacan la fatiga, las náuseas, los mareos, la somnolencia y la exacerbación del insomnio. En cambio, en el tasimelteon no se han demostrado más efectos secundarios que con el uso de placebo (Rajaratman S.M. et al., 2009). Sin embargo, tanto la melatonina como sus agonistas pueden producir alteraciones en los niveles de prolactina.

### 7.5 Horario laboral

Siempre que sea posible, la jornada laboral no debe de durar más de 10 horas, ya que se asocia a un aumento importante del riesgo de accidentes. Entre los tipos de trabajo a turnos, parece ser que los cambios de turno a favor de las agujas del reloj (horario) es el que permite una adaptación más sencilla (Thorpy M.J., 2010). Esta mejor adaptación parece que guarda relación con el hecho de que nuestro reloj biológico tenga un periodo mayor de 24 horas. Sin embargo, hay un 21% de individuos de la población general que presentan un periodo menor de 24 horas en su reloj endógeno, por lo que se verían beneficiados de un cambio de turno en sentido contrario a la agujas del reloj.

### 7.6 Sustancias estimulantes

Las **metanfetaminas** a dosis bajas (5-10mg) aumentan los niveles de alerta y disminuyen la ingesta calórica. Sin embargo, a dosis mayores (10-20mg) se disparan los efectos secundarios, entre los que se encuentran: mareo,

nerviosismo, dificultad para concentrarse, palpitaciones, alteraciones gastrointestinales, hiporexia, etc (Hart C.L. et al., 2005).

La administración de dosis de 300mg de **cafeína** también mejora la alerta y actividad nocturnas, disminuyendo la influencia del proceso homeostático (proceso S) en periodos de vigilia prolongada o en individuos con desincronización circadiana. Sin embargo, parece que la cafeína tiene un mayor efecto favorecedor de la vigilia durante el día que durante la noche. Por este motivo, pese a que ayude a mantener la alerta y la vigilia durante el turno de noche, los trabajadores a turnos pueden tener un riesgo mayor de sufrir alteraciones del sueño secundarias a su ingesta, ya que dificultará el sueño por durante la mañana siguiente a su jornada laboral (Carrier J. et al., 2007). Aunque si la ingesta se realiza 8 horas antes del sueño diurno, no parece provocar mayores alteraciones que el placebo. Por otro lado, el consumo de bebidas energéticas que contienen cafeína durante la noche no parece mejorar la actividad ni la alerta pero sí que alteran el sueño diurno.

## **7.7 Otros neuroestimulantes**

El modafinilo y el armodafinilo son dos neuroestimulantes no anfetamínicos con los que se han realizado varios estudios en trabajadores a turnos. Ambos demostraron una mejora en la actividad y la alerta nocturnas sin alteraciones en el sueño diurno al compáralo con el placebo (Czeisler C.A. et al., 2009). Los dos fármacos fueron bastante bien tolerados, demostrándose algunos efectos adversos: náuseas, nerviosismo, insomnio, cefalea y nasofaringitis (solo con el armodafinilo).

## **8 CONCLUSIÓN**

El sistema circadiano es clave en la fisiología humana. Es un sistema que permite la integración y la sincronización de la mayoría de los elementos de un individuo, permitiendo el correcto funcionamiento de los mismos. Habitualmente no damos demasiada importancia a este sistema. Sin embargo, en el ritmo de vida al que estamos acostumbrados, es muy sencilla su alteración por la mala higiene del sueño, el trabajo a turnos/nocturno, la vida nocturna, los malos horarios de comidas, el uso de dispositivos luminosos durante la noche, etc. Además, su alteración es un gran factor de riesgo para desarrollar numerosas patologías muy frecuentes en la actualidad, como obesidad, cáncer, síndrome metabólico. etc., que se asocian a una gran morbimortalidad.

Detrás del control que ejerce el sistema circadiano se encuentran un gran número de genes reloj, secreciones hormonales y, en última instancia, procesos metabólicos. La alteración de estos genes desencadena los problemas comentados previamente. Por lo tanto, es esencial un buen entendimiento de estos mecanismos para prevenir y tratar esas patologías.

El principal estímulo externo o “zeitgeber” es el ciclo luz/oscuridad y el principal proceso circadiano a respetar para evitar la alteración, la desincronización y con ello la cronodisrupción, es el ciclo sueño/vigilia. Como hemos visto, este está relacionado con una gran cantidad de procesos. Por este motivo, si se

modifica el sueño, se altera el sistema circadiano y con ello se producen alteraciones hormonales, metabólicas, se favorece el desarrollo de procesos tumorales, etc.

El trabajo a turnos se considera un gran problema desde el punto de vista de los ritmos circadianos. Otros procesos como el jet-lag, también producen desincronizaciones a este nivel. Sin embargo, el trabajo a turnos provoca cronodisrupción crónica, y habitualmente durante muchos años. Por lo que el riesgo de desarrollar patología asociada es muy elevado. Pese a todo, evitar este tipo de trabajo es imposible en nuestra sociedad actual. Por ello, sería beneficioso tomar medidas para proteger a estos trabajadores y desarrollar nuevas estrategias preventivas y tratamientos enfocados a este campo.

## BIBLIOGRAFÍA

Abo T., Kawamura T., Watanabe H. "Physiological responses of extrathymic T cells in the liver". *Immunol Rev* 2000; 174:135-49.

Aeschbach D., Lockyer B. J., Dijk D. J. et al., "Use of transdermal melatonin delivery to improve sleep maintenance during daytime," *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2009; vol. 86; no. 4; pp. 378–382.

Ahren B. "Diurnal variation in circulating leptin is dependent on gender, food intake and circulating insulin in mice". *Acta Physiol Scand*. 2000;169(4):325–31. [PubMed: 10951124]

Al-Naimi S., Hampton S., Richard P., Tzung C. and Morgan L. "Postprandial metabolic profiles following meals and snacks eaten during simulated night and day shift work". *Chronobiology International*. 2004; vol. 21, no. 6, pp. 937–947.

Albrecht U., Ripperger A., "Clock genes". 2008.

American Academy of Sleep Medicine. "International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual". 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

Antle M. C., Silver R. "Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock". *Trends Neurosci*. 2005; 28:145-51.

Archer S. N., Oster H., "How sleep and wakefulness influence circadian rhythmicity: effects of insufficient and mistimed sleep on the animal and human transcriptome", *J Sleep Res.*, 2015; 24: 476-493.

Arendt J., "Shift work: coping with the biological clock", *Occupational Medicine*, 2010; 60:10-20.

Aschoff J. "Exogenous and endogenous components in circadian rhythms". *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1960;25:11–28

Atkinson G., Fullick S., Grindey C., Maclaren D. "Exercise, energy balance and the shift worker". *Sports Med* 2008;38:671e85.

Bjorvatn B, Pallesen S. "A practical approach to circadian rhythm sleep disorders". *Sleep Med Rev*. 2009 Feb;13(1):47-60.

Boivin D. B., Boudreau P., "Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms", *Pathologie Biologie*, 2014; 62: 292-301

Bonzini M., Palmer K., Coggon D., Carugno M., Cromi A., Ferrario M. "Shift work and pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis of currently available epidemiological studies". *BJOG* 2011;118:1429e37.

Borgs L., Beukelaers P., Vandenbosch R., Belachew, S., Nguyen L., Malgrange B., "Cell "circadian" cycle", *Landes Bioscience*, 2009; 8:6, 822-837.

Buhr D., Takahashi S. "Molecular components of the mammalian circadian clock". *Handb Exp Pharmacol*, 2013.

Buijs R., Salgado R., Sabath E. and Escobar C. "Peripheral circadian oscillators: time and food". *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2013; vol. 119, pp. 83–103.

Burgess H., Revell V., Molina T., and Eastman C. "Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5mg versus 3.0mg," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; vol. 95; no. 7; pp. 3325–3331.

Carrier J., Fernandez-Bolanos M., Robillard R., Dumont M., Paquet J., Selmaoui B., et al. "Effects of caffeine are more marked on daytime recovery sleep than on nocturnal sleep". *Neuropsychopharmacology* 2007;32: 964e72.

Chaput J. P., et al. "Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study". *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(1):253–61. [PubMed: 17228054]

Chaput P., Lord C., Aubertin-Leheudre M., Dionne I., Khalil A., and Tremblay A. "Is overweight/obesity associated with short sleep duration in older women?". *Aging Clinical and Experimental Research*. 2007; vol. 19, no. 4, pp. 290–294.

Chen S. T., Choo K. B., Hou M. F., Yeh K. T., Kuo S. J., Chang J. G. "Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers". *Carcinogenesis* 2005;1241-6.

Coomans C. P., van den Berg S. A., Lucassen E. A., Houben T., Pronk A. C., van der Spek R. D., Kalsbeek A., Biermasz N. R., Willems van Dijk K., Romijn J.A., et al. "The suprachiasmatic nucleus controls circadian energy metabolism and hepatic insulin sensitivity". *Diabetes*. 2013; 62:1102–1108. [PubMed: 23274903]

Czeisler C. A., Walsh J. K., Wesnes K. A., Arora S., Roth T. "A randomized clinical trial of armodafinil for the treatment of excessive sleepiness associated with shift-work disorder". *Mayo Clin Proc* 2009;84:958e72.

Dallmann R., Viola A. U., Tarokh L., Cajochen C., Brown S. A.. "The human circadian metabolome". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109:2625–2629. [PubMed: 22308371]

Damiola F., Minh N. L., Preitner N., Kornmann B., Fleury-Olela F., Schibler U. "Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus". *Genes Dev*. 2000; 14:2950-61.

Dijk DJ., von Schantz M. "Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators". *J. Biol. Rhythms*. 2005; 20:279–90.

Drake C. L., Wright Jr. K. P. "Shift work, shift work disorder, and jet lag. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors". Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 784e98.

Dumbell R., Matveeva O. and Oster H. "Circadian clocks, stress and immunity." *Frontiers in Endocrinology*, 2016; 7; artículo 37.

Durgan D. J., Pat B. M., Laczy B., Bradley J. A., Tsai J. Y., Grenett M. H., Ratcliffe W. F., Brewer R. A., Nagendran J., Villegas-Montoya C., et al. "O-GlcNAcylation, novel post-translational modification linking myocardial metabolism and cardiomyocyte circadian clock". *J Biol Chem*. 2011; 286:44606–44619. [PubMed: 22069332]

Durgan D., Pulinilkunnil T., Villegas-Montoya C., Garvey M., Frangogiannis N., Michael L., Chow C., Dyck J., Young M. "Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day- dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock". *Circ Res*. 2010; 106:546–550. [PubMed: 20007913]

Dyar K. A., Ciciliot S., Wright L. E., Bienso R. S., Tagliazucchi G. M., Patel V. R., Forcato M., Paz M. I., Gudiksen A., Solagna F., et al. "Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock". *Mol Metab*. 2014; 3:29–41. [PubMed: 24567902]

Ederly I. "Circadian rhythms in a nutshell". *Physiol Genomics*. 2000; 3:59–74. [PubMed: 11015601]

Eriksson A., van den Donk M., Hilding A. and Östenson C. "Work stress, sense of coherence, and risk of type 2 diabetes in a prospective study of middle-aged Swedish men and women". *Diabetes Care*. 2013; vol. 36, no. 9, pp. 2683–2689.

Erren T. C., Reiter R. J. "Defining chronodisruption". *J Pineal Res*. 2009;46:245-7.

Esquirol Y., Bongard V., Ferrieres J., Verdier H. and Perret B. "Shiftwork and higher pancreatic secretion: early detection of an intermediate state of insulin resistance?". *Chronobiology International*. 2012; vol. 29, no. 9, pp. 1258–1266.

Filipski E, King VM, Li X, Granda TG, Mormont MC, Liu X, Claustrat B, Hastings MH, Lévi F. "Host circadian clock as a control point in tumor progression". *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:690– 697. [PubMed: 11983758]

Frey D. J., Ortega J. D., Wiseman C., Farley C. T., Wright Jr. K. P. "Influence of zolpidem and sleep inertia on balance and cognition during nighttime awakening: a randomized placebo-controlled trial". *J Am Geriatr Soc* 2011;59:73e81.

Fu L., Pelicano H., Liu J., Huang P., Lee C. C. "The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo". *Cell*. 2002; 111:41-50.

Gery S, Komatsu N, Kawamata N, Miller CW, Desmond J, Virk RK, et al.

“Epigenetic silencing of the candidate tumor suppressor gene Per1 in non-small cell lung cancer”. *Clin Cancer Res.* 2007; 13:1399-404.

Gery S., Gombart A. F., Yi W. S., Hofmann W., Koeffler H. P. “Transcription profiling of C/EBP targets identifies Per2 as a gene implicated in myeloid leukemia”. *Blood* 2005; 106:2827-35.

Gery S., Komatsu N., Baldjyan L., Yu A., Koo D., Koeffler H.P. “The circadian gene Per1 plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells”. *Mol Cell* 2006; 22:375-82.

Gómez-Abellán P., Madrid J. A., Ordovás J.M., Garaulet M., “Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico”, *Endocrinol Nutr*, 2012; 59 (1): 50-61.

Hardin P. E. “Transcription regulation within the circadian clock: the E-box and beyond”. *J Biol Rhythms.* 2004; 19:348-60.

Hart C. L., Haney M., Nasser J., Foltin R. W. “Combined effects of methamphetamine and zolpidem on performance and mood during simulated night shift work”. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:559e68.

Hernández-Rosas F., Santiago-García J., “Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer”, *iMedPub Journals*, 2010; vol. 6: nº 9.

Hofman M.A. “The human circadian clock and aging”. *Chronobiology International.* 2000; 17: 245-259.

Holl R. W., Hartman M. L., Veldhuis J.D., Taylor, W. M. and Thorner M. O. “Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages”. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1991; vol. 72; no. 4; pp. 854– 861.

Holmbäck U., Forslund A., Lowden A. et al. “Endocrine responses to nocturnal eating—possible implications for night work”. *European Journal of Nutrition.* 2003; vol. 42, no. 2, pp. 75–83.

Ika K., Suzuki E., Mitsuhashi T., Takao S. and Doi H. “Shift work and diabetes Mellitus among male workers in Japan: does the intensity of shift work matter?”. *Acta Medica Okayama.* 2013; vol. 67, no. 1, pp. 25–33.

Ishikawa A., Sakai K., Maki T., Mizuno Y., Niimi K., Oda Y., Takahashi E., “Investigation of sleep–wake rhythm in non-human primates without restraint during data collection”. *Sleep Science Laboratories, HAMRI Co* ,2016.

Kalsbeek A., la Fleur S. E., Fliers E. “Circadian control of glucose metabolism. *Molecular Medicine*”. 2014.

Kanathur N, Harrington J, Lee-Chiong T Jr. “Circadian rhythm sleep disorders”. *Clin Chest Med.* 2010 Jun;31(2):319-25.

Karlsson B., Knutsson A., Lindahl B. and Alfreds L. "Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study". *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2003; vol. 76, no. 6, pp. 424–430.

Kluge M., Gazea M., Schüssler P. et al. "Ghrelin increases slow wave sleep and stage 2 sleep and decreases stage 1 sleep and REM sleep in elderly men but does not affect sleep in elderly women". *Psychoneuroendocrinology*. 2010; vol. 35; no. 2; pp. 297–304.

La Fleur S. E., Kalsbeek A., Wortel J., Buijs R. M. "A suprachiasmatic nucleus generated rhythm in basal glucose concentrations". *J Neuroendocrinol*. 1999; 11:643–652. [PubMed: 10447803]

La Fleur S. E., Kalsbeek A., Wortel J., Fekkes M. L., Buijs R. M. "A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus". *Diabetes*. 2001; 50:1237–1243. [PubMed: 11375322]

Lamia K. A., Storch K. F., Weitz C. J. "Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105:15172–15177. [PubMed: 18779586]

Laposky A., Bass J., Kohsaka A. and Turek F. "Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism". *FEBS Letters*. 2008; vol. 582, no. 1, pp. 142–151.

Le Martelot G., Claudel T., Gatfield D., Schaad O., Kornmann B., Lo Sasso G., Moschetta A., Schibler U.. "REV-ERB $\alpha$  participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis". *PLoS Biol*. 2009; 7:e1000181. [PubMed: 19721697]

Leon J., Acuña-Castroviejo D., Escames G., Tan D. X., Reiter R. J. "Melatonin mitigates mitochondrial malfunction". *J Pineal Res*. 2005;38:1-9.

Leproult R., Holmbäck U., and van Cauter E. "Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss". *Diabetes*. 2014; vol. 63, no. 6, pp. 1860–1869.

Machado R. B., Suchecki D. "Neuroendocrine and Peptidergic Regulation of Stress-Induced REM Sleep Rebound". *Front. Endocrinol*. 2016; 7:163. doi: 10.3389/fendo.2016.00163

Marqueze, Uihôa M. and Moreno C. "Effects of irregular-shift work and physical activity on cardiovascular risk factors in truck drivers". *Revista de Saude Publica*. 2013; vol. 47, no. 3, pp. 497–505.

McMenamin T. M. "A time to work: recent trends in shift work and flexible schedules". *Mon Labor Rev* 2007;130:9e11.

Miller BH, McDearmon EL, Panda S, Hayes KR, Zhang J, Andrews JL, Antoch MP, Walker JR, Esser KA, Hogenesch JB, Takahashi JS. "Circadian and

CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation". Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104:3342–3347. [PubMed: 17360649]

Mollicone D. J., Van Dongen H. P., Rogers N. L., Dinges D. F. "Response surface mapping of neurobehavioral performance: testing the feasibility of split sleep schedules for space operations". Acta Astronaut 2008;63: 833e40.

Moon S. H., Lee B. J., Kim S. J., Kim H. C. "Relationship between thyroid stimulating hormone and night shift work". Ann Occup Environ Med. 2016 Oct 6;28:53.

Morris C. J., Aeschbach D., Scheer F. A. "Circadian system, sleep and endocrinology". Mol Cell Endocrinol. 2012 Feb 5;349(1):91-104.

Mullington J. M., et al. "Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men". J Neuroendocrinol 2003;15(9):851–4. [PubMed: 12899679]

Nakajima Y., Takahashi T., Shetty V. and Yamaguchi M. "Patterns of salivary cortisol levels can manifest work stress in emergency care providers". *The Journal of Physiological Sciences*. 2012; vol. 62, no. 3, pp. 191–197.

Omisade A., Buxton O., Rusak B. "Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women". Physiology & Behavior. 2010; 99 ;651–656.

Pallesen S., Bjorvatn B., Magerøy N., Saksvik I. B., Waage S., Moen B. E. "Measures to counteract the negative effects of night work". Scand J Work Environ Health 2010;36:109e20.

Pan X., Hussain M. M. "Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice". J Lipid Res. 2009; 50:1800–1813. [PubMed: 19387090]

Peschke E., Peschke D. "Evidence for a circadian rhythm of insulin release from perfused rat pancreatic islets". Diabetologia. 1998; 41:1085–1092. [PubMed: 9754828]

Quin L. Q., Li J., Wang Y., Wang J., Xu J. Y., Kaneko T. "The effects of nocturnal life on endocrine circadian pattern in healthy subjects". Life Sci. 2003;73:2467-75.

Rajaratnam S. M., Polymeropoulos M. H., Fisher D. M., Roth T., Scott C., Birznieks G., et al. "Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials". Lancet 2009;373:482e91.

Rau E., Meyer D. K. "A diurnal rhythm of incorporation of L-[3H] leucine in myocardium of the rat". Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab. 1975; 7:105–110. [PubMed: 131959]

Reddy A. B., Karp N. A., Maywood E. S., Sage E. A., Deery M., O'Neill J. S., Wong G. K., Chesham J., Odell M., Lilley K.S. "Circadian orchestration of the hepatic proteome". Curr Biol. 2006; 16:1107–1115. [PubMed: 16753565]

Reinke H, Saini C, Fleury-Olela F, Dibner C, Benjamin IJ, Schibler U. "Differential display of DNA-binding proteins reveals heat-shock factor 1 as a circadian transcription factor". *Genes Dev.* 2008; 22:331–345. [PubMed: 18245447]

Rensing L., Ruoff P. "Temperature effect on entrainment, phase shifting, and amplitude of circadian clocks and its molecular bases". *Chronobiol Int.* 2002; 19:807–864. [PubMed: 12405549]

Reppert SM, Weaver DR. "Coordination of circadian timing in mammals". *Nature* 2002; 418:935–41

Sartori C., Dessen P., Mathieu C., Monney A., Bloch J., Nicod P., et al. "Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice". *Endocrinology.* 2009;150:5311-7.

Scheer F., Hilton M., Mantzoros C., and Shea S. "Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009; vol. 106; no. 11; pp. 4453–4458.

Scheer F., Hilton M., Mantzoros C., and Shea S. "Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009; vol. 106, no. 11, pp. 4453–4458.

Scheer F., Zeitzer J., Ayas N., Brown R., Czeisler C., and Shea S., "Reduced sleep efficiency in cervical spinal cord injury; association with abolished night time melatonin secretion". 2006; *Spinal Cord*; vol. 44; no. 2; pp. 78– 81.

Schernhammer E. S., Schulmeister K. "Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels?" *Br J Cancer.* 2004;90:941e3.

Schiavo-Cardozo D., Lima M. M., Pareja J. C., Geloneze B. "Appetite-regulating hormones from the upper gut: disrupted control of xenin and ghrelin in night workers". *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Dec;79(6):807-11.

Schibler U. Clock-tal: Interactions between central and peripheral circadian oscillators in mammals. 2016; Doi: 10.1101/sqb.2015.80.027490.

Schoeller DA, et al. "Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing". *J Clin Invest.* 1997;100(7):1882–7. [PubMed: 9312190]

Schuessler P., Uhr M., Ising M., Schmid D., Weikel J. and Steiger A. "Nocturnal ghrelin levels—relationship to sleep EEG, the levels of growth hormone, ACTH and cortisol- and gender differences". *Journal of Sleep Research.* 2005; vol. 14; no. 4; pp. 329–336.

Shannon M., Uduak S. and Martin E. "Circadian regulation of metabolism". *J Endocrinol.* 2014; 222(2): R75–R96. doi:10.1530/JOE-14-0200.

Sharkey K. M., Fogg L. F., Eastman C. I. "Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work". *J Sleep Res* 2001;10:181e92.

Shea S. A., Hilton M., Orlova C., Ayers R. and Mantzoros C. "Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; vol. 90, no. 5, pp. 2537–2544.

Shostak A., Meyer-Kovac J., Oster H. "Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues". *Diabetes*. 2013; 62:2195–2203. [PubMed: 23434933]

Sinton C. M., Fitch T. E., and Gershenfeld H. K.. "The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation". *Journal of Sleep Research*. 1999; vol. 8; no. 3; pp. 197–203.

Smith M. R., Fogg L. F., Eastman C. I. "A compromise circadian phase position for permanent night work improves mood, fatigue, and performance". *Sleep* 2009;32:1481e9.

Smith-Coggins R., Howard S. K., Mac D. T., Wang C., Kwan S., Rosekind M. R., et al. "Improving alertness and performance in emergency department physicians and nurses: the use of planned naps". *Ann Emerg Med* 2006;48: 596e604. 604.e1-3.

Sookoian S., Gemma C., Gianotti T. et al. "Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation". *Journal of Internal Medicine*. 2007; vol. 261, no. 3, pp. 285–292.

Spiegel K., et al. "Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite". *Ann Intern Med* 2004;141(11):846–50. [PubMed: 15583226]

Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 2001; 291:490-3.

Swanson G., Forsyth C. B., Tang Y., Shaikh M., Zhang L., Turek F. W., Keshavarzian A. "Role of intestinal circadian genes in alcohol-induced gut leakiness". *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35:1305–1314. [PubMed: 21463335]

Thorpy M. J. "Managing the patient with shift-work disorder". *J Fam Pract* 2010;59(Suppl.):S24e31.

Ulhôa M., Marqueze E., Kantermann T., Skene D., and Moreno C. "When does stress end? Evidence of a prolonged stress reaction in shiftworking truck drivers". *Chronobiology International*. 2011; vol. 28, no. 9, pp. 810–818.

Valck E., Quanten S., Berckmans D. and Cluydts R. "Simulator driving performance, subjective sleepiness and salivary cortisol in a fast-forward versus a slow-backward rotating shift system". *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 2007; vol. 33, no. 1, pp. 51–57.

van der Helm E., Walker P. M. "Sleep and Emotional Memory Processing". *Sleep Med Clin*. 2011; 6(1): 31–43.

van Liempt S., Vermetten E., Lentjes E., Arends J., and Westenberg H., "Decreased nocturnal growth hormone secretion and sleep fragmentation in combat-related posttraumatic stress disorder; potential predictors of impaired memory consolidation," *Psychoneuroendocrinology*. 2011; vol. 36; no. 9; pp. 1361–1369.

Vangelova K. "Stress and fatigue in sound engineers: the effect of broadcasting in a life show and shift work". *Central European Journal of Public Health*. 2008; vol. 16, no. 2, pp. 87–91.

Verrillo E., Bizzarri C., Bruni O. et al. "Effects of replacement therapy on sleep architecture in children with growth hormone deficiency". *Sleep Medicine*. 2012; vol. 13; no. 5; pp. 496–502.

Wehr T. A., Aeschbach D., Duncan W. C. Jr. "Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system". *J Physiol*. 2001 Sep 15; 535(Pt 3): 937–951.

Weikel J. C., Wichniak A., Ising M. et al., "Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans". *The American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*. 2003; vol. 284; no. 2; pp. E407–E415.

Wertz A. T., Ronda J. M., Czeisler C. A., Wright Jr. K. P. "Effects of sleep inertia on cognition". *JAMA* 2006;295:163e4. Erratum in *JAMA*. 2006;295:760.

Won King T., Jeong J., Hong S., "The Impact of Sleep and Circadian Disturbance on Hormones and Metabolism", *International Journal of Endocrinology*, 2015.

Wright Jr. K. P., Bogan R. K., Wyatt J. K., "Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD)", *Sleep Medicine Reviews*, 2013; 17: 41-54.

Wyatt J., Dijk D., Ritz-De Cecco A., Ronda J., and Czeisler C.. "Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent". *Sleep*. 2006; vol. 29; no. 5; pp. 609–618.

Young J., Waclawski E., Young J. and Spencer J. "Control of type 1 diabetes mellitus and shift work". *Occupational Medicine*. 2013; vol. 63, no. 1, pp. 70–72.

Young M., Razeghi P., Cedars A., Guthrie P., Taegtmeyer H. "Intrinsic diurnal variations in cardiac metabolism and contractile function". *Circ Res*. 2001; 89:1199–1208. [PubMed: 11739286]

Yu K. H., Yi Y. H., Kim Y. J., Cho B. M., Lee S. Y., Lee J. G., Jeong D. W., Ji S. Y. "Shift Work Is Associated with Metabolic Syndrome in Young Female Korean workers". *Korean J Fam Med*. 2017; Mar;38(2):51-56.

Zhang E. E., Liu Y., Dentin R., Pongsawakul P. Y., Liu A. C., Hirota T., Nusinow D. A., Sun X., Landais S., Kodama Y., et al. "Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis". *Nat Med.* 2010; 16:1152–1156. [PubMed: 20852621]